

## TERAPIA ORMONALE DELL'INFERTILITA' MASCHILE

### PREMESSA

Una spermatogenesi quantitativamente e qualitativamente normale necessita dell'azione sinergica dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH). Entrambi sono essenziali sia per l'avvio più che per il mantenimento della spermatogenesi. L'FSH stimola la proliferazione delle cellule di Sertoli, induce l'attività mitotica degli spermatogoni e supporta la differenziazione cellulare e la mitosi fino allo stadio spermatidico. L'LH agisce invece indirettamente, incrementando la sintesi di testosterone da parte delle cellule di Leydig e esponendo i tubuli seminiferi ad una concentrazione di testosterone 100 volte superiore a quella plasmatica; il testosterone a sua volta promuove la spermatogenesi, in particolare la spermiogenesi, attraverso meccanismi genomici e non genomici.

### INFERTILITA' MASCHILE IDIOPATICA

**Terapia con FSH.** In circa il 30% dei casi di infertilità maschile la causa dell'alterazione dei parametri seminali resta inspiegata anche dopo un adeguato processo diagnostico ("infertilità idiopatica"). Sebbene di comune riscontro nella pratica clinica, non esistono ancora terapie eziologiche approvate per l'infertilità idiopatica; i risultati ottenuti nell'ipogonadismo ipogonadotropo hanno tuttavia giustificato l'estensione dell'uso delle gonadotropine nella stimolazione della spermatogenesi anche in questi pazienti, e ad oggi un numero crescente di evidenze scientifiche sostiene l'efficacia della terapia con FSH.

#### *Misure di efficacia*

Vi sono numerosi dati a favore della terapia con FSH (sia umano che ricombinante) allo scopo di incrementare la conta e la motilità spermatica in soggetti infertili con oligozoospermia o oligoastenozoospermia idiopatica e livelli di gonadotropine nel range della norma. Similmente, in coppie con infertilità idiopatica da fattore maschile, l'FSH (sia umano che ricombinante) sembra efficace nell'aumentare il tasso di gravidanza spontanea; i dati sul tasso di gravidanza ottenuta con tecniche di riproduzione medicalmente assistita (PMA) sono invece meno convincenti.

Per quanto riguarda i parametri seminali di secondo livello, solo un numero esiguo di studi ha valutato l'efficacia dell'FSH nel ridurre il livello di frammentazione del DNA spermatico, con risultati incoraggianti soprattutto nei pazienti con alti valori di DNA *fragmentation index* (DFI), sebbene non vi siano dati definitivi riguardo ad un cut-off di DFI predittivo di successo.

#### *Parametri basali predittivi di risposta terapeutica*

Livelli di FSH superiori al range di normalità sono universalmente considerati predittivi di una mancata risposta terapeutica al trattamento con FSH, che pertanto non dovrebbe essere somministrato in questi casi.

E' stato riportato che l'esame citologico testicolare tramite FNAC (*fine-needle aspiration cytology*) è in grado di predire la risposta al trattamento con FSH in soggetti oligospermici; in particolare, il riscontro di ipospermatogenesi con arresto maturativo risulterebbe predittivo di mancato successo terapeutico in termini di miglioramento dei parametri seminali. Analogamente, l'arresto maturativo è risultato associato a un numero superiore di spermatidi nel liquido seminale, laddove una conta spermatidica inferiore, parametro valutabile senza tecniche neppure minimamente invasive, è risultata associata a una più alta probabilità di miglioramento dei parametri seminali e di ottenimento di gravidanza sia spontanea che con PMA dopo terapia con rFSH.

Infine, sebbene sia stato riportato che i polimorfismi del gene del recettore dell'FSH e dell'FSH possono influenzare la risposta alla terapia, non vi sono ancora dati definitivi riguardo all'uso di un approccio farmacogenetico allo scopo di individuare a priori i *responders* alla terapia.

#### *Dosi e durata del trattamento*

La maggior parte dei dati disponibili ad oggi in letteratura derivano da studi che hanno valutato l'efficacia della terapia con FSH urinario purificato ad una dose cumulativa settimanale  $\leq$  450 UI (ad es., 150 UI per 3 volte alla settimana) e con rFSH ad una dose cumulativa settimanale

>450 UI per 3 mesi. Vi sono tuttavia alcune evidenze a favore di una somministrazione più a lungo termine ( $\geq 4$  mesi).

**Antiestrogeni (SERMs - modulatori selettivi del recettore estrogenico, inibitori dell'aromatasi).** Il razionale del loro utilizzo è di aumentare la secrezione endogena di LH, FSH e testosterone bloccando il feedback degli estrogeni sull'asse ipotalamo-ipofisi. In una metanalisi la terapia con i SERMs clomifene 50 mg/die o tamoxifene 10 mg/die è risultata aumentare il tasso di gravidanza rispetto ai controlli. Nella pratica clinica possono essere utilizzati, ma nel maschio sono off-label: la prescrizione necessita quindi la firma di un consenso informato ed il loro costo è a totale carico del paziente, seppure contenuto.

Vi sono anche alcune evidenze a favore della terapia con inibitori dell'aromatasi (letrozolo 1 mg/die o anastrozolo 2.5 mg/die), ma la somministrazione a lungo termine solleva preoccupazioni riguardo alla perdita di massa ossea; il loro uso non è al momento raccomandato.

## **INFERTILITA' DA IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO**

**Gonadotropine.** La gonadotropina corionica umana (hCG) è usata come terapia sostitutiva dell'LH negli uomini con ipogonadismo ipogonadotropo da patologia ipotalamico-ipofisaria e desiderio di fertilità. La posologia è di 1500-2000 UI (polvere e solvente da ricostituire in soluzione iniettabile) per via sottocutanea (s.c.) o intramuscolare (i.m) per 3 volte alla settimana (sempre gli stessi 3 giorni, ad es. lunedì, mercoledì e venerdì) per almeno sei mesi. La dose di hCG dovrebbe essere modulata in funzione dei sintomi di ipogonadismo, delle concentrazioni sieriche di testosterone e dei parametri seminali. Se dopo 6-9 mesi di terapia con hCG il paziente rimane azoospermico o gravemente oligospermico, è opportuno inserire in terapia l'FSH alla dose di 75-150 UI per 3 volte alla settimana.

**GnRH pulsatile.** Nei pazienti con patologia ipotalamica, la spermatogenesi può essere teoricamente stimolata anche tramite la somministrazione pulsatile, tramite pompa ad infusione sottocutanea, di boli di ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) ogni 2 ore; la dose iniziale di circa 25 ng/kg può essere incrementata, fino a quando la concentrazione di testosterone sierico raggiunga la normalità, fino anche a 600 ng/kg. Questa opzione terapeutica è fortemente limitata da scarsa compliance, costi elevati e disponibilità limitata, e in Italia non è al momento una scelta percorribile se non nel contesto di studi clinici.

## **NOTE PRATICHE**

Le gonadotropine per uso terapeutico possono essere ottenute per estrazione da urina umana attraverso varie fasi di purificazione, oppure mediante tecnologia del DNA ricombinante da culture cellulari ovariche di mammiferi; in particolare, sono state sviluppate preparazioni di FSH ricombinante (rFSH) per evitare il rischio teorico di trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jakob. Mentre vi sono numerosi studi di confronto tra rFSH e FSH estrattivo nell'induzione dell'ovulazione, i dati sulla spermatogenesi sono più scarsi, ma ad oggi non risultano differenze significative nell'uso dell'uno o dell'altra forma. E' invece importante considerare che i costi delle preparazioni ricombinanti sono assai più elevati. Recentemente sono state anche autorizzate due preparazioni biosimilari di Follitropina alfa.

Nella Tabella vengono riassunte le gonadotropine attualmente in commercio in Italia per il trattamento dell'infertilità maschile. Per quanto riguarda i preparati a base di FSH, la rimborsabilità da parte del SSN è regolata dalla Nota AIFA 74, su diagnosi e piano terapeutico (PT) - per 4 mesi, rinnovabile fino a 18 - di strutture specialistiche, ed è attualmente limitata al trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/mL.

		<b>Principio attivo</b>	<b>Nome commerciale</b>
<b>FSH</b>	Umano	Urofollitropina CLASSE A, NOTA 74 (PT)	FOSTIMON ® polvere e solvente per soluzione iniettabile
	Ricombinante	Follitropina alfa CLASSE A, NOTA 74 (PT)	GONAL-f ® polvere e solvente per soluzione iniettabile
			Bemfola ® soluzione iniettabile in penna preriempita; biosimilare (farmaco di riferimento GONAL-f ®)
			Ovaleap ® soluzione iniettabile in cartuccia; biosimilare (farmaco di riferimento GONAL-f ®)
	Follitropina beta CLASSE A, NOTA 74 (PT)	Puregon ® soluzione iniettabile	
<b>hCG</b>	Umano	gonadotropina corionica CLASSE C	Gonasi HP ® polvere e solvente per soluzione iniettabile Pregnyl ® polvere e solvente per soluzione iniettabile

## **BIBLIOGRAFIA**

Agenzia Italia del Farmaco (AIFA) in collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia (SIE). Concept Paper su Approccio farmacologico all'infertilità di coppia - le Gonadotropine. 2015. Consultabile presso:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/CPGONADOTROPINE\\_AIFA.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/CPGONADOTROPINE_AIFA.pdf)

Agenzia Italia del Farmaco (AIFA). Modifica alla Nota 64 Determina AIFA n.1073/2016 (GU Serie Generale n. 201 del 29/08/2016). Consultabile presso: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-74>

Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD005071

Casamonti E, Vinci S, Serra E, Fino MG, Brillì S, Lotti F, Maggi M, Coccia ME, Forti G, Krausz C. Short-term FSH treatment and sperm maturation: a prospective study in idiopathic infertile men. *Andrology* 2017; 5:414-422

Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*. 2013;1:749-57

Foresta C, Bettella A, Merico M, Garolla A, Ferlin A, Rossato M. Use of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility. *Fertil Steril* 2002; 77:238-244

Garolla A, Ghezzi M, Cosci I, Sartini B, Bottacin A, Engl B, Di Nisio A, Foresta C (2017) FSH treatment in infertile males candidate to assisted reproduction improved sperm DNA fragmentation and pregnancy rate. *Endocrine* 2017; 56:416-425

Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H; European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2016 update.

Matsumoto AM. Treatment of male infertility. In Snyder PJ, Martin KA eds. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ©2017 UpToDate

Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014;2:794-808

Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *FertilSteril*. 2012;98:1359-62.

Santi D, Granata AR, Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis. *Endocr Connect* 2015;4:R46-58

**Autore:** Elisa Maseroli, Mario Maggi (FI)

**Commissione Linee Guida SIAMS:** Elisa Giannetta (Roma), Sandro La Vignera (Catania), Sara Marchiani (Firenze), Pier Francesco Palego (Padova)