

Terapia non ormonale dell'infertilità maschile

L'infertilità maschile riconosce molteplici cause ma molte di esse restano ancora misconosciute e nel 30% dei casi i pazienti mostrano quadri di infertilità idiopatica spesso accompagnati da alterazioni dei parametri seminali come oligo-asteno-teratozoospermia (OAT) o ancora da normozoospermia con assenza di altri fattori eziologici riconoscibili.

Il trattamento medico non ormonale occupa un ruolo rilevante nell'infertilità maschile soprattutto nei casi in cui, individuata la causa, tale trattamento è in grado di risolverla o contribuire al miglioramento del microambiente ove gli spermatozoi vengono prodotti e maturano. Il trattamento medico non ormonale può essere di tipo:

- "razionale" o "non empirico" quando la causa è ben identificata ed è possibile la sua risoluzione ;
- "empirico": nei pazienti con OAT idiopatica, normozoospermia e infertilità idiopatica e/o nelle OAT la cui causa non è risolvibile;

È bene differenziare il trattamento non empirico, a seconda del fatto che sia presente o meno la noxa patogena. Infatti, nelle forme microbiche, con identificazione del microrganismo dopo coltura e relativo antibiogramma, la terapia antibiotica deve essere mirata, mentre nelle forme virali (papillomavirus) è possibile ricorrere a trattamenti preventivi. Gli antibiotici più utilizzati nella pratica clinica sono:

- fluorochinoloni come terapia di prima linea (ciprofloxacina alle dosi di 500 mg 1-2 volte/die e levofloxacina 500 mg 1 volta/die per 20-28 giorni),
- macrolidi (azitromicina 1 g 1 volta/die per 7-10 giorni) per *Chlamydia trachomatis* e batteri Gram positivi,
- tetracicline (doxiciclina 100 mg 1-2 volte/die per 28 giorni) per *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* and *Ureaplasma*, meno verso stafilococchi coagulasi negativi, *Escherichia coli*, altre *Enterobacteriaceae* e enterococchi.

Altri antibiotici meno utilizzati nella terapia dell'infertilità maschile sono trimethoprim, antibiotici beta-lattamici ecc.. e vengono utilizzati nei casi di resistenze o allergie/intolleranze.

Nelle forme infiammatorie, ove non sia stato possibile riscontrare la noxa patogena la terapia empirica trova ancora poche evidenze scientifiche a suo sostegno ma nella pratica clinica l'uso di farmaci anti-infiammatori, fibrinolitici e antiossidanti è piuttosto frequente e spesso porta al raggiungimento della gravidanza.

Le forme infiammatorie caratterizzate da leucocitospermia (leucociti seminali $>10^6$ mil/ml) rispondono bene al trattamento con farmaci antinfiammatori e fibrinolitici. Tali terapie spesso si rendono indispensabili dopo trattamenti antibiotici, quando anche dopo eradicazione del microrganismo persista un elevato numero di leucociti e nelle forme complicate di infiammazioni delle ghiandole accessorie maschili (prostato-vescicolo-epididimiti). L'incremento dei leucociti nel liquido seminale può inoltre determinare stress ossidativo con aumento di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), altro importante meccanismo di danno nemaspermico. Elevate concentrazioni di ROS, che eccedono le possibilità di controllo da parte dei sistemi antiossidanti naturalmente presenti nel liquido seminale, determinano perossidazione lipidica delle membrane plasmatiche alterando non solo i parametri spermatici convenzionali ma anche quelli biofunzionali (1). Inoltre, una metanalisi mostra che i livelli di ROS sono inversamente associati ai tassi di fertilizzazione dopo tecniche di procreazione medicalmente assistita (2). In questi casi trovano spazio le molecole con azione antiossidante che devono essere somministrate solo se eradicata la noxa patogena e possono essere associate ai farmaci antinfiammatori o fibrinolitici.

I farmaci antinfiammatori possono essere suddivisi in:

- non steroidei
- steroidei

I salicilati sembrano avere un effetto negativo sulla fertilità, mentre qualche evidenza di miglioramento spermatico emerge con l'utilizzo di cox-2 inibitori (rofecoxib 25 mg per 30 giorni o valdecoxib 20 mg per 2 settimane). Dunque, tali farmaci andrebbero prescritti per il trattamento delle forme acute di infiammazione delle ghiandole accessorie maschili per attenuare i sintomi, e l'uso cronico di essi andrebbe sconsigliato. I farmaci antinfiammatori steroidei (glucocorticoidi) trovano largo impiego nelle forme autoimmunitarie con presenza di anticorpi antispermatozoo (ASA) come anche confermato da una recente meta-analisi che ha mostrato un effetto negativo degli ASA sui parametri spermatici quali concentrazione, motilità totale e sui tempi di liquefazione (3). Inoltre, uno studio recente ha dimostrato che il prednisone (25 mg/die per 30 giorni) migliora significativamente i parametri spermatici in una popolazione selezionata di pazienti con OAT e infiammazione uro-genitale (4).

I farmaci fibrinolitici più comunemente usati sono la serratiopeptidasi, la bromelina, e l'escina. Tali molecole vengono utilizzate nella pratica clinica in associazione agli antinfiammatori e/o dopo antibiotico-terapia per potenziarne gli effetti, anche se poche sono le evidenze in letteratura.

Da una recente position statement della Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS) emerge come l'uso di antiossidanti sia suggerito da evidenze di bassa qualità e viene consigliato nei pazienti con infertilità idiopatica in presenza di documentate alterazioni dei parametri seminali e frammentazione del DNA spermatico solo dopo percorso diagnostico completo (5). Inoltre, la position statement raccomanda di evitare la prescrizione di molecole antiossidanti al fine di migliorare i parametri spermatici e il tasso di gravidanza in tutti i soggetti con anomalie spermatiche senza prima aver avviato il paziente ad un completo e accurato iter diagnostico (5).

Molti sono gli antiossidanti in commercio, così come i dosaggi e le combinazioni di essi. In tabella sono elencati quelli con una più valida evidenza in letteratura (5).

Antiossidanti	Evidenze della letteratura
Acido ascorbico o vitamina C	Correla positivamente con concentrazione e motilità nemaspermica e negativamente con indice di frammentazione del DNA spermatico
Carnitina	Migliora concentrazione e motilità spermatica
Carotenoidi (licopene e beta-carotene)	Migliorano i parametri spermatici
Coenzima Q10	Migliora concentrazione, motilità e morfologia spermatica
Mioinositolo	Migliora motilità progressiva e totale e funzione mitocondriale, aumenta il numero di spermatozoi recuperati dopo swim-up
Glutazione	Migliora concentrazione, motilità e morfologia spermatica
N-acetilcisteina	Incrementa volume spermatico, migliora viscosità e motilità; previene il danno ossidativo al DNA nemaspermico
Alfa-tocoferolo o vitamina E	Aumenta la motilità spermatica

Una limitazione dei trial clinici analizzati è la mancanza di studi di comparazione fra le singole molecole o combinazioni di esse, variazioni di dosaggio o durate di trattamento.

Dunque, la position statement conclude indicando che non possa essere consigliato uno specifico antiossidante o regime terapeutico al fine di migliorare parametri seminali e tassi di gravidanza nei pazienti con infertilità idiopatica.

Pertanto, il trattamento medico non ormonale per l'infertilità maschile trova un razionale in casi selezionati e può permettere in altri etichettati come "idiopatici", solo perché non studiati del tutto dal punto di vista biofunzionale o biochimico, di risolvere il meccanismo patogenetico alla base del danno nemaspermico che determina infertilità. Ulteriori studi sono necessari per aumentare le evidenze e i livelli di raccomandazione.

Bibliografia

- 1) Calogero AE, Condorelli RA, Russo GI, La Vignera S. Conservative nonhormonal options for the treatment of male infertility: antibiotics, anti-inflammatory, drugs and antioxidants. *BioMed Research International* 2017; 2017:4650182. doi: 10.1155/2017/4650182.
- 2) Agarwal A, Allamaneni SS, Nallella Kp, George AT, Mascha E. Correlation of reactive oxygen species levels with the fertilization rate after in vitro fertilization: a qualified meta-analysis. *Fertil Steril* 2005; 84:228-231
- 3) Cui D, Han G, Shang Y, Liu C, Xia L, Li L, Yi s. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis," *Clin Chim Acta* 2005, 444:29–36
- 4) Milardi D, Luca G, Grande G, Ghezzi M, Caretta N, Brusco G, De Filpo G, Marana R, Pontecorvi A, Calafiore R, Foresta C, Garolla A. Prednisone treatment in infertile patients with oligozoospermia and accessory gland inflammatory alterations. *Andrology* 2017 5:268-273. doi: 10.1111/andr.12300.
- 5) Calogero AE, Aversa A, La Vignera S, Corona G, Ferlin A. The use of nutraceuticals in male sexual and reproductive disturbances: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). *J Endocrinol Invest* 2017; doi: 10.1007/s40618-017-0699-6

Autore: Rosita A. Condorelli (CT)

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