



Terapia medica nell'infertilità maschile

F. Varvello

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara
Clinica Urologica Prof. Carlo Terrone

Terapia specifica
per cause note

25%

Terapia empirica
per cause idiopatiche

75%

Terapia specifica per cause note

- Ormonali <1%
- Immunologiche 3-10%
- Infettive 8-10%
- Deficit erettile 1%
- Disturbi dell'eiaculazione 0,3-2%

Ipogonadismo ipogonadotropo

CONGENITO

- Sn Kallmann
- Sn Prader-Willi
- Sn Laurence-Moon
- Sn Bardet-Biedl

ACQUISITO

- Tumori ipofisari
- Craniofaringioma
- Abuso di steroidi anabolizzanti

Ipogonadismo ipogonadotropo

- hCG 3000-6000 IU/settimana i.m./s.c.
- Menotropina (hMG) 75-150 IU 3 volte/settimana i.m.
- Urofollitropina (hFSH-hp) 150 IU 3 volte/settimana i.m./s.c.
- Follitropina (r-hFSH) 150 IU 3 volte/settimana s.c.
- Gonadorelina (GnRH) 5-10 mcg/120 min s.c.

Iperprolattinemia

ANTIDOPAMINERGICI

- Neurolettici
- Antidepressivi triciclici
- Inibitori MAO
- Oppiacei
- Cocaina

ALTRE CAUSE

- Prolattinomi
- Malattie ipotalamiche
- Neurologiche
- Idiopatiche

Iperprolattinemia

- Bromocriptina

Dose iniziale 0,625-1,25 mg/ die

Mantenimento 2,5-10 mg/ die

- Cabergolina

Dose iniziale 0,25-0,5 mg/ settimana

Mantenimento 0,25-3 mg/ settimana

Anticorpi anti-spermatozoo

- Cause: traumi testicolari, infiammazioni, ostruzione vasale es. vasectomia

- Prednisolone

Metanalisi su 6 trial randomizzati: nessuna differenza significativa con placebo in termini di tasso di gravidanze ottenute

Infettive

MAGI

- Leucocitospermia WHO: $> 1 \times 10^6$ leucociti/ml
- Terapia antibiotica può migliorare i parametri seminali
- Efficacia nell'aumentare la probabilità di concepimento non dimostrata

Eiaculazione retrograda

- Clorfeniramina + fenilpropanolamina 50 mg/ die
- Imipramina 25-75 mg/ die
- Milodrina 5-40 mg/ die

- Efficacia: 50% dei casi

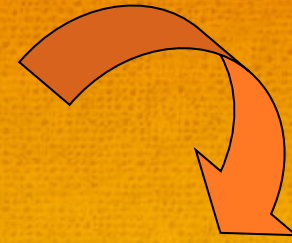
Disturbi dell'eiaculazione

Aneiaculazione

- parasimpaticomimetici (fisostigmina e neostigmina) poco efficaci.
- Si ricorre di solito a vibrostimolazione o elettroeiaculazione.



nessun dato
patologico



inspiegata

INFERTILITA'
IDIOPATICA



alterazione
parametri seminali

quale
causa ?



Terapia empirica per cause idiopatiche

- Agonisti della dopamina
- Gonadotropine
- Antiestrogeni
- Inibitori dell'aromatasi
- Androgeni
- Terapie combinate
- Antiossidanti



Agonisti della dopamina

Bromocriptina

- Revisione sistematica: 3 trial randomizzati controllati con placebo
- Non aumenta il tasso di gravidanze in nessuno studio
- I parametri seminali rimangono invariati

Vandekerckhove, 2001

Gonadotropine

hMG/hCG - FSH

REVIEW

Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility: a Cochrane systematic review

Abdelhamid M. Attia, M.D.
Hesham G. Al-Inany, M.D., Ph.D.
Michel L. Proctor; M.Sc.

Department of Obstetrics and Gynecology, Cairo University, Cairo, Egypt

- Revisione sistematica: 5 trial randomizzati con 426 pz su effetto della terapia con hMG/hCG, FSH sul tasso di gravidanze
- 3 trial (278 pz) avevano come outcome le gravidanze spontanee
- 9,3% vs 1,7% (OR 4,18) in favore dei pz trattati con FSH

Clomifene citrato - Tamoxifene

- Inibiscono il feedback negativo degli estrogeni su ipotalamo e ipofisi inducendo la secrezione di gonadotropine
- Clomifene citrato 25-100 mg/die, Tamoxifene 10-30 mg/die
- Revisione sistematica e metanalisi: 10 trial
- Tasso di gravidanze: 15,4% gruppo antiestrogeni vs 12,5% gruppo di controllo

Antiestrogeni

Clomifene citrato

Clomiphene Administration for Cases of Nonobstructive Azoospermia: A Multicenter Study

ALAYMAN HUSSEIN,* YASAR OZGOK,† LAWRENCE ROSS,‡ AND CRAIG NIEDERBERGER‡

*From the *Minia Infertility Research and Treatment Unit, El-Minia University, Egypt; the †Gulhane Military Medical Faculty, Ankara, Turkey; and the ‡University of Illinois at Chicago, Illinois.*

- Effetto su azoospermia non ostruttiva in 42 pazienti
- 64% dei pz hanno prodotto un eiaculato con spermatozoi sufficienti a permettere una ICSI
- La dose di clomifene è stata modulata in modo tale da raggiungere testosterone di 600-800 ng/dl

Hussein, 2005

Inibitori dell'aromatasi

Testolactone

- Previene la conversione di testosterone in estradiolo bloccando l'effetto inibitorio degli estrogeni sulla spermatogenesi
- 1 trial randomizzato
- Nessun miglioramento dei parametri seminali
- Nessuna gravidanza nei 16 mesi dello studio

Clark & Sherins, 1989

Mesterolone - Testosterone

Mesterolone

- Metanalisi: 9 trials, 1025 coppie
- OR 1,02, NNT 359

Testosterone

- Effetto rebound
- Studi non controllati
- Risultati eterogenei

Terapie combinate

Androgeni + anti-estrogeni

FERTILITY AND STERILITY®

Copyright © 1997 American Society for Reproductive Medicine
Published by Elsevier Science Inc.

Vol. 67, No. 4, April 1997

Printed on acid-free paper in U. S. A.

The combination of testosterone undecanoate with tamoxifen citrate enhances the effects of each agent given independently on seminal parameters in men with idiopathic oligozoospermia*

Dimitrios A. Adamopoulos, M.D.† Maria Karamertzanis, M.D.
Stamatina Nicopoulou, M.D. Evangelia Andreou, M.D.
Niki Kapolla, B.S.,

Endocrine Department, Elena Venizelou Hospital, Athens, Greece

- 1 trial randomizzato: 80 pz oligospermici
- 4 gruppi: placebo, testosterone undecanoato (120 mg/die), tamoxifene citrato (20 mg/die), entrambi per 6 mesi
- Terapia combinata migliora i parametri seminali, differendo in maniera significativa dal placebo e i farmaci utilizzati singolarmente
- Nessun dato sul tasso di gravidanze

Adamopoulos, 1997

Androgeni + anti-estrogeni

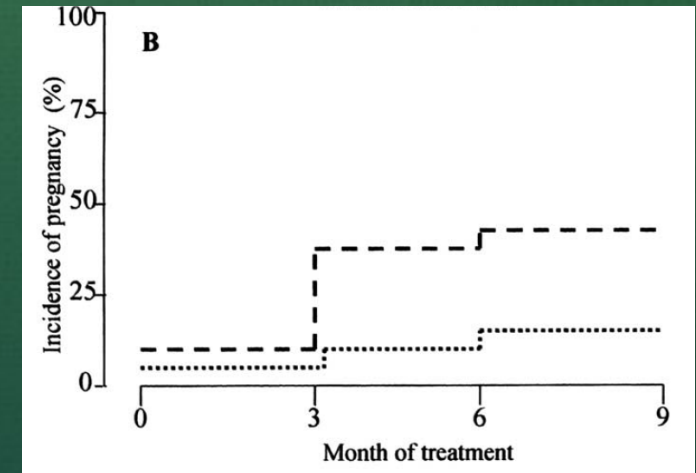
FERTILITY AND STERILITY®
VOL. 80, NO. 4, OCTOBER 2003
Copyright ©2003 American Society for Reproductive Medicine
Published by Elsevier Inc.
Printed on acid-free paper in U.S.A.

Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia

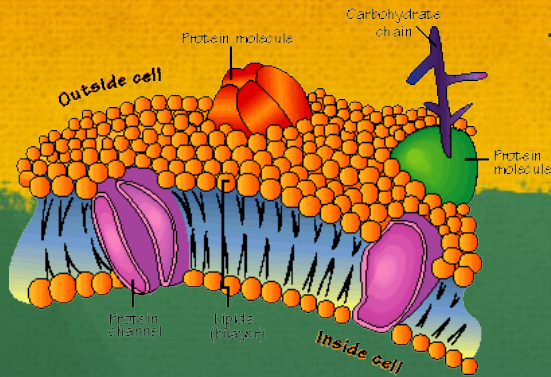
*Dimitrios A. Adamopoulos, M.D., Athina Pappa, M.Sc., Evangelia Billa, M.D.,
Stamatina Nicopoulou, M.D., Eftychia Koukkou, M.D., and John Michopoulos, M.D.*

Department of Endocrinology, Elena Venizelou Hospital, Athens, Greece

- 1 trial randomizzato: 212 coppie con infertilità maschile idiopatica
- Testosterone undecanoato + tamoxifene citrato per 6 mesi vs placebo o senza trattamento
- Tasso di gravidanze 33,9% vs 10,3% in favore del gruppo trattato



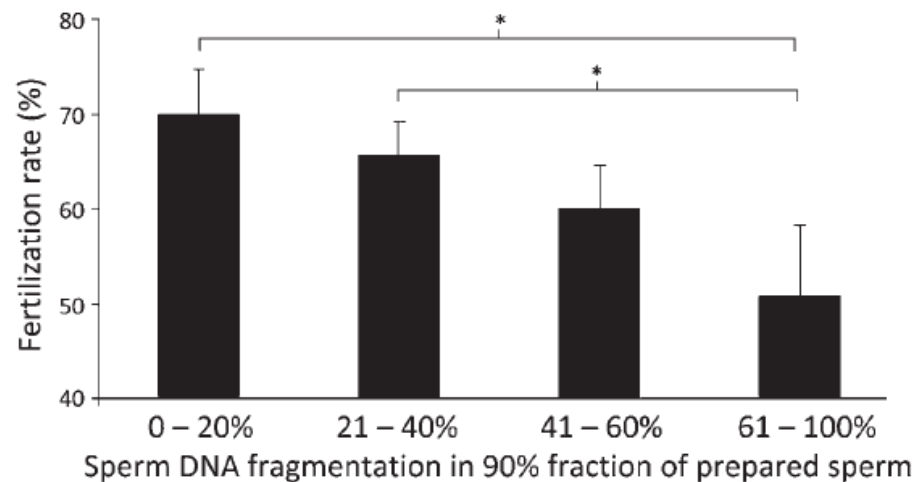
Antiossidanti



- Gli spermatozoi sono formati da membrane ricche di acidi grassi polinsaturi, che sono molto suscettibili allo stress ossidativo
- La fluidità della membrana viene regolata grazie a questa particolare composizione
- L'alterazione di queste molecole può danneggiare le funzioni specifiche della membrana: es. reazione acrosomale

Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome

Luke Simon¹, Gunnar Brunborg², Michael Stevenson³,
Deborah Lutton⁴, Joanne McManus⁴, and Sheena E.M. Lewis^{1,*}



- Tra le coppie che si sottopongono a IVF e ICSI quelle in cui è la frammentazione del DNA degli spermatozoi è maggiore ottengono minori tassi di gravidanze

Antiossidanti

Reproductive BioMedicine Online (2010) 20, 711–723



www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com



REVIEW

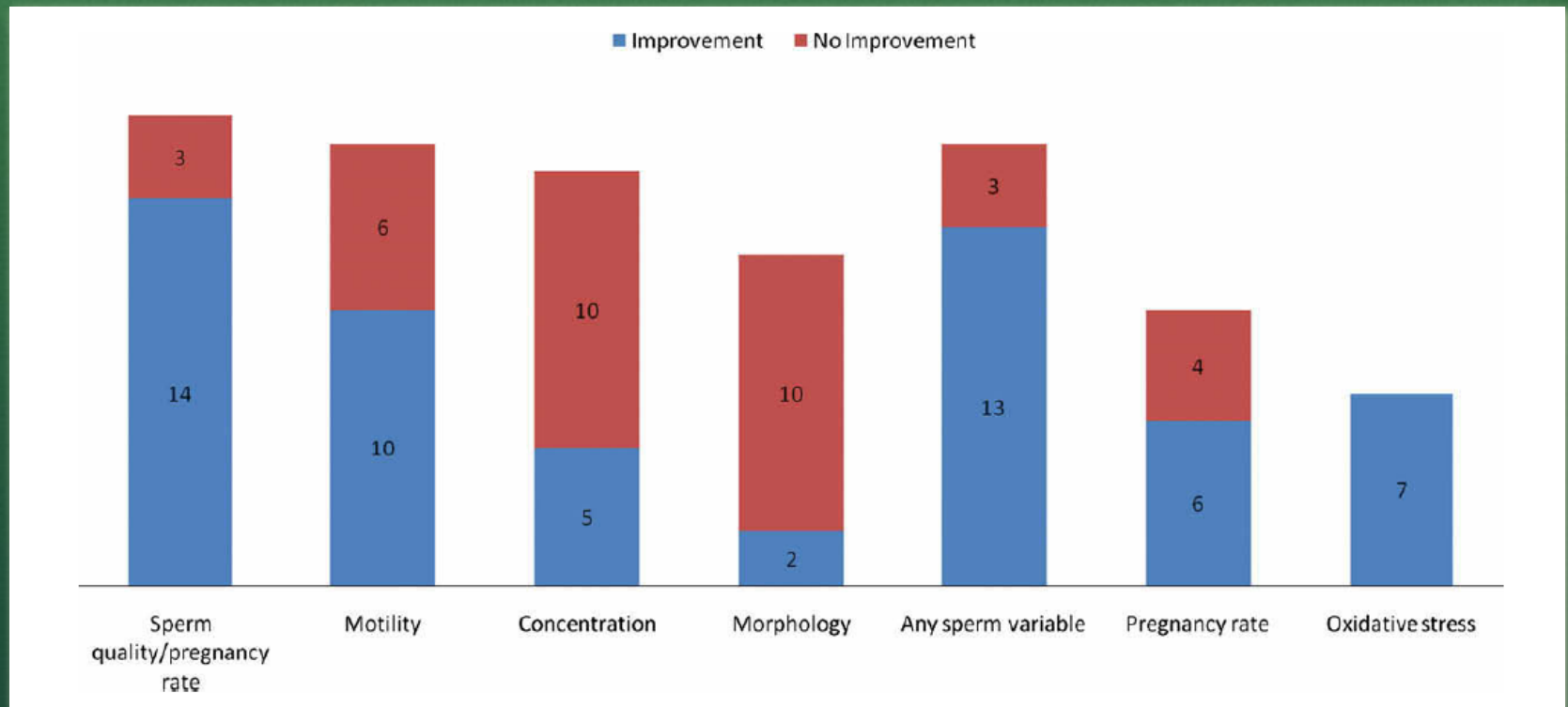
A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility

C Ross ^a, A Morriss ^a, M Khairy ^a, Y Khalaf ^a, P Braude ^{a,b},
A Coomarasamy ^c, T El-Toukhy ^{a,*}

- Revisione sistematica: 17 trial randomizzati, 1665 pz
- Vitamina C, E, zinco, selenio, folati, carnitine, N-acetilcisteina, astaxantina

Ross, 2010

Antiossidanti



Antiossidanti

Reproductive BioMedicine Online (2010) 20, 711–723



www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com



REVIEW

A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility

C Ross ^a, A Morriss ^a, M Khairy ^a, Y Khalaf ^a, P Braude ^{a,b},
A Coomarasamy ^c, T El-Toukhy ^{a,*}

Risultati

- Parametri seminali: migliora la motilità, non è chiaro se migliorino numero e morfologia
- 6/10 trial riportano un aumento significativo del tasso di gravidanze spontanee o indotte da IVF

Ross, 2010

Antiossidanti

- Possono aumentare il tasso di gravidanze
- Studi molto eterogenei in termini di criteri di inclusione dei pz, tipo, dosaggio e durata della terapia
- Non è possibile fornire raccomandazioni evidence-based

Ross, 2010



Antiossidanti

- Ad alcune concentrazioni: effetto pro-ossidante
- Alte dosi di vitamina C promuovono l'urolitiasi
- La maggior parte degli integratori disponibili in commercio contengono bassi dosaggi di antiossidanti

Clomifene citrato + Vitamina E

Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial

Hussein Ghanem, M.D.,^a Osama Shaeer, M.D.,^a and Amgad El-Segini, M.D.^a

^a Department of Andrology, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

Comparison between combination therapy group and placebo group regarding the incidence and timing of pregnancy.

	Active treatment	Placebo
Cases	30	30
Pregnancies (1-3 mo)	4	3
Pregnancies (3-6 mo)	7	1
Total pregnancies	11 (36.7%, $P = 0.037$)	4 (13.3%)

- 1 trial randomizzato: 60 pz con oligoastenozoospermia
- Clomifene citrato 25 mg/die + vitamina E 400 mg/die vs placebo
- Tasso di gravidanze 36,7% vs 13,3% in favore del gruppo trattato

Altri farmaci

- Callicreina
- Pentossifillina
- Alfa-agonisti
- GH
- Ossitocina
- Interferone-alfa
- Inibitori delle mast-cell
- Antistaminici
- ACE inibitori

Conclusioni

- La terapia medica per l'infertilità maschile è da considerarsi sperimentale fino a quando non verrà dimostrata la sua efficacia in trial randomizzati controllati
- Terapie senza comprovata efficacia devono essere applicate solo nell'ambito di studi clinici

Conclusioni



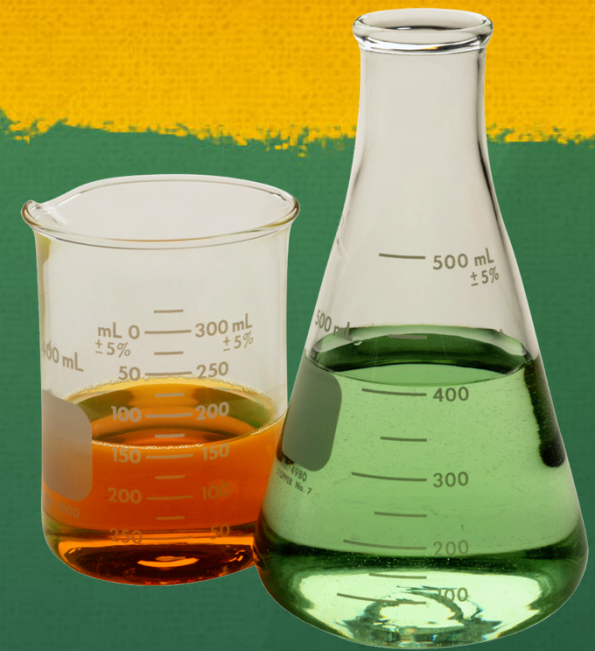
L'interesse verso le terapie empiriche si riduce
mentre aumenta il successo della PMA

E' aumentata l'età della coppia che cerca figli



Conclusioni

Nonostante il successo delle tecniche di PMA la maggior parte delle coppie preferirebbe non concepire i propri bambini in laboratorio...



Considerare i costi delle tecniche di PMA

Conclusioni

Guidare i pazienti attraverso la giungla di terapie e trattamenti offerti



Continuare la ricerca!