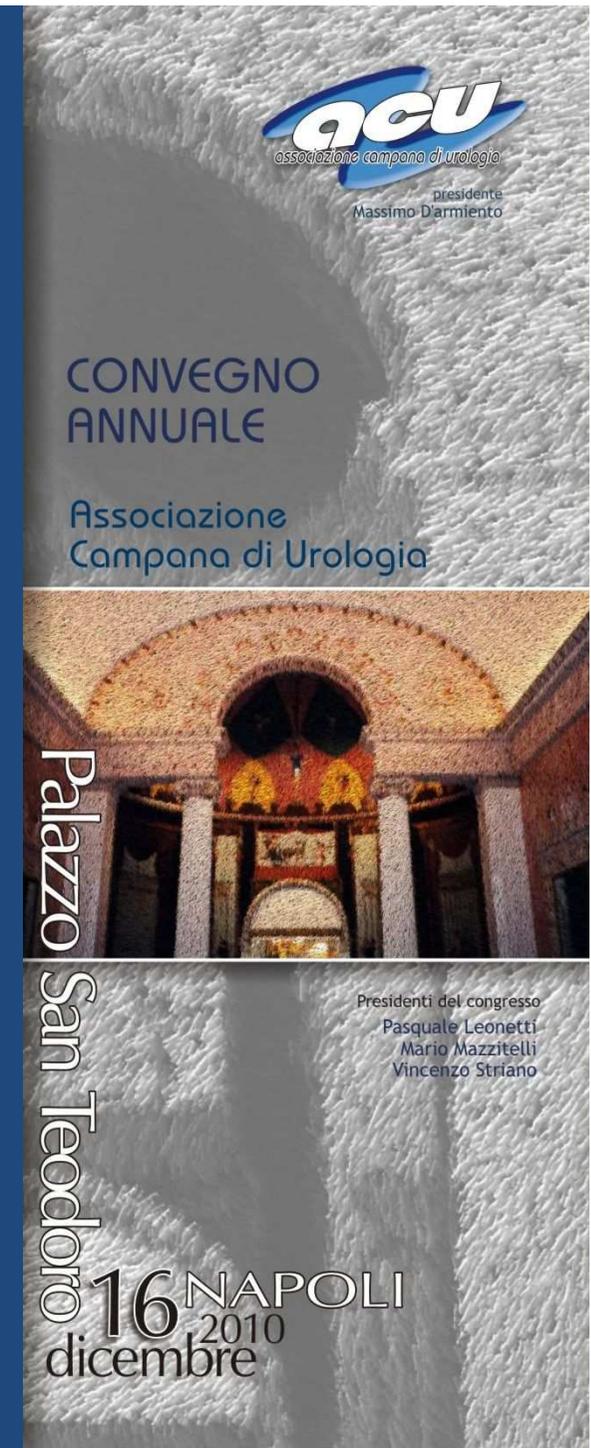


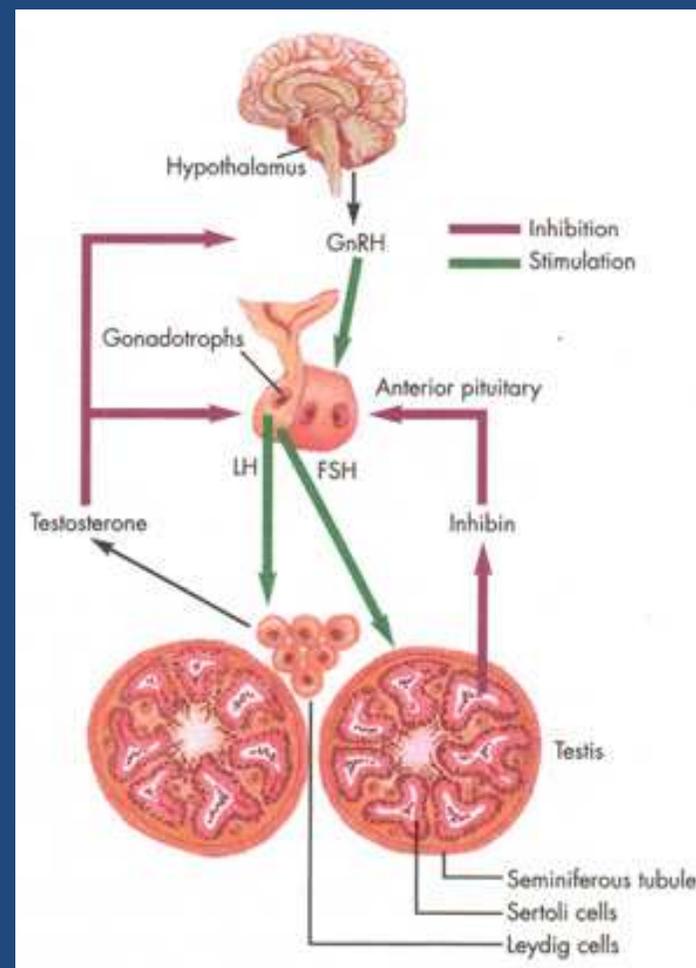


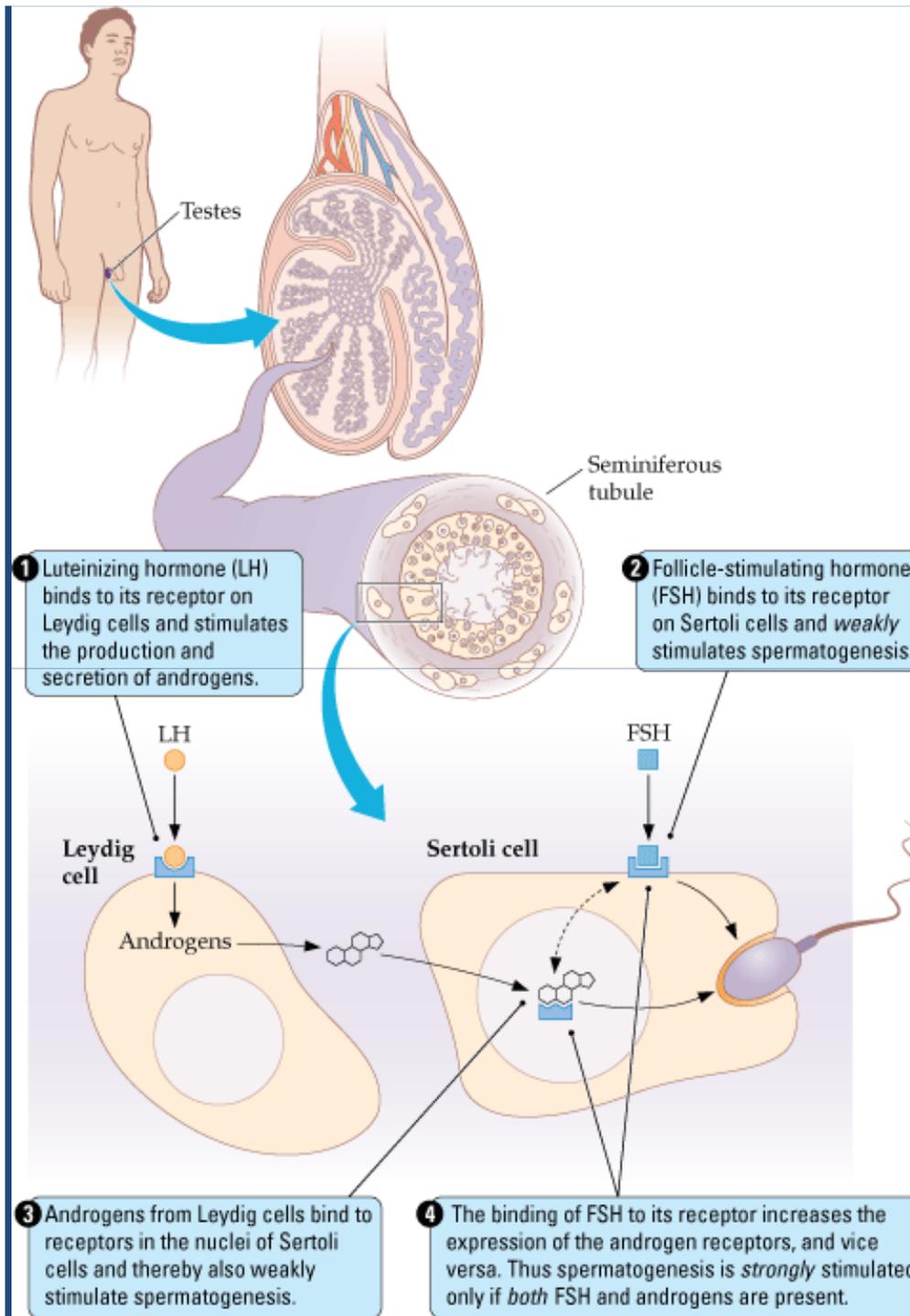
Il Ruolo delle gonadotropine sintetiche nel trattamento dell'infertilità maschile

Dr. Luigi Gallo
Specialista in Urologia



- Le gonadotropine sono una famiglia di tre ormoni: FSH (ormone follicolo stimolante, LH (ormone luteinizzante) ed hCG (gonadotropina corionica umana). Il nome sta a indicare l'effetto stimolante le gonadi.
- Tali molecole sono proteine eterodimeriche: hanno in comune una catena di 92 amminoacidi detta subunità α e differiscono per l'altra catena polipeptidica detta subunità β .
- FSH e LH sono sintetizzati dalle cellule gonadotrope dell'adenoipofisi
- L'hCG è prodotto dal corion e poi dalla placenta
- Tali ormoni sono presenti sia nella femmina che nel maschio (ad eccezione dell'hCG) ed hanno un ruolo essenziale nello sviluppo, maturazione e mantenimento delle funzioni delle ovaie e dei testicoli.
- FSH ed LH vengono secreti sotto stimolazione del GnRH che è l'ormone di rilascio ipotalamico delle gonadotropine (detto anche "LHRH")





La Spermatogenesi è regolata principalmente da due ormoni che agiscono tramite dei recettori specifici espressi in differenti comparti testicolari:

- FSH (follicle-stimulating hormone)

- LH (luteinizing hormone)

L' FSH è necessario per una normale funzione delle cellule del Sertoli, nelle quali avviene la trasformazione degli spermatogoni in spermatozoi in presenza di un normale livello androgenico sostenuto dall' effetto dell' LH sulle cellule del Leydig

Anni '30:	Incominciano ad essere usate nel trattamento dell'infertilità
Anni '50- '80	estrazione ipofisi umana : disponibilità limitata problemi infettivi (malattia di Creutzfeld–Jakob)
Fino agli anni '60	origine animale (suina ed ovina) : problemi immunologici per anticorpi antiormoni. Origine equina (ipofisi e siero di cavalla gravida) maggiore somiglianza ridotta risposta anticorpale
Anni '60	Gonadotropine di donne in menopausa (hMG) vengono purificate e isolate dall'urina con metodi diversi. Variazione delle componenti di FSH ed LH, bassa purezza, presenza di proteine urinarie.
Inizio anni '70	avvento dell' FSH altamente purificato (FSH-HP). Maggiore costanza del contenuto di principio attivo. Tuttavia presenza di proteine urinaria e scarsa disponibilità della materia prima (urina postmenopausale)
1975	Rathnam e Saxena descrivono le sequenze aminoacidiche delle due subunità dell' FSH
1988	Il primo FSH ricombinante umano (rhFSH, follitropina alfa) viene prodotto da Serono ed immesso in commercio in Europa nel 1995. Un prodotto simile (follitropina beta) viene prodotto da Organon nel 1996. Specifiche linee cellulari derivate da cellule di ovaio di criceto (CHO) vengono selezionate per la produzione in larga scala di FSH, LH e hCG ricombinanti ad elevata purezza e potenza biologica

Gonadotropine ricombinanti: vantaggi

Purezza	esclusione di contaminazione da parte di sostanze estranee di derivazione umana o animale , eliminazione del rischio di trasmissione di malattie
Specificità	produzione dell' isoforma specifica di FSH che esplica la maggiore attività biologica
Costanza da lotto a lotto	maggiore controllo della risposta clinica evitando sotto – o sovrastimolazioni ormonali
Tollerabilità e sicurezza	Possibilità di autosomministrazione sottocutanea, senza effetti collaterali sistemici
Efficacia clinica	maggiore recupero di ovociti utilizzando una minore quantità di farmaco con un periodo di stimolazione più breve.

Gonadotropine ricombinanti: svantaggi

Costi molto elevati



Gonadotropine in commercio in Italia

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	PRODUTTORE	COSTO
Uro-Follitropina	Fostimon	IBSA	10 fl 75 UI € 145,22
FSH ricomibinante	Gonal F	Serono	10 fl 75 UI € 406
FSH ricombinante	Puregon	Organon	5 fl 100 UI € 260
hCG	Gonasi	AMSA	3 fl 2000 UI € 6,85
hCG	Pregnyl	Organon	3 fl 5000 UI € 14,69
hCG ricombinante	Ovitrelle	Serono	1 fl 250 mcg € 61,2
LH ricombinante	Luveris	Serono	3 fl 75 UI € 127
Menotropina	Menogon	Ferring	10 fl 75 UI di FSH ed LH € 110
Menotropina	Meropur	Ferring	10 fl 75 UI di FSH ed LH € 279
Combinazione LH e FSH ricombinante	Pergoveris	Serono	10 fl 150 UI LH e 75 UI FSH € 1.200

Applicazioni terapeutiche delle gonadotropine nella infertilità maschile

- Ipogonadismo secondario (ipogonadotropo)
- Sindrome dell' eunuco fertile (Deficit isolato di LH)
- Deficit isolato di FSH
- Criptorchidismo
- (Oligospermia idiopatica normogonadotropica)

Ipogonadismo

- Patologia caratterizzata dall' alterata funzione testicolare che può colpire sia la spermatogenesi che la sintesi di testosterone
- I sintomi dell' ipogonadismo possono dipendere dal grado del deficit androgenico e dall' epoca di insorgenza (prepuberale o postpuberale)
- Dal punto di visto eziopatogenetico può essere suddiviso in tre categorie principali:
 1. Primitivo (ipergonadotropo): alterazione testicolare
 2. Secondario (ipogonadotropo): insufficiente produzione di (GnRH) e/o gonadotropine (FSH, LH)
 3. Insensibilità androgenica

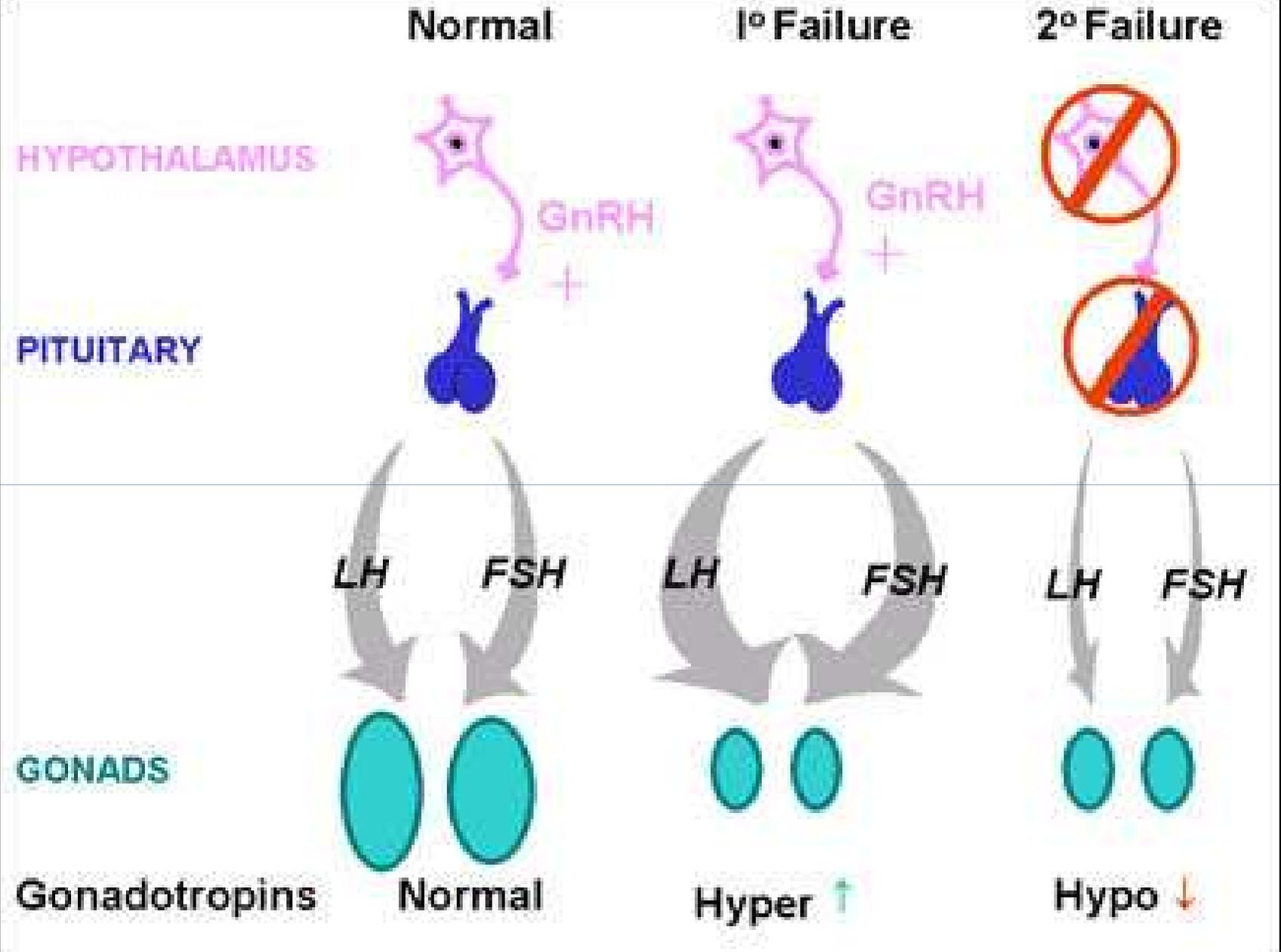


Table 10: Symptoms and signs of hypogonadism debuting before and after completion of puberty*.

Affected organ/function	Before completed puberty	After completed puberty
• Larynx	No voice mutation	No voice mutation
• Hair	Horizontal pubic hairline Straight frontal hairline Diminished beard growth	Diminished secondary body hair
• Skin	Absent sebum production Lack of acne Pallor Skin wrinkling	Decreased sebum production Lack of acne Pallor Skin wrinkling
• Bones	Eunuchoid tall stature Osteoporosis	Osteoporosis
• Bone marrow	Mild anaemia	Mild anaemia
• Muscles	Underdeveloped	Hypotrophy
• Prostate	Underdeveloped	Hypotrophy
• Penis	Infantile	No change of size
• Testes	Possibly maldescended testes Small volume	Decrease of testicular volume
• Spermatogenesis	Not initiated	Involuted
• Libido and potency	Not developed	Loss

Secondary (hypogonadotropic) hypogonadism (secondary testicular failure)

- Congenital:
 - Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
 - normosmic
 - ipo/anosmic (Kallmann's syndrome)
- Acquired:
 - Tumours in the following regions:
 - diencephalon (craniopharyngiomas, meningiomas)
 - hypothalamus or pituitary
- Empty sella
- Granulomatous illnesses
- Fractures of the skull base,
- Ischemic or hemorrhagic lesions in the area of hypothalamus
- Hyperprolactinemia
- Drugs/anabolic steroids, radiotherapy

Ipogonadismo ipogonotropo idiopatico

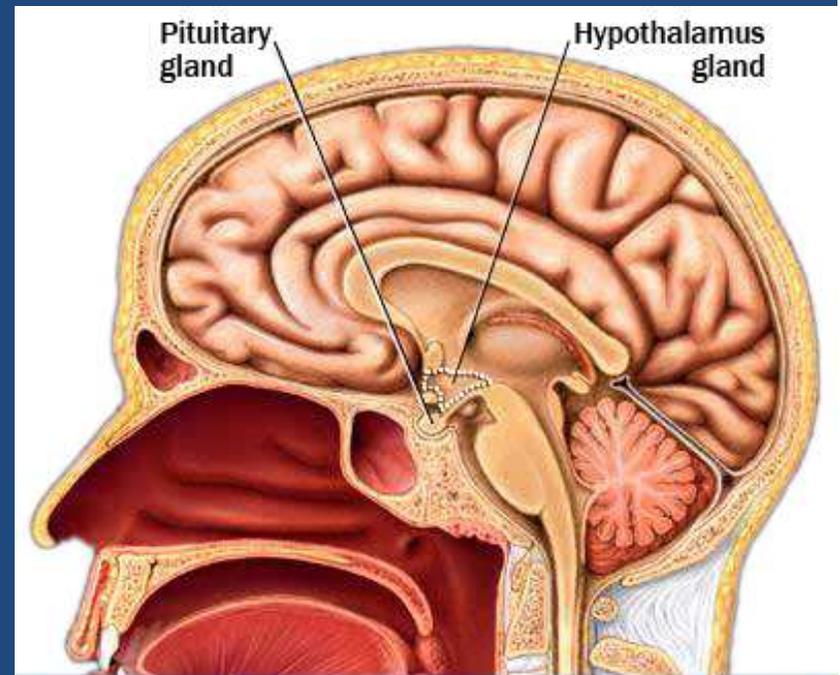
- Caratterizzato da un basso livello androgenico e di gonadotropine in assenza di alterazioni anatomico-funzionali dell' asse ipotalamo-ipofisi-testicolo
- Può essere una condizione isolata o essere associato ad anosmia/iposmia (Sindrome di Kallman)
- Fattori genetici alla base del deficit di gonadotropine possono agire sia a livello ipotalamico che ipofisario. Mutazione autosomiche o X-linked possono essere riscontrate in circa il 30% delle cause congenite.

Ipogonadismo ipogonatroso acquisito

- Può essere causato da farmaci, ormoni, steroidi anabolizzanti o tumori.
- La diagnostica per immagini (TAC, RMN) della sella turcica ed una valutazione endocrinologica completa sono necessari in caso di sospetta neoplasia ipofisaria
- Il deficit endocrino di FSH e/o LH con secondaria diminuzione della spermatogenesi e della secrezione di testosterone vengono facilmente riconosciuti tramite semplice dosaggio ormonale

Sindrome di Kallmann (Deficit ipotalamico)

- E' la più comune causa di infertilità X-linked
- Recessiva, causata da una mutazione nel gene KALIG-1
- Caratteristiche principali: Deficit di gonadotropine, anosmia
- Altri sintomi possibili: asimmetria facciale, daltonismo, palatoschisi, sordità, testicolo ritenuto, malformazioni renali



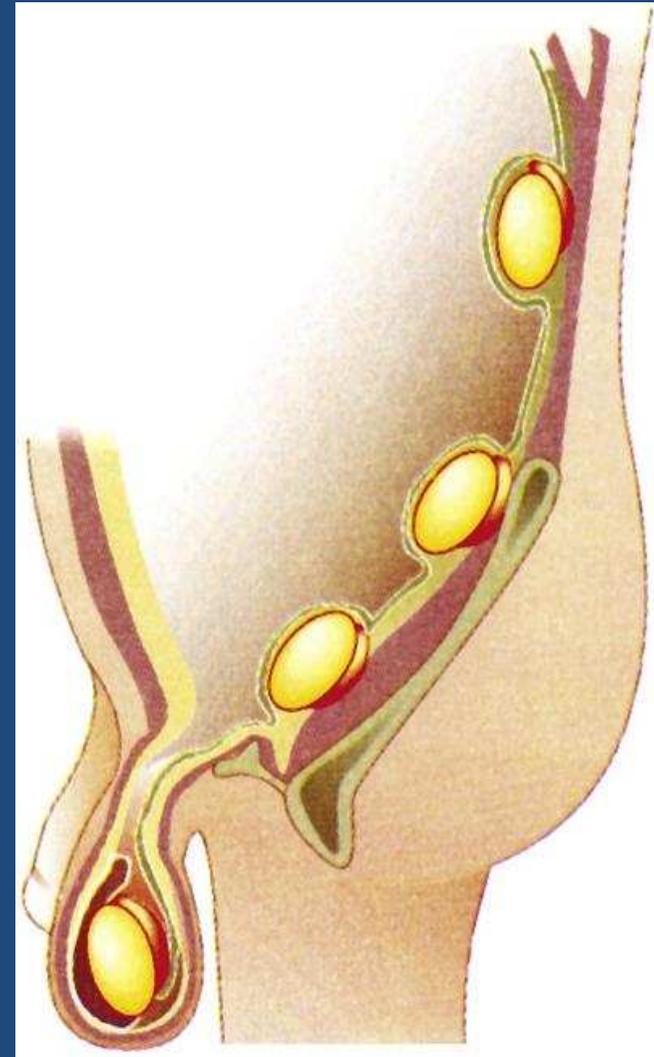
Ipogonadismo ipogonadotropo: terapia

- La terapia con gonadotropine è necessaria per attivare la spermatogenesi
- Somministrazione iniziale di 2000 UI di hCG per via sottocutanea tre volte la settimana
- Dopo la stabilizzazione dei livelli di testosterone, aggiunta successiva di menotropina una o due fiale in 3 volte alla settimana oppure FSH alla dose di 75 UI tre volte la settimana
- Monitorare costantemente i valori ormonali
- Dopo il conseguimento del numero di gravidanze desiderate proseguire solo con l' hCG
- In caso di ipogonadismo di origine ipotalamica (Sindrome di Kallmann) è possibile il trattamento con GnRH (iniezione sottocutanea o pompa di infusione pulsatile)
- Per i pazienti con ipogonadismo prepuberale non trattati in precedenza la ripresa della spermatogenesi può avvenire anche dopo 1-2 anni.

ORMONE	VALORI DI RIFERIMENTO
FSH	5-25 ml.U./ml (1,5 - 12 U/L)
LH	6-30 ml.U./ml (4 e 20 U/L)
Testosterone totale	> 12 nmol/L (3.5 ng/mL or 350 ng/dL)
Testosterone libero	> 225 pmol/L (65 pg/mL)
DHT	0-14 anni 5-110 pg/mL 15-50 anni 155-533 pg/mL > 50 anni 36-573 pg/mL
SHBG	13 - 15 anni 13 - 63 nmol/L 16 - 18 anni 11 - 54 nmol/L 19 - 150 anni 13 - 71 nmol/L
Prolattina	1.2 – 30.2 ng/mL
Inibina B	50 - 250 pg/mL
17 Beta Estradiolo	25 – 107 pg/mL

CRIPTORCHIDISMO

- hCG e GnRH solitamente impiegati in passato
- Percentuale di successo del 15-20% (ma un quinto di questi recidiva)
- Trattamento con hCG potenzialmente pericoloso per la futura spermatogenesi per l'aumento dei processi apoptotici a carico delle cellule germinali
- Non è più raccomandato



INFERTILITA MASCHILE IDIOPATICA

- Presente in circa il 31% dei casi
- Possibili trattamenti empirici (antiestrogeni, menotropine, FSH, inibitori delle aromatasi)
- Risultati controversi
- Necessità di nuovi trials multicentrici





9.2 Empirical treatments

A wide variety of empirical drug treatments of idiopathic male infertility have been used; however, there is little scientific evidence for an empirical approach (2). Androgens, hCG/human menopausal gonadotropin, bromocriptine, α -blockers, systemic corticosteroids and magnesium supplementation are not effective in the treatment of OAT syndrome. FSH (3) and anti-oestrogens in combination with testosterone (4) might be beneficial in a selection of patients; however, further evaluation of these agents in multicentre studies is required (3,4).

9.3 Recommendation

	GR
Medical treatment of male infertility is recommended only for cases of hypogonadotropic hypogonadism (1).	A

Trattamento dell' oligozoospermia con FSH

- FSH efficace negli ipogonadotropi
- La sua efficacia in tali soggetti ha indotto la sua sperimentazione anche nei soggetti oligospermici normogonadotropici con lo scopo di ottenere un aumento quantitativo della conta spermatica
- Risultati controversi



Table 1. Contrasting data of FSH treatment in patients with male factor infertility.

Author	Year	Study design	Results
Acosta <i>et al.</i> [12]	1992	50 patients treated with p FSH (150 IU 3 times per week) for 3 months	Increase in fertilization rate of pre-ovulatory oocytes
Bartoov <i>et al.</i> [13]	1994	31 patients treated with p FSH, 75 IU daily for 30 days 101 males in the control group	Significant improvement in sperm quality in the treated group
Baccetti <i>et al.</i> [19]	1997	66 patients treated daily with p FSH 150 IU for 12 weeks 15 patients treated with placebo	Improvement of ultrastructural characteristics of spermatozoa
Giander <i>et al.</i> [16]	1997	41 patients treated with 150 IU p FSH 3 times per week for 10 weeks	No significant improvement in sperm quality
Matorras <i>et al.</i> [21]	1997	148 couples, undergoing IUI, treated or with 150 IU p FSH 3 times per week or without treatment	No significant improvement of pregnancy rate in the treated group
Kamischke <i>et al.</i> [22]	1998	34 patients treated with r-hFSH (150 IU daily) 33 males in control group	No significant changes in semen parameters in the treated group
Ashkenazi <i>et al.</i> [21]	1999	39 patients treated with p FSH (150 IU daily) 39 males in control group	Trend toward higher fertilization and pregnancy rates in the treated group
Foresta <i>et al.</i> [41]	1998	60 subjects with p FSH (75 IU on alternate days)	Significant increase of sperm concentration in hypospermatogenesis without maturational disturbances.
Foresta <i>et al.</i> [44]	2002	45 subjects treated with r-hFSH (50 or 100 IU on alternate days) or without treatment	Significant increase of sperm concentration in hypospermatogenesis without maturational disturbances in subjects treated with r-FSH100 IU
Foresta <i>et al.</i> [45]	2005	60 subjects treated with r-hFSH (100 IU every other day) 50 subjects in control group	Trend toward higher pregnancy rates in the treated group
Paradisi <i>et al.</i> [18]	2006	15 patients treated with r-hFSH (300 IU on alternate days) 15 patients treated with placebo	Increase in both sperm concentration and total sperm number

Use of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility.**Foresta C**, Bettella A, Merico M, Garolla A, Ferlin A, Rossato M.

OBJECTIVE: To evaluate the effects of treatment with recombinant human FSH (r-hFSH) on seminal parameters and seminiferous epithelium in idiopathic patients with oligozoospermia with normal FSH plasma levels.

DESIGN: Randomized single-blind study.

SETTING: Academic setting.

PATIENT(S): Forty-five subjects with idiopathic oligozoospermia (sperm count $<10 \times 10^6$ /mL) and normal FSH and inhibin B plasma levels.

INTERVENTION(S): Three months of treatment with r-hFSH 50 IU (15 patients) or with r-hFSH 100 IU on alternate days (15 patients) or no treatment (15 patients); bilateral testicular fine-needle aspiration (FNA) performed before and after therapy; FSH and inhibin B plasma levels evaluated during treatment.

MAIN OUTCOME MEASURE(S): Seminal parameters; testicular cytological features evaluated by FNA; plasma levels of FSH, LH, T, and inhibin B.

RESULT(S): Treatment with r-hFSH at a dose of 50 IU induced no increase in sperm concentration, while treatment with r-hFSH at a dose of 100 IU induced a significant increase in sperm concentration. In particular, in 11/15 patients a doubling of the pretreatment sperm concentration was observed. No significant increase in sperm parameters was observed in the control group. In both groups of patients treated with r-hFSH, the cytological analysis before treatment showed hypospermatogenesis. An increase in the percentage of spermatogonia and spermatocytes was observed only after the treatment with r-hFSH at a dose of 100 IU.

CONCLUSION(S): The findings of this study demonstrate that r-hFSH at a dose of 100 IU, as previously seen with highly purified FSH, increases the spermatogonial population and sperm production in idiopathic patients with oligozoospermia with normal FSH and inhibin B plasma levels and a cytological picture of hypospermatogenesis.

The efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital

Efesoy O, Cayan S, Akbay E.



The aim of the study was to prospectively investigate the efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone (rhFSH) in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital. The study included 61 infertile men receiving rhFSH because of various type of male infertility. Treatment included 100-150 IU of rhFSH 2-3 times/wk. All men were divided into 4 groups: hypogonadotropic hypogonadism (n = 21), isolated follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency (n = 13), idiopathic oligoasthenospermia (n = 16) and maturation arrest on testicular biopsy (n = 11). Total motile sperm count (TMSC), serum FSH level, and testicular volume were compared before and after treatment in all groups. In the hypogonadotropic hypogonadism group, spermatozoa appeared in the ejaculate, with a mean TMSC of 6.67 +/- 1.57 million, in 15 of 21 patients (71.4%) who were totally azoospermic before the treatment. In the isolated FSH deficiency group, TMSC significantly increased from 6.64 +/- 3.27 to 32.4 +/- 9.09 million after the treatment (P = .003).

TMSC did not significantly increase in the idiopathic oligoasthenospermia group. Two of the men with maturation arrest (18.1%) had spermatozoa in the ejaculate after the treatment. rhFSH therapy may be effectively used to improve sperm parameters in infertile men with hypogonadotropic hypogonadism and isolated FSH deficiency. In addition, rhFSH may effect some improvement by either providing sperm in ejaculate or increasing intracytoplasmic sperm injection success in infertile men with maturation arrest.

CONCLUSIONI

- L' FSH ricombinante è molto efficace nei soggetti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo. Utilizzato in associazione alla hCG induce nella maggior parte dei casi il ripristino di una normale spermatogenesi ed una gravidanza spontanea
- La sua efficacia e tollerabilità è per lo meno analoga a quella dell' FSH urinario HP
- Sembrerebbe efficace anche negli oligospermici normogonadotropici che mostrano all' analisi citologica i tratti di ipospermatogenesi non associata ad arresto maturativo
- Da utilizzare in casi selezionati utilizzando a priori fattori predittivi di risposta positiva
- Aumentati livelli di FSH, indipendentemente dalla inibina B sono un fattore predittivo negativo
- Una profonda conoscenza della fisiopatologia dell' IM ha un ruolo cruciale nella scelta della terapia medica e sulle possibilità di successo.
- Costi molto elevati del trattamento

