



Journal Club, Juni-2023

rFSH zur Behandlung von Männern mit idiopathischer Infertilität?

Romeo M, Spaggiari G, Nuzzo F, Granata ARM, Simoni M, Santi D. (2023) Follicle-stimulating hormone effectiveness in male idiopathic infertility: What happens in daily practice? *Andrology* 11: 478-488.

Die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie bei idiopathischer Infertilität des Mannes sind limitiert; eine evidenz-basierte medikamentöse Behandlung ist nicht verfügbar.

Die klinische Relevanz dieses Defizits ist erheblich, da – wie die Autoren des Artikels betonen – andrologische Faktoren in ca. 50% der Paare mit ungewollter Kinderlosigkeit vorliegen und bei ca. 30% der betroffenen Männer eine idiopathische Infertilität besteht.

Injektionen von rekombinantem FSH (rFSH) bei hypogonadotropem Hypogonadismus des Mannes führen in der Regel zu einer Initiierung der Spermatogenese und können die Fertilität betroffener Patienten wiederherstellen.

rFSH wird aber in Italien auch bei Männern mit idiopathischer Infertilität eingesetzt. Die Kosten werden von den Versicherungen übernommen, da die idiopathische männliche Infertilität als partieller und funktioneller hypogonadotroper Hypogonadismus interpretiert wird. Voraussetzung für die Kostenübernahme ist ein FSH Wert unter 8 mIU/ml. Die Erstattung deckt einen Zeitraum von 4 Monaten ab und kann für weitere 4 Monate (bis 18 Monate) verlängert werden, wenn sich eine Besserung des SpermioGRAMMS zeigt. Die Dosis ist mit 3 x 150 IU rFSH pro Woche festgelegt.

Durch die Behandlung betroffener Männer sollen die Chancen einer Konzeption auf natürlichem Wege erhöht und die Belastungen der entsprechenden Partnerinnen durch ansonsten evtl. notwendig werdende Methoden der assistierten Reproduktion reduziert werden.

Die Autoren verweisen auf eine Vielzahl vorausgegangener Studien zu dieser Thematik, die bezüglich der „number needed to treat (NNT)“ ergeben hätten, dass mindestens 10 Männer mit rFSH behandelt werden müssten, um eine zusätzliche Schwangerschaft zu erreichen.

Der Ansatz der vorliegenden Studie ist eine „real-world data (RWD) analysis“, um die Effektivität einer rFSH-Behandlung von Männern mit idiopathischer Infertilität nicht im Kontext einer kontrollierten Studie, sondern einer Anwendung in der klinischen Routine beurteilen zu können.

Hierzu wurden die Daten aller Patienten der andrologischen Sprechstunde an der Universität von Modena, Italien, erfasst, die zwischen Juni 2015 und Mai 2022 mit den o.g. Indikationen mit FSH behandelt worden waren.

Die bei ihnen erhobenen Untersuchungsergebnisse betrafen die Konsultationen vor Beginn und vor Beendigung der Therapie. Gründe für die Beendigung der Therapie waren Eintritt einer Schwangerschaft, keine Besserung der SpermioGRAMM-Qualität nach 4 Monaten oder Erreichen der gesetzlich vorgeschriebenen Gesamtdauer der Behandlung (s.o.).

Ausgewertet wurden die bei den Partnerinnen aufgetretenen Schwangerschaften (spontan / nach Methoden der assistierten Reproduktion) und verschiedene Spermogrammvariablen.

Insgesamt wurden 194 Männer in die Erhebung eingeschlossen; bei 156 Männern konnten die Daten bis zur Beendigung der FSH-Therapie ausgewertet werden.

Zum Ende der Therapie waren 43 (27.6%) Schwangerschaften aufgetreten (22 spontane Konzeptionen, 9 nach IVF, 12 nach ICSI).

Männer, bei deren Partnerinnen eine Schwangerschaft eingetreten war, wiesen nach FSH-Therapie höhere Spermienkonzentrationen (22.2 ± 25.7 vs. 15.7 ± 26.6 Mio/ml) und Progressivmotilität (27.3 ± 11.3 vs. 18.0 ± 18.2 %) auf als Männer, deren Partnerinnen nicht schwanger geworden waren.

Insgesamt führte die FSH-Therapie zu einer signifikanten Steigerung der Spermienkonzentration (9.9 ± 12.2 vs. 18.9 ± 38.9 Mio/ml). Acht Patienten (5.1%) wiesen am Ende eine Normozoospermie auf; der Anteil von Männern mit Azoospermie sank signifikant von 19 (9.8%) auf 11 (7.0%).

Bei Kontrolle der Hormonwerte vor und nach Therapie mit rFSH fiel ein signifikanter Anstieg von Estradiol auf. Die Autoren diskutieren evtl. dadurch auftretende positive Effekte auf die Spermatogenese.

Auch wenn durch die Studie eine zuverlässige Angabe zur „number needed to treat (NNT)“ nicht möglich ist, fällt dennoch auch, dass bei einem von vier Patienten unter der Therapie mit rFSH eine Schwangerschaft bei den Partnerinnen auftrat und damit häufiger als in bereits publizierten Studien, bei denen die NNT mit 10 angegeben wurde.

Kommentar:

Die vorliegende Studie ist keine Grundlage für eine evidenzbasierte Empfehlung einer Therapie mit rFSH bei Männern mit idiopathischer Infertilität.

Sie eröffnet aber dennoch ein therapeutisches Fenster in bestimmten Situationen, zumal die Daten in einem Setting erfasst wurden, die klinische Entscheidungen in der andrologischen Sprechstunde und nicht im Rahmen einer kontrollierten Studie betreffen.

Defizite einer solchen „real world data analysis“ sind das Fehlen einer Kontrollgruppe und die Tatsache, dass vor Beginn der Therapie die Ergebnisse von nur einem Spermogramm berücksichtigt wurden.

Zudem fällt bei der Zusammenstellung von Begleiterkrankungen der in die Studie eingeschlossenen Männer auf, dass 10 Patienten einen Hodenhochstand, weitere 10 Patienten einen Zustand nach Behandlung einer Varikozele, 40 über Nikotinkonsum, 6 über Hochdruck und 2 über Diabetes mellitus berichteten. In diesen Fällen muss diskutiert werden, ob es sich wirklich um eine „idiopathische Infertilität“ handelt.

Die Autoren weisen schon zu Beginn des Manuskriptes darauf hin, dass die Partnerinnen betroffener Männer bei Durchführung von Methoden der assistierten Reproduktion die Hauptlast therapeutischer Eingriffe zu tragen haben, auch wenn sie selbst nicht Verursacherinnen der ungewollten Kinderlosigkeit sind. Die Frage nach therapeutischen Optionen beim Mann in Fällen, in denen Methoden der assistierten Reproduktion aus finanziellen oder grundsätzlichen Erwägungen vom Paar nicht erwünscht sind, ist ein in andrologischen Sprechstunden regelmäßig angesprochener Aspekt.

Bezüglich der in der Studie untersuchten Option ist aber folgendes zu beachten. In Deutschland deckt die Zulassung von rFSH bei Männern nur Fälle von hypogonadotropem Hypogonadismus ab. Der Einsatz bei anderen Indikationen ist somit ein Heilversuch; die nicht unerheblichen Kosten sind vom Patienten selbst zu tragen.

Alternativ könnte ein Heilversuch mit Antiöstrogenen unter Beachtung der Nebenwirkungen und Kontraindikationen als billigere Option erwogen werden. Auch Antiöstrogene können zu einem Anstieg von FSH (und LH) führen und somit wie rFSH alleine zu einer zusätzlichen Stimulation der Spermatogenese führen.

Interessant in der Studie von Romeo et al. sind die Auswirkungen einer rFSH-Therapie bei Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie. Am Ende der Therapie hatte deren Zahl signifikant abgenommen. Hier wird auf mögliche Zusammenhänge genetischer Varianten auf dem Chromosom 11p14.1 hingewiesen, welches das FSH β Gen trägt. Gendefekte könnten die FSH-Funktionen beeinträchtigen, so dass betroffene Männer von einer Stimulation durch rFSH profitieren könnten.

Zusammengefasst eröffnet die Studie trotz der auch von ihren Autoren eingeräumten Defizite eine wissenschaftliche Unterstützung für Heilversuche mit rFSH in besonderen Situationen.

Für Sie kommentiert von

Prof. Dr. Frank-Michael Köhn
Hautarzt - Allergologie - Andrologie
ANDROLOGICUM - München