

XXXVIII

SABATO DELL'ANDROLOGIA

COLLOQUI IN PMA TRA GINECOLOGI, BIOLOGI E ANDROLOGI

17 FEBBRAIO 2018, PADERNO DUGNANO



IL RUOLO DELLE TERAPIE MEDICHE E DEGLI INTEGRATORI NELLA PREPARAZIONE ALLA PMA

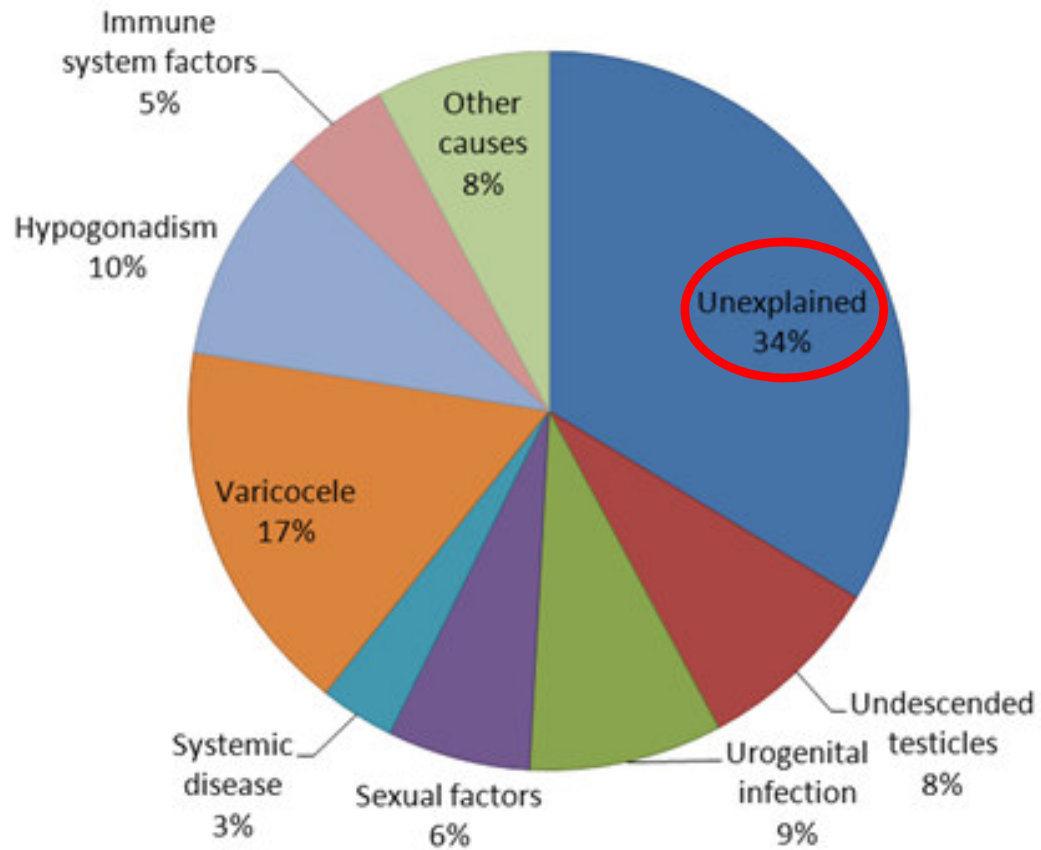
Liborio Vaccalluzzo

Dipartimento di Andrologia e Riproduzione Assistita

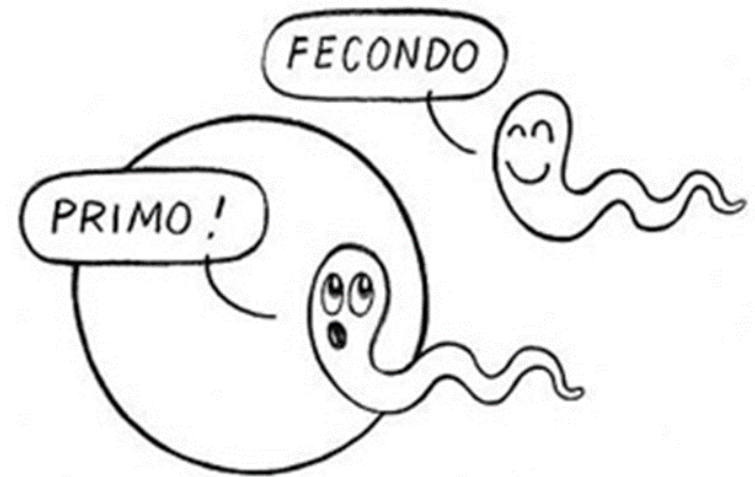
Clinica San Carlo, Paderno Dugnano

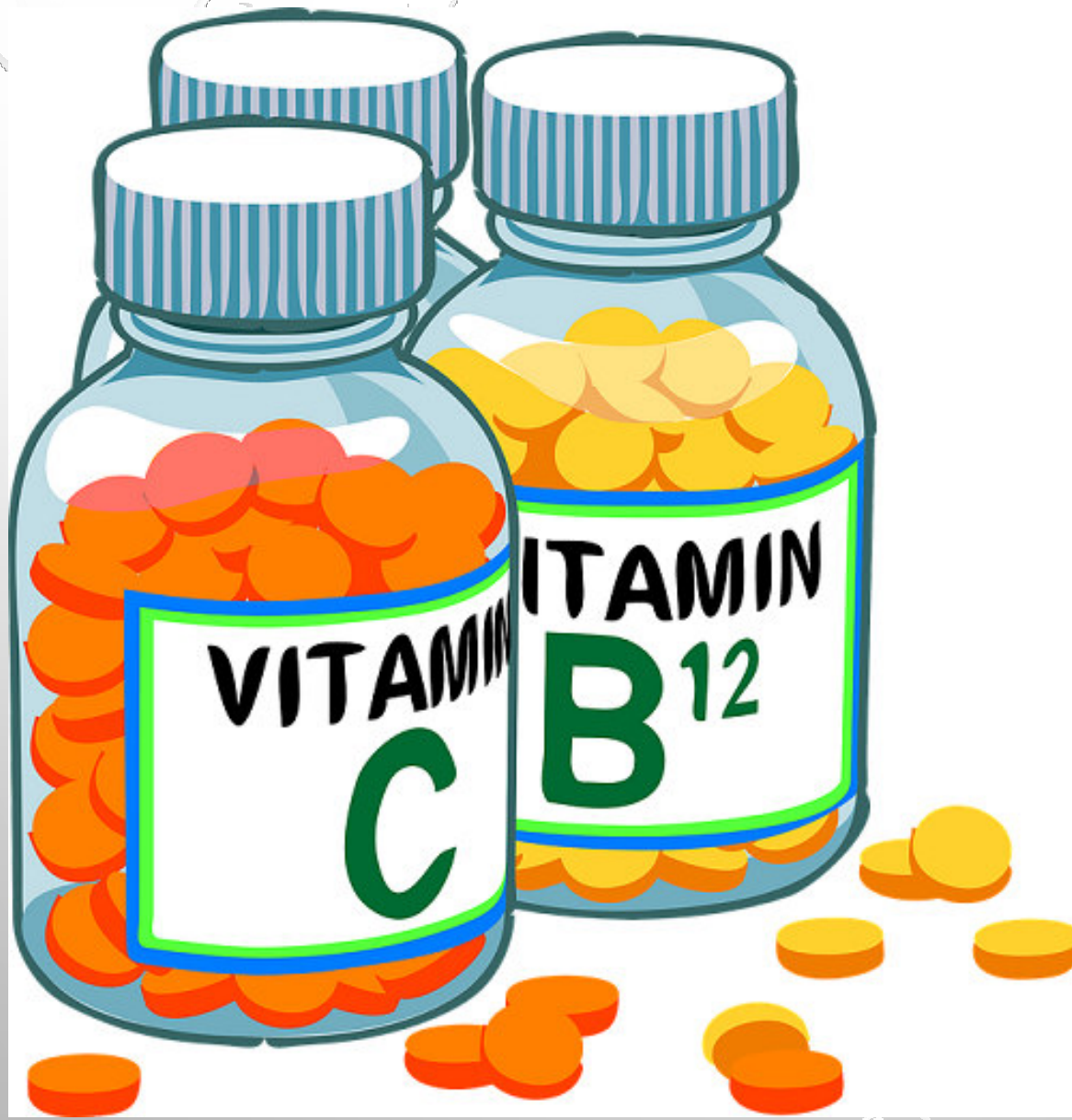


Causes of male infertility



Sabanegh et al., 2012

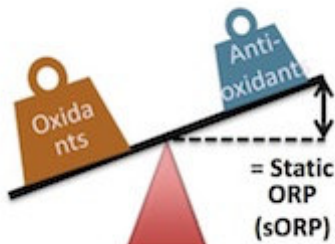
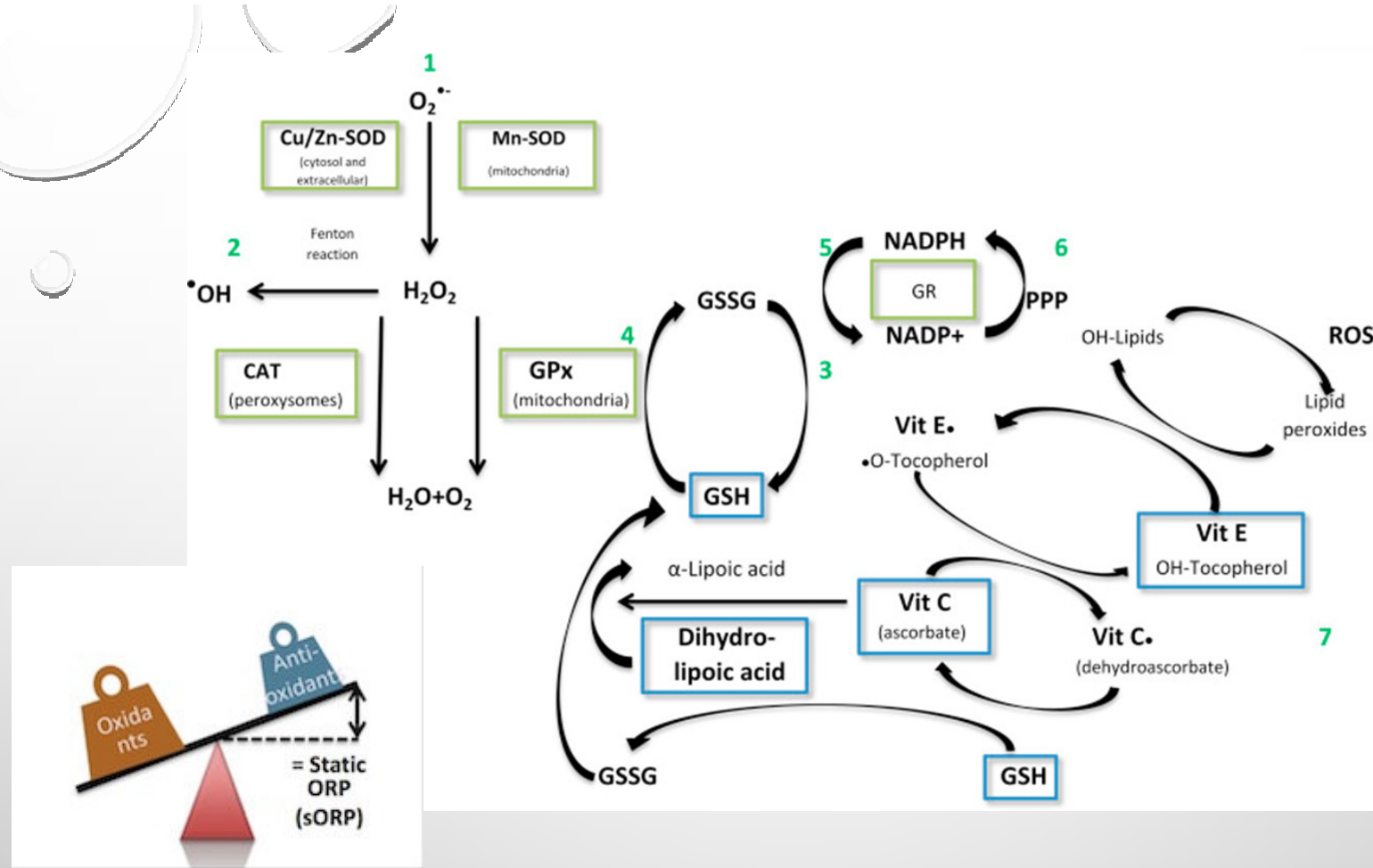




Terapie con
antiossidanti

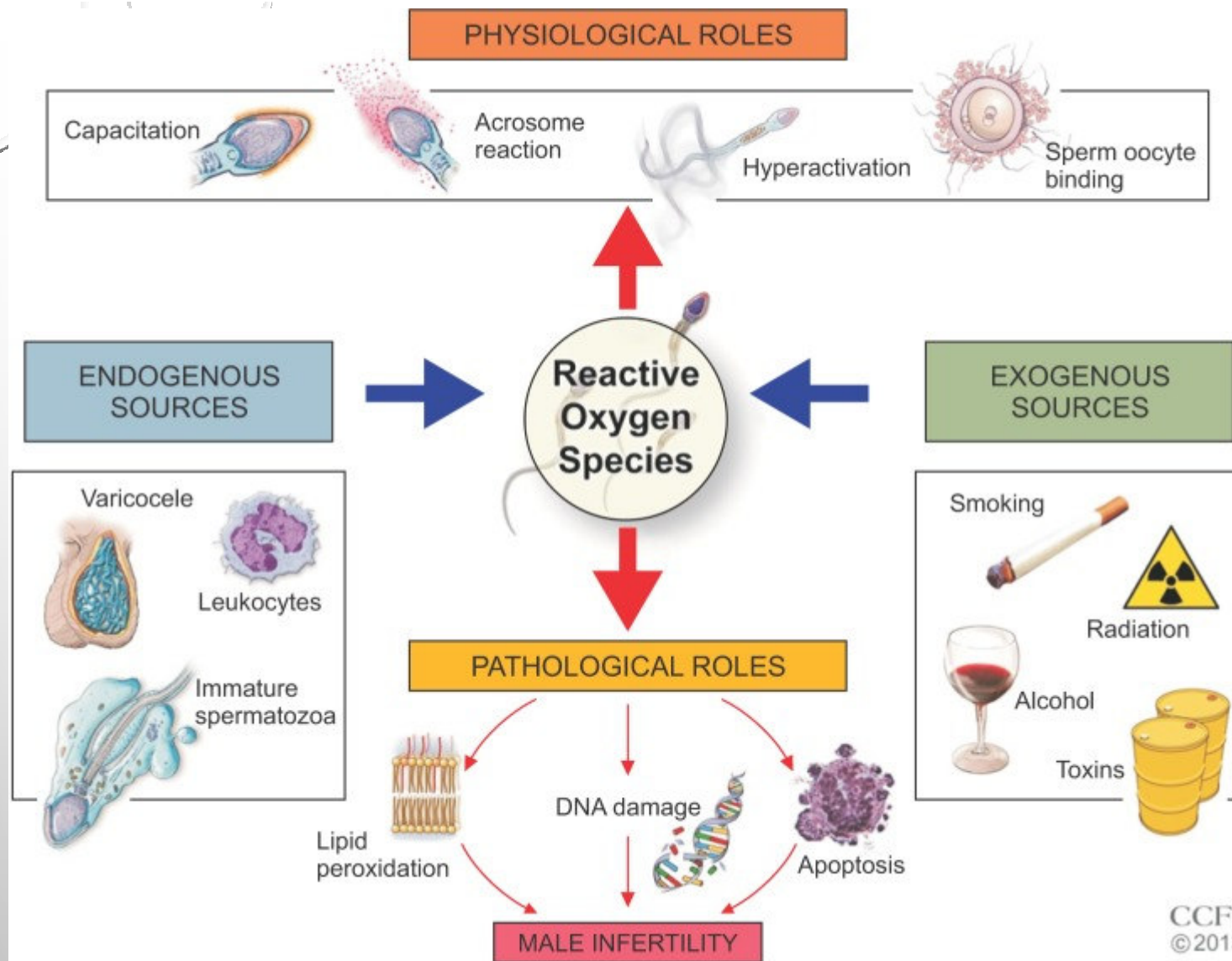
Antiossidanti

Antioxidants	Superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, glutathione, N-acetyl-cysteine, vitamin A, vitamin C (ascorbic acid), vitamin E, coenzyme Q10, carnitine, myoinositol, lycopene, astaxanthin, <i>Serenoa repens</i>
Micronutrients	Selenium, zinc, copper
Amino acids	Arginine, taurine, ornithine, citrulline
Vitamins	Vitamins of group B complex, niacin (vitamin PP), pantothenic Acid, folic acid
Omega-3 fatty acids	Docosanoic acid (DHA), eicosanoid acid (EPA)
Others	Magnesium, flavonoid, <i>Curcuma longa</i> , <i>Camellia sinensis</i> , <i>Urtica dioica</i> , <i>Lepidium meyenii</i> Walp., Muira Puama(<i>Ptychopetalum olacoides</i> Benth), <i>Ginkgo biloba</i> , <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Georgi radix</i> , <i>Pinus massoniana</i> , <i>Cucurbita maxima</i> , <i>Aesculus hippocastanum</i> , <i>Crocus sativus</i> , <i>Epilobium (angustifolium and parviflorum)</i> , <i>Citrus bergamia</i> , <i>Orthosiphon</i> , etc.

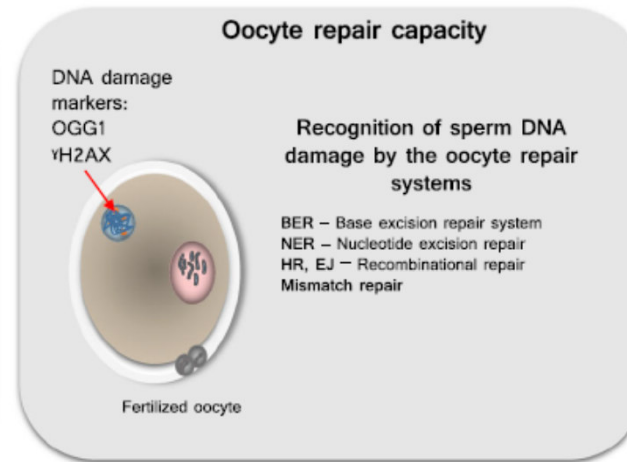
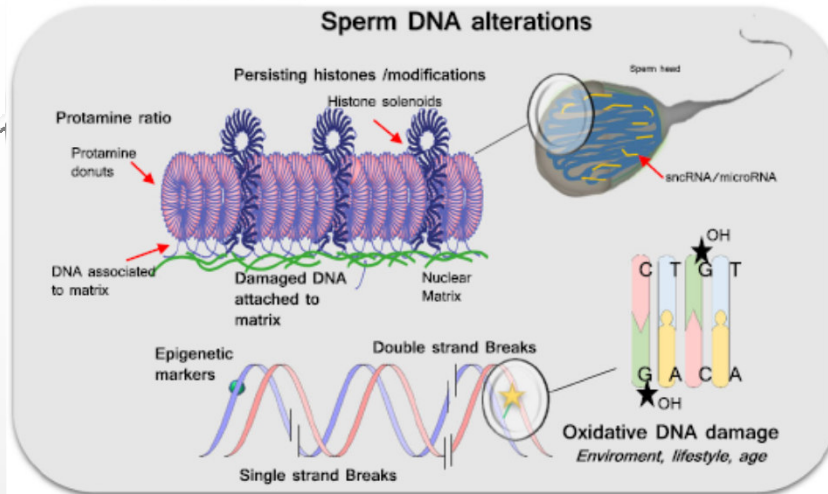


Alterazioni della fertilità da aumento dello stress ossidativo che si verificherebbero a causa di uno sbilanciamento del rapporto tra potenziale ossido-riduttivo (ORP) e produzione di radicali liberi (ROS).

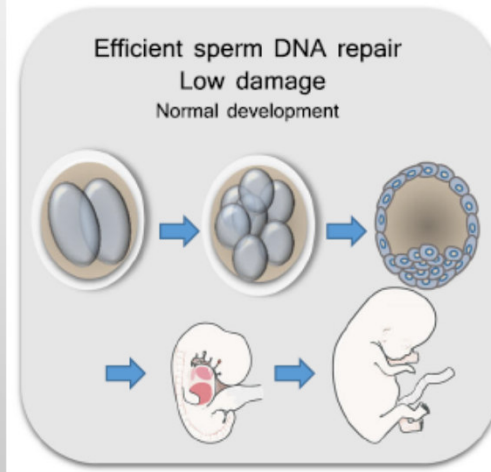
Agarwal et al., 2017



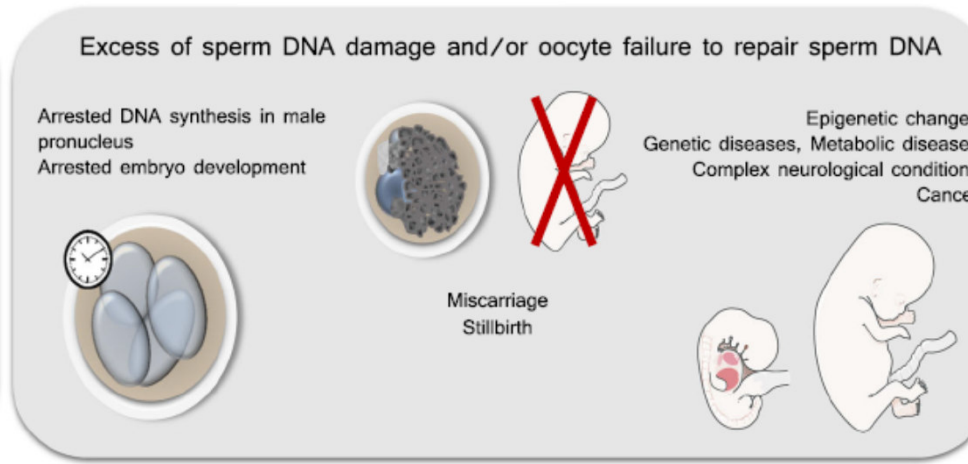
Livelli di ROS nel plasma seminale degli infertili significativamente più elevati rispetto ai non infertili nel 20-40% dei casi.



No impact



Fertility/offspring impacts

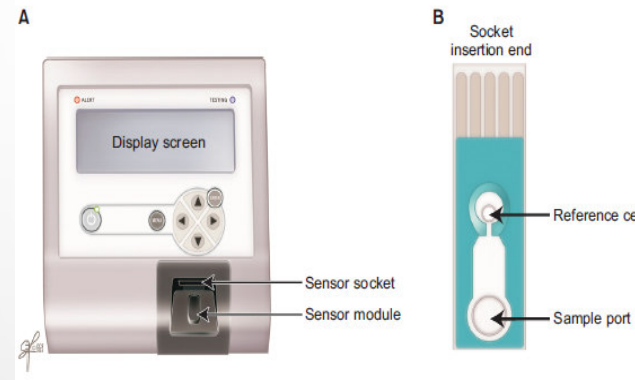


Elevati livelli di frammentazione del DNA spermatico si associano a:

- arresto della sintesi del DNA nei pronuclei
- arresto dello sviluppo embrionario

Misurazione del potenziale ossido-riduttivo del plasma seminale

MiOXSYS



Cut Off for infertility >1.41

Table 2. Semen parameters and oxidation-reduction potential (ORP) in subjects (n=547) with at least one abnormal semen parameter for combined dataset of Cleveland Clinic and Doha study populations

Variable	Normal sperm (n=114)	Abnormal sperm (n=433)	p-value
Volume (mL)	3 (2–3.8)	3 (2–4)	0.91
Concentration (10 ⁶ sperm/mL)	55.3 (40–80)	20 (5–40.8)	<0.001
Total motility (%)	64.5 (62–72)	40 (20–53)	<0.001
Progressive motility (%)	35 (32–40)	10 (0–20)	<0.001
Morphology (normal form%)	13 (9–18.5)	3 (1–6)	<0.001
ORP (mV/10 ⁶ sperm/mL)	0.85 (0.51–1.14)	2.27 (1.09–8.77)	<0.001

Values are presented as median (interquartile range).

Adapted from Agarwal et al. *Andrology* 2017;5:939–45 [57], permission of John Wiley and Sons.

Antioxidants for male subfertility (Review)

Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ

Metanalisi su 48 RCT (antiossidanti vs. placebo o nessun trattamento) per un totale di 4179 soggetti con infertilità idiopatica.

Durata del trattamento: da 3 settimane a 2 anni

Intervento: qualunque tipo di antiossidante a qualsiasi dosaggio

Primary outcomes

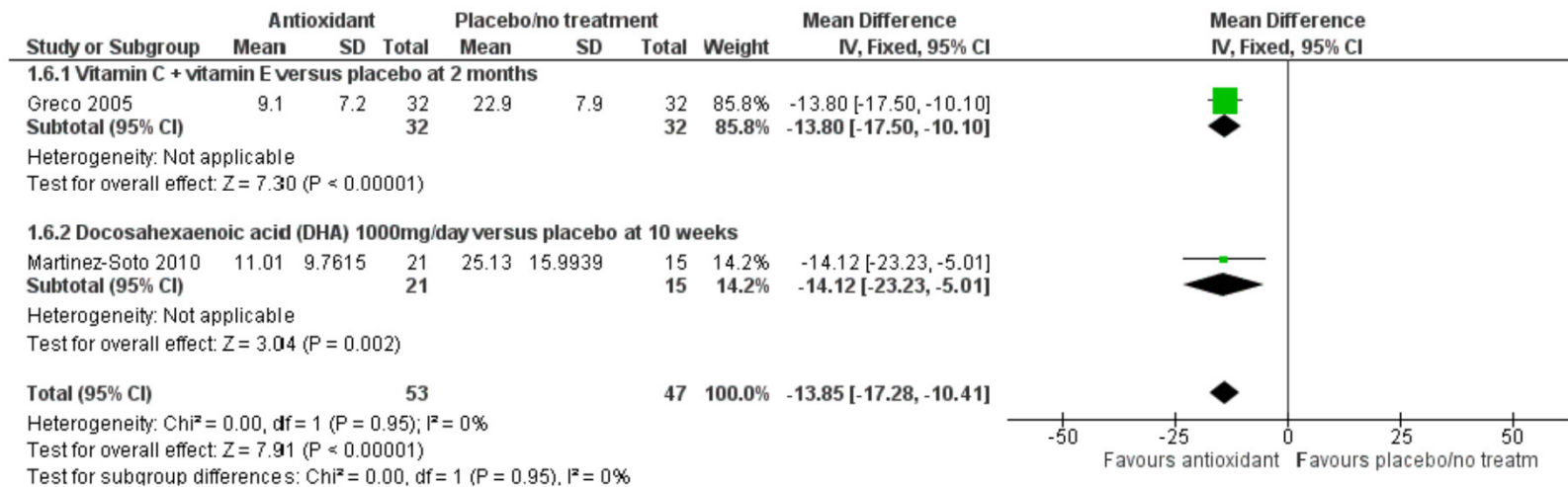
- Live birth rate per couple

Secondary outcomes

- Clinical pregnancy rate per couple
- Level of sperm DNA fragmentation
- Sperm motility and concentration

Antiossidanti e SDF

Figure 7. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: I.6 Sperm DNA fragmentation; type of antioxidant.

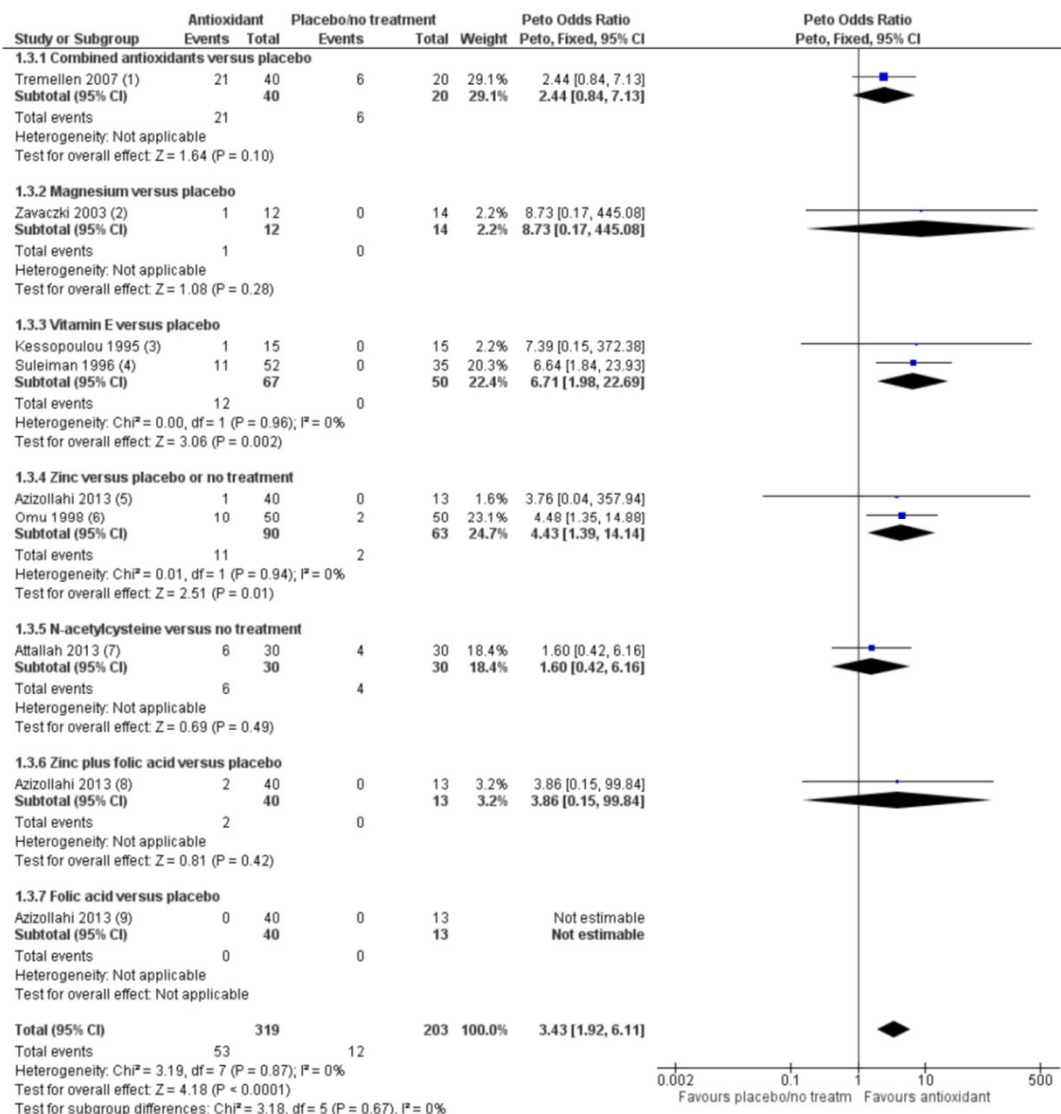


Riduzione statisticamente significativa dei livelli di frammentazione del DNA con uso di antiossidanti rispetto al placebo.

(MD - 13.85, 95% CI -17.28 to -10.41, P < 0.00001)

Antiossidanti e CPR

Figure 5. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: I.3 Clinical pregnancy; type of antioxidant.



IUI

Miglior CPR rispetto al placebo

(OR 4.07, 95% CI 2.15 to 7.71, P < 0.0001, 6 RCTs, 462 men, I² = 0%).

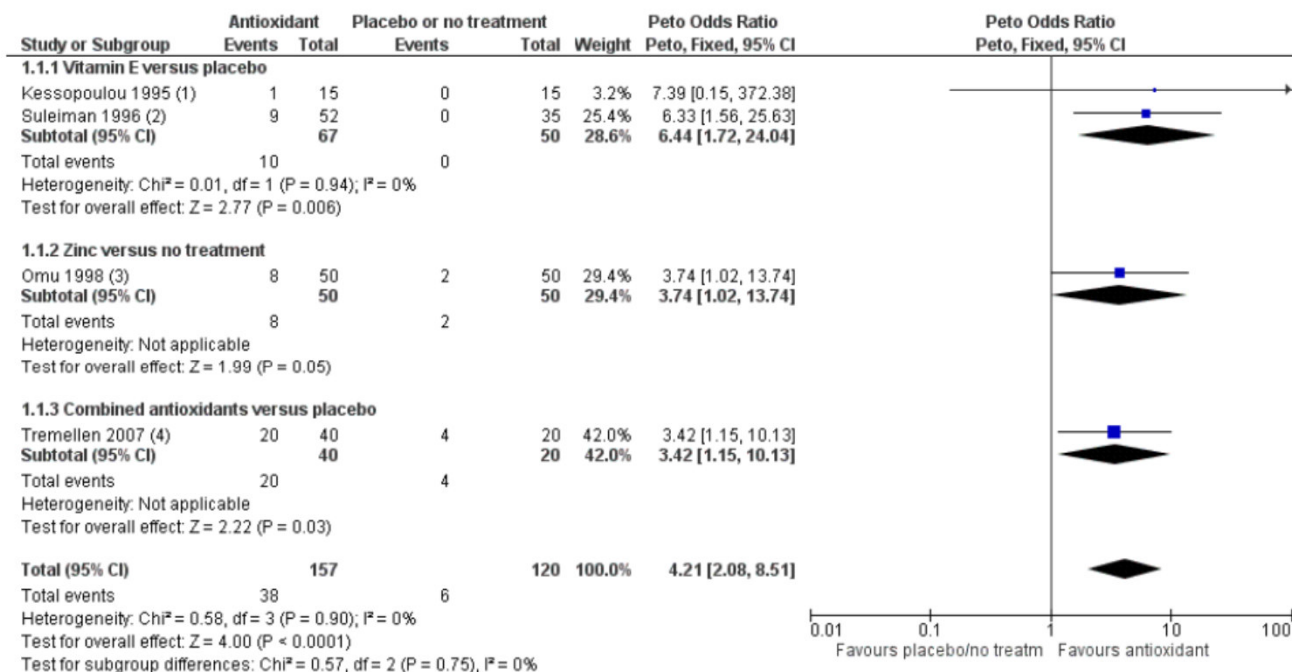
IVF/ICSI

Differenze non significative

(OR 2.64, 95% CI 0.94 to 7.41, P = 0.07, 2 RCTs, 90 men, I² = 0%).

Antiossidanti e LBR

Figure 4. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: I.I Live birth; type of antioxidant.



Footnotes

- (1) Undergoing IVF.
- (2) Unable to use ITT as it was unknown from which group the 23 were lost from. Natural conception.
- (3) Natural conception.
- (4) This study reported 3 sets of twins in the combined antioxidants group and nil in the control group. Each twin birth was counted as one live birth event. IVF.

Incremento statisticamente significativo della LBR nei cicli di ICSI/FIVET (OR 3.61, 95% CI 1.27 to 10.29, P = 0.02, 2 RCTs, 90 men, I2 = 0%)

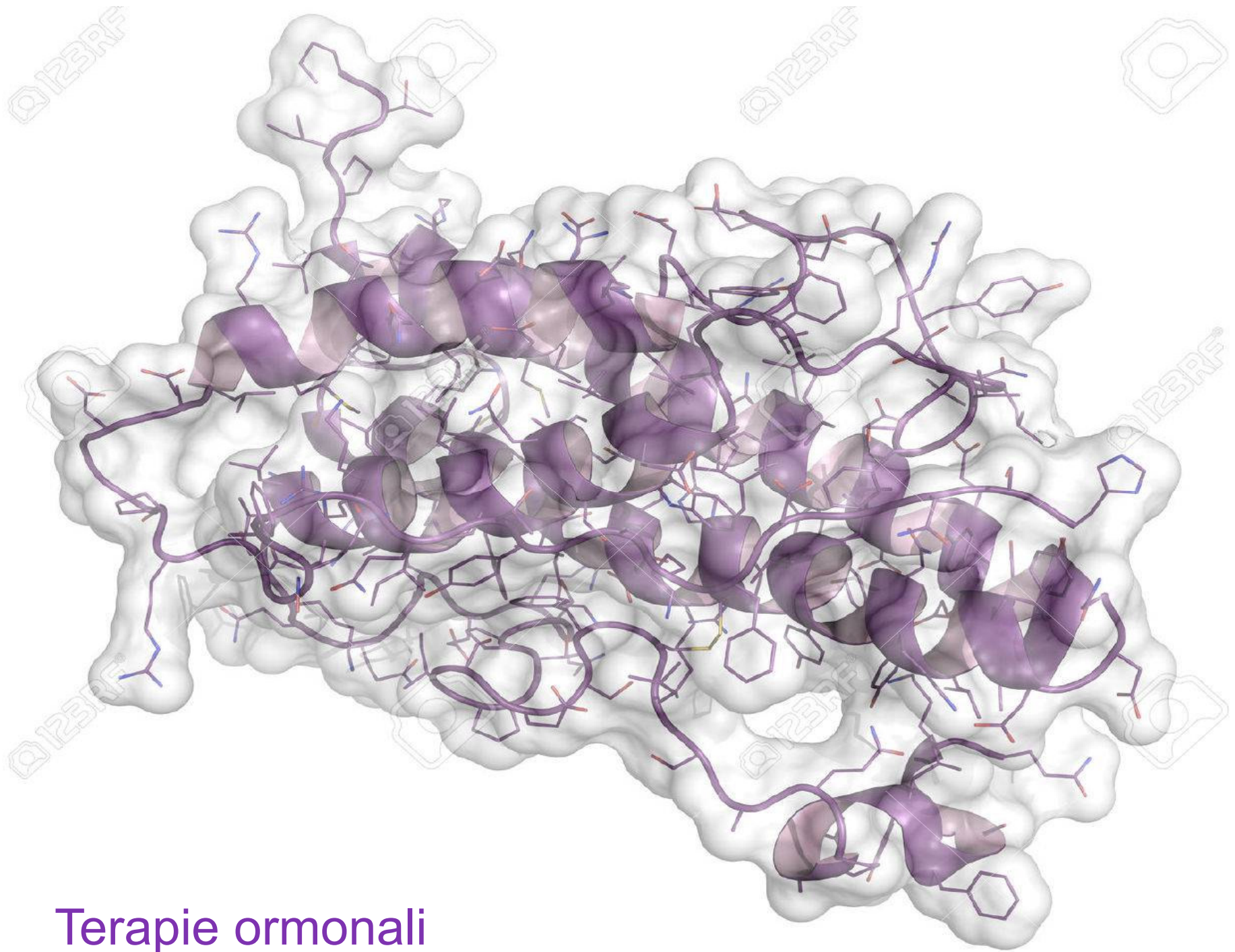
The quality of the evidence was 'low' due to the lack of a clear description of trial methods and inconsistent, inadequate reporting of live births and clinical pregnancies.

Not enough trials compared the same interventions to make any conclusions about whether one intervention worked better than the other antioxidants for male.

Il livello di evidenza attuale suggerisce che l'uso di antiossidanti (in particolare una combinazione di Vit. E, Vit. C, Carnitina, CoQ-10 e Acetil carnitina) possa essere una terapia valida nei pazienti infertili con iOAT e/o elevata frammentazione del DNA.

Compound	Suggested daily dose	Protective mechanism	Reported effects	Reference	Level of evidence
Glutathione	600 mg IM	Constituent of glutathione peroxidase Scavenges lipid peroxides and hydrogen peroxide	Improvements in all semen parameters	[12-14]	C
Vitamin E	200-400 mg	Chain breaking antioxidant Quenches free hydroxyl radicals and superoxide anions	Improvement in sperm concentration and motility Reduction of oxidative stress measures and SDF	[15-18]	B
Vitamin C	500-1000 mg	Neutralizes hydroxyl, superoxide and hydrogen peroxide	Sperm motility, SDF and measures of OS	[19,20]	C
Carnitines	500-1000 mg	Fuel source actively involved in sperm motility	Improvement in all semen parameters and spontaneous pregnancy rates	[21-23]	B
Coenzyme Q.10	100-600 mg	Cellular respiration and energy production Inhibits hyperoxide formation	Significant increase in sperm density and motility	[24-26]	A
N-acetyl cysteine	300-600 mg	Converted in the body to cysteine, a precursor of glutathione Scavenges free radicals	Improvement in sperm motility and OS measures	[27,28]	B
Selenium	50-200 mcg	Constituent of a specific group of proteins called selenoenzymes Help maintain the sperm structural integrity	Improvement in all semen parameters and OS measures	[18,28]	C
Zinc	50-250 mg	Antiapoptotic and antioxidant properties Protective effect on sperm structure	Improvement in all semen parameters and spontaneous pregnancy rates	[20,29]	C
Folic acid	0.25-0.5 mg	Free radical scavenging abilities Vital role in nucleic acid synthesis	Significant increase in sperm concentration and pregnancy rate	[30]	C
Lycopene	2-8 mg	Quenches singlet oxygen	Improvement in all semen parameters and pregnancy rate	[31,32]	C

The level of evidence is modified from the Oxford Centre for Evidence-based Medicine (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>) were Grade A is based on systemic reviews of RCTs or individual RCT of good quality; Grade B is based on well-designed studies (prospective, cohort) and lower quality RCT; and Grade C is based on poorer quality studies (retrospective, case series, and expert opinion). SDF=Sperm DNA fragmentation, OS=Oxidative stress, RCT=Randomized controlled trial

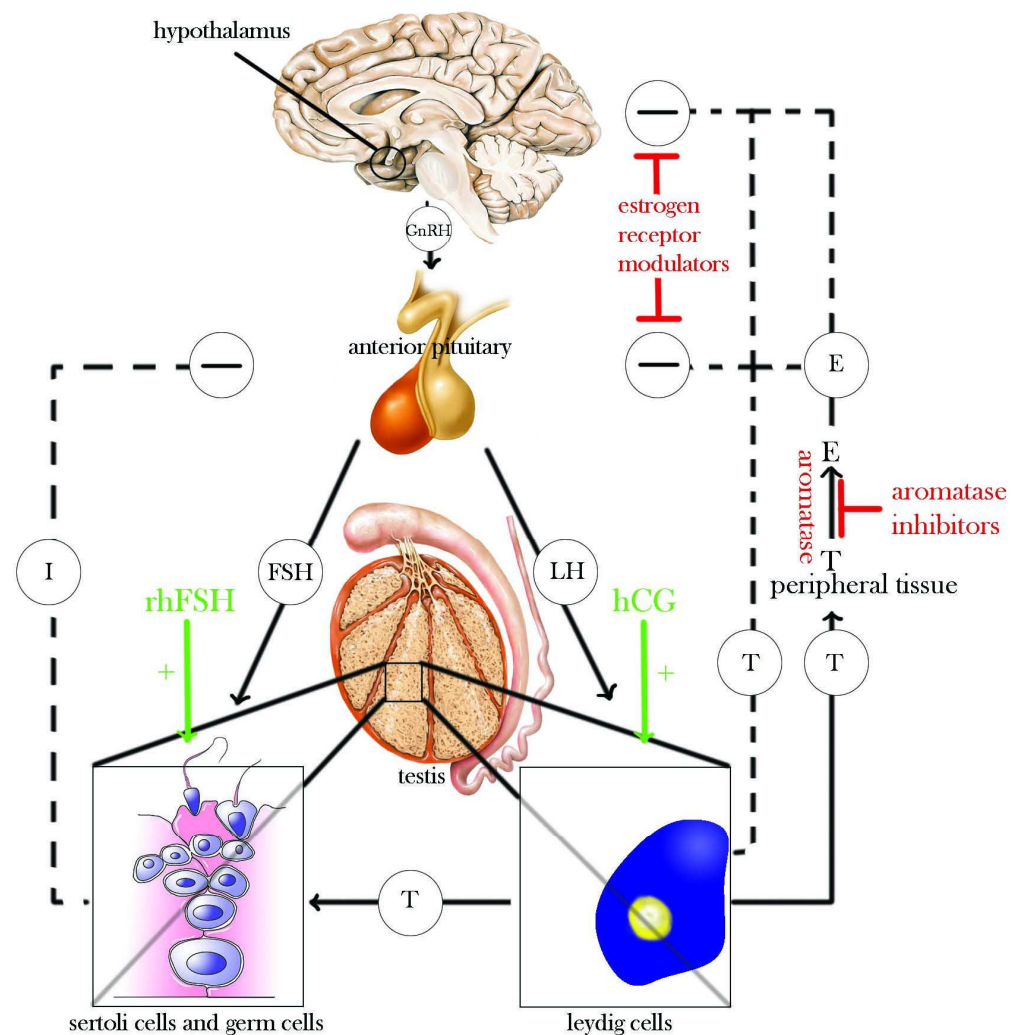


Terapie ormonali

Le gonadotropine (hCG, rFSH) agiscono legandosi in maniera diretta ai recettori presenti a livello testicolare. L'hCG è una glicoproteina molto simile all'LH ma presenta affinità ed emivita molto più elevata.

Il clomifene agisce come modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni presente a livello ipotalamico e ipofisario. Inibendo il feed-back negativo esercitato dagli estrogeni determina l'aumento della secrezione sia di LH che di FSH.

Gli inibitori delle aromatasi modulano l'attività dell'enzima che converte il testosterone in estradiolo nel tessuto adiposo, nella cute, nel testicolo e a livello epatico.



BILANCIO ORMONALE

Sia le linee guida dell'European Association of Urology che quelle dell'American Urology Association raccomandano l'esecuzione di un bilancio endocrino che preveda il dosaggio di FSH, LH, Testosterone totale, Estradiolo e Prolattina.

Il ritmo circadiano dei livelli del Testosterone impone che il prelievo venga effettuato entro le 10 del mattino.

Vesper et al., 2014

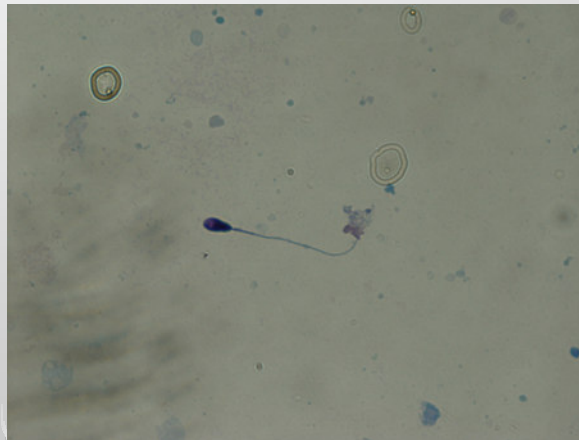
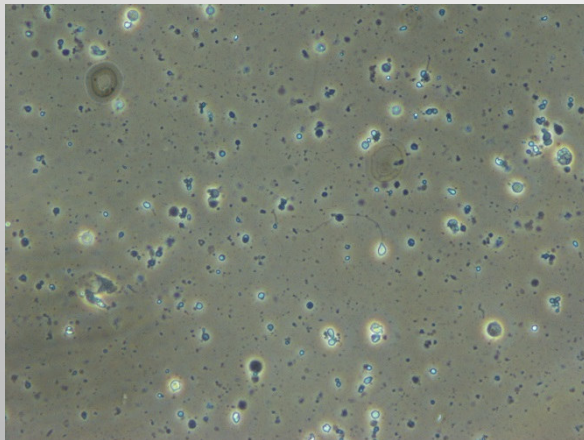
Dal momento che alcune condizioni possono comportare riduzioni significative del Testosterone biodisponibile, sarebbe opportuno anche il dosaggio di SHBG e albumina in modo da calcolare sia il testosterone libero che quello biodisponibile.

Esteves et al., 2014

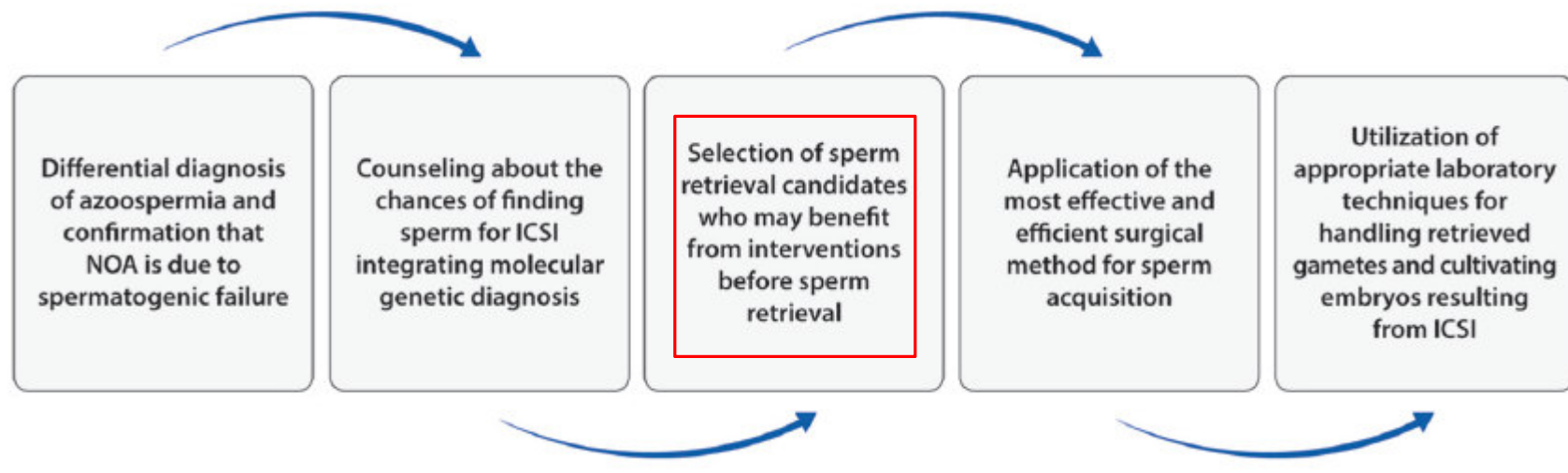
- Criptozoospermie e azoospermie non ostruttive (NOA) in circa il 10-15% dei soggetti infertili.

Le tecniche di recupero chirurgico ci hanno permesso di fornire possibilità concrete di concepimento omologo anche questi casi estremi.

Sebbene siano considerate condizioni non trattabili attraverso terapia medica, l'attenta gestione clinica di questi pazienti potrebbe tuttavia comportare sensibili aumenti delle percentuali di recupero chirurgico di spermatozoi.



APPROCCIO CLINICO



IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

Rappresenta una condizione molto rara (<3%dei casi) in cui il difetto della spermatogenesi è dovuto alla mancanza di una adeguata stimolazione testicolare da parte dell'ipotalamo e/o dell'ipofisi.

Fraietta et al., 2013

Va sospettata nel caso di livelli di FSH ed LH < 1.2 UI/ml associati a livelli di Testosterone totale <300 ng/dl.

Esteves et al., 2012

IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

Rimozione della causa (nelle forme acquisite, se possibile).

Gonadotropine esogene:

- hCG 1500-5000 UI 2-3 volte a settimana
- rFSH 75-150 UI a giorni alterni

Il trattamento è in grado di normalizzare la spermatogenesi ma bisogna tenere conto che possono essere necessari dai 4 ai 24 mesi.

Miayoka et al., 2014

Valutare età e riserva follicolare della partner evitando di procrastinare eccessivamente il tentativo di recupero chirurgico o il ricorso alla PMA!

IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

Recommendations	GR
Effective drug therapy is available to achieve fertility in men with hypogonadotrophic hypogonadism [114].	A*
Testosterone replacement is strictly contraindicated for the treatment of male infertility (low levels of FSH and LH) [139].	A*

**Upgraded following panel consensus.*

European Association of Urology

SPERMATOGENETIC FAILURE O IPOGONADISMO IPERGONADOTROPO

I livelli di FSH sono generalmente aumentati (solitamente il doppio rispetto al limite superiore di normalità).

Esteves et al., 2013; Cocuzza et al., 2013

I livelli di LH possono essere normali o ai limiti alti di norma.

Esteves et al., 2015

In alcuni casi è possibile riscontrare livelli normali sia di FSH che LH (arresti maturativi).

Hung et al., 2007

Livelli di Testosterone totale <300 ng/dl possono essere osservati in circa il 50% dei casi.

Bobjer et al., 2012

In presenza di elevati livelli di gonadotropine la terapia ormonale è generalmente ritenuta poco efficace.

Le gonadotropine vengono fisiologicamente secrete in maniera pulsatile. Nei soggetti con NOA, invece, si presentano costantemente elevate. La presenza di picchi di ampiezza molto ridotta potrebbe comportare una stimolazione testicolare inadeguata.

Bobjer et al., 2012; Reyfsnider et al., 2012

I bassi livelli di testosterone ematico potrebbero inoltre riflettere la presenza di ridotte concentrazioni di ormone a livello intratesticolare che, come sappiamo, agisce con effetto paracrino promuovendo la spermatogenesi.

Sussmann et al., 2008

Table 2: Summary review of empirical medical therapy for infertile men with NOA

<i>Study</i>	<i>Design</i>	<i>Study group</i>	<i>Control group</i>	<i>Medication</i>	<i>Main findings</i>
Pavlovich <i>et al.</i> ⁷⁷	Prospective cohort	43 men with T/E ratio<10	N/A	Testolactone, 50–100 mg twice daily for a mean of 5 months	None of the 12 men who completed 3 months of treatment had sperm in ejaculate; T/E ratios were restored to normal range (>10) in all treated men
Hussein <i>et al.</i> ⁷⁸	Prospective cohort	42 men with favorable histology (hypospermatogenesis or maturation arrest)	N/A	CC, 50 mg every other day for a mean of 5 months; dose titrated by 25 mg increments until target T levels between 600 and 800 ng dl ⁻¹ were achieved	64.3% of the men had sperm in posttreatment semen analysis (mean density of 3.8×10 ⁶ ml ⁻¹ , and motility of 20.8%); all of the men (n=15) who remained azoospermic had success at SR
Selman <i>et al.</i> ⁷⁹	Prospective cohort	49 men with normal endocrine and genetic profile in whom diagnostic testis biopsy showed maturation arrest and no sperm on wet examination	N/A	rec-hFSH, 75 IU SC on alternate days for 2 months, then dose increased to 150 IU and hCG (2000 IU SC twice weekly) added for another 4 months	None of the patients had return of sperm in ejaculate; posttreatment SRR were 21.4%
Ramasamy <i>et al.</i> ⁸⁰	Retrospective cohort	56 men with nonmosaic Klinefelter's syndrome and T levels lower than 300 ng dl ⁻¹	N/A	Testolactone (50–100 mg) or anastrozole (1 mg) were used orally, alone or combined with SC hCG (up to 2500 IU three times a week) for at least 3 months	SRR were 1.4-fold higher (77% vs 55%; <i>P</i> =0.03) in men who responded to treatment with a resultant T level of 250 ng dl ⁻¹ or higher compared with those men in whom posttreatment T was less than 250 ng dl ⁻¹
Reifsnnyder <i>et al.</i> ²⁹	Retrospective cohort	307 men with T levels lower than 300 ng dl ⁻¹	41 men with T levels lower than 300 ng dl ⁻¹ ; 388 men with T levels higher than 300 ng dl ⁻¹	AI (50–100 mg testolactone orally twice daily or 1 mg anastrozole daily), hCG (at a dose of 1500–2000 IU SC twice or three times a week) and CC were used, alone or combined, for at least 2–3 months before surgery	None of the patients had return of sperm in ejaculate; SRR were not different in treated (51%; n=307) and untreated (61%; n=41) men with baseline low T levels; SRR were not different between treated males with T levels lower than 300 ng dl ⁻¹ (51%; n=307) and untreated ones with T levels>300 ng dl ⁻¹ (51%; n=388)
Shiraishi <i>et al.</i> ⁸¹	Prospective cohort	28 men with idiopathic* NOA who had negative SR	20 men with idiopathic* NOA who had negative SR	At least 6 months after the first SR attempt, patients received hCG (5000 IU SC three times a week) for 3 months. When FSH levels decreased after hCG (<3 mIU ml ⁻¹) recombinant FSH (rec-hFSH, 150 IU SC three times a week) was added for 2 months	Sperm was obtained at the second SR attempt in 6 (21%) of the 28 treated men, but in none of the untreated men (<i>P</i> <0.05)
Hussein <i>et al.</i> ⁸²	Prospective cohort	612 unselected men	116 unselected men	CC (50 mg every other day) alone or combined with hCG (5000 IU SC twice a week) and hMG (75IU SC once weekly) were administered for an average of 5.4 months	Sperm were found in ejaculates of 10.9% of the treated males; in the patients who remained azoospermic, SRR were higher in those who received medical therapy compared with controls (57.0 vs 33.6%, <i>P</i> <0.001)

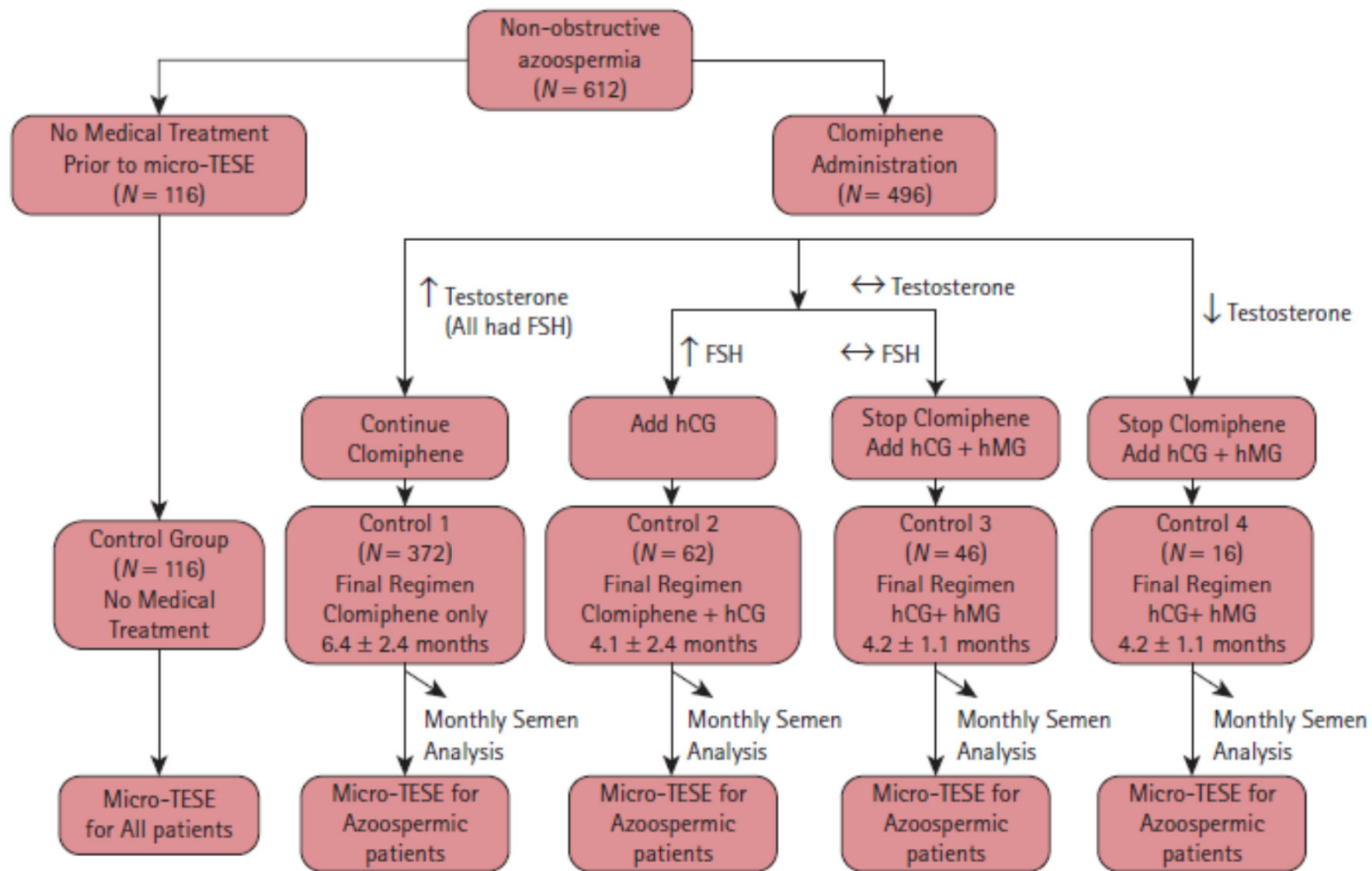


Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study

Alayman Hussein, Yasar Ozgok*, Lawrence Ross[†], Pravin Rao[†] and Craig Niederberger[†]

Hussein et al., 2013

FIG. 1. Study design.



Livelli di testosterone totale pari a 600-800 ng/dl (<300 ng/dl al baseline).

Incremento dell'FSH di 1.5 volte rispetto al basale (FSH al baseline normale o aumentato ma non più di 1.5 volte rispetto al valore massimo di normalità).

TABLE 1 Rate of sperm retrieval in ejaculate, at micro-TESE, and overall for each of the study groups

Group	Effect of Clomiphene	n	Final regimen**	Sperm in semen, n (%)	Sperm at micro-TESE (%)	Overall sperm retrieval rate, (%)	P (vs control)
Control	N/A	116	N/A	N/A	33.6	39/111 (33.6)	
1	Increased testosterone(FSH)*	372	Clomiphene	41 (11)	191/331 (57.7)	232/372 (62.4)	<0.001
2	No increase in testosterone Increased FSH	62	Clomiphene + hCG	7 (11.3)	31/55 (56.4)	38/62 (61.3)	<0.001
3	No increase in testosterone No increase FSH	46	hCG + hMG	4 (8.7)	22/42 (52.4)	26/46 (56.5)	0.01
4	Decrease in testosterone	16	hCG + hMG	2 (12.6)	8/14 (57.1)	(10/16) 62.5	<0.05

Ricomparsa di spermatozoi nell'eiaculato in 54 pazienti (10.9%) con una concentrazione media pari a 2.3 mil/ml.

Nei rimanenti 442 pazienti recupero chirurgico positivo in 252 casi (57%).

Percentuali di recupero significativamente maggiori rispetto ai controlli in ogni gruppo di pazienti.

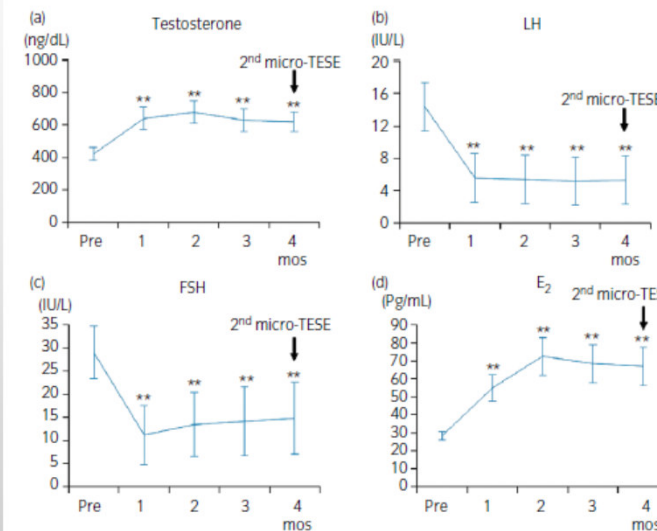
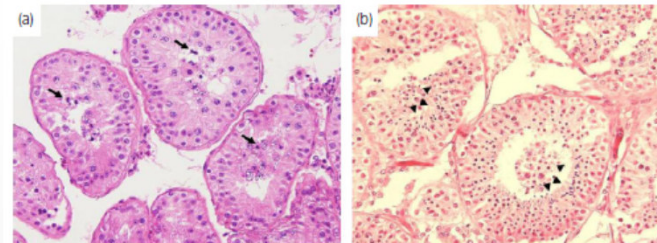
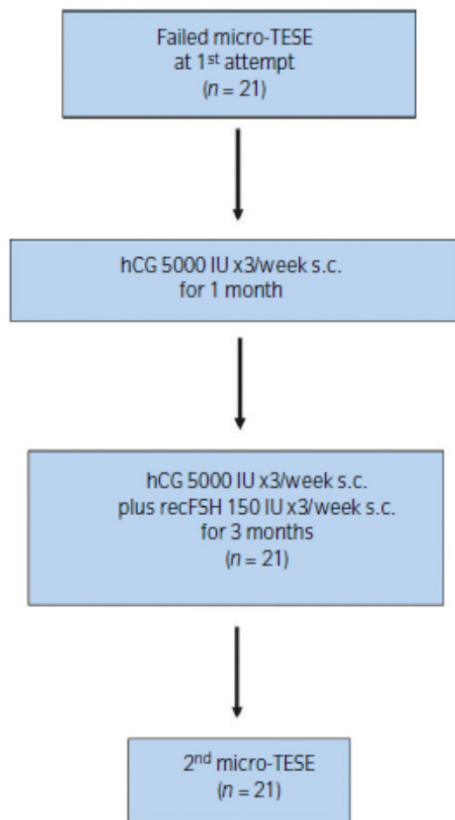
Spermatozoi in 306/496 casi (67%).

For patients with non-obstructive azoospermia, clomiphene citrate, hCG and hMG administration, leading to an increased level of FSH and total testosterone, results in an increased rate of sperm in the ejaculate and increased likelihood of successful micro-TESE.

Original Article: Clinical Investigation

Salvage hormonal therapy after failed microdissection testicular sperm extraction: A multi-institutional prospective study

Koji Shiraishi,¹ Tomomoto Ishikawa,² Noriko Watanabe,³ Teruaki Iwamoto⁴ and Hideyasu Matsuyama¹



SRR positivo in 2 casi (10%).

Istologico: ipospermatogenesi e arresto maturativo tardivo

Current medical management of endocrine-related male infertility

Gonadotropine:

- hCG 1500-5000 UI 3 volte a settimana
- rFSH 75-150-300 UI a giorni alterni

SERMs:

- Clomifene 25-50 mg/die
- Tamoxifene 20-30 mg/die

Inibitori delle aromatasi (se rapporto T/E <10):

- Anastrozolo 1 mg 3 volte a settimana

Durata del trattamento: non inferiore a 3-4 mesi

Testosterone totale pari a 500-800 ng/dl o rapporto T/E >10

Il meccanismo attraverso il quale le terapie ormonali comportino tali benefici non sono stati ancora completamente chiariti.

Esteves et al., 2015

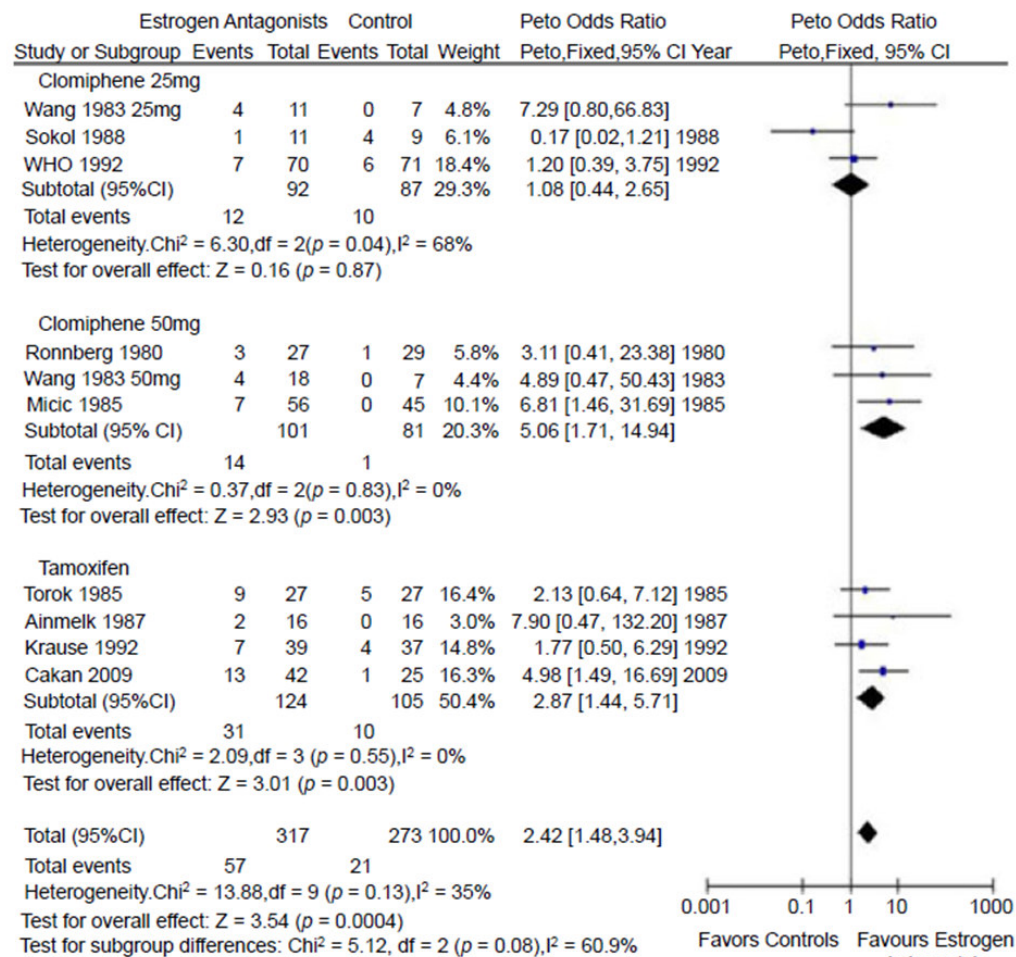
Si suppone che l'aumento delle concentrazioni di testosterone intratesticolare sia in grado di determinare l'incremento della sintesi del DNA degli spermatogoni e quindi anche la spermatogenesi in toto.

Shinjo et al., 2013

Questi effetti potrebbero quindi determinare lo sviluppo di focolai intraparenchimali di tubuli ben differenziati recuperabili durante l'atto chirurgico.

Valutare età e riserva follicolare della partner evitando di procrastinare eccessivamente il tentativo di recupero chirurgico o il ricorso alla PMA!

Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis



11 RCT per un totale di 903 coppie infertilità idiopatica.

Durata del trattamento:
da 3 a 12 mesi

Intervento:
Clomifene 25 o 50 mg/die
Tamoxifene 20-30 mg/die

Aumento statisticamente significativo delle gravidanze spontanee nonché della conta e della motilità spermatica con Clomifene 50 o Tamoxifene.

Chua et al., 2013

FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis

D Santi^{1,2}, A R M Granata² and M Simoni^{1,2}

Santi et al., 2015

Table 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis.

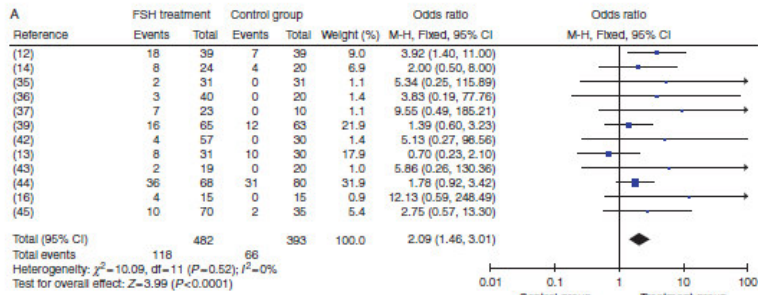
References	Number of treated patients	Number of control patients	Mean age (years)	Baseline sperm concentration of treated patients (million/ml)	Baseline sperm morphology of treated patients (%)	Baseline FSH of treated patient (IU/l)	Baseline Sperm concentration of controls (million/ml)	Baseline sperm morphology of controls (%)	Baseline FSH of controls (IU/l)	Drugs	Cumulative FSH dose (IU)	Duration (weeks)	Parameters evaluated
(12)	39	39	-	-	-	-	-	-	-	Purified FSH (Metrodin)	6300	12	PR
(14)	24	20	-	8.81	-	-	12.42	-	-	Purified FSH (Fertinorm)	12600	12	PR, FR, semen analysis
(35)	31	101	31.5	-	-	-	-	-	-	Purified FSH (Metrodin)	2100	4	PR, semen analysis
(36)	20	20	31.7	-	-	6.4±2.4	-	-	6.4±2.6	Purified FSH (Metrodin)	-	2 IVF cycles	PR, FR
(37)	23	10	35.3	1.3±2.2	23.9±8.2	9.7±6.05	2.5±2.2	30.0±12.9	10.5±6.8	Recombinant FSH (Gonal F)	5400	12	PR, FR, TV, semen analysis
(38)	65	63	32.6	7.8±2.7	20.6±5.0	5.9±1.3	8.1±2.2	21.8±4.7	6.1±1.6	Recombinant FSH (Gonal F)	6750	12	Semen analysis, sDF
(41) ^a	77	20	32	4.7±5.1	-	9.0±8.9	61.2±38.8	-	2.6±1.6	Purified FSH (Metrodin)	3375	12	Semen analysis
(40) ^a	30	55	32.6	4.8±2.6	-	4.1±2.2	63.2±39.2	-	2.8±1.5	Recombinant FSH (Gonal F)	2250	12	Semen analysis
(39)	65	90	34.2	6.4±3.5	25.3±6.2	4.6±1.2	6.8±3.2	26.2±6.8	4.8±1.4	Recombinant FSH (Gonal F)	4500	12	PR, semen analysis
(42)	57	62	34.2	1.8±0.7	20.7±8.4	15.1±5.8	1.7±0.9	18.1±9.9	14.7±6.6	Recombinant FSH (Gonal F)	6750	12	PR, semen analysis
(13)	34	33	32.8	8.7±1.5	33.4±3.0	5.0±0.4	8.7±1.6	29.6±3.0	5.6±0.6	Recombinant FSH (Gonal F)	12600	12	PR, semen analysis, TV
(43)	19	20	-	-	-	-	-	-	-	hMG	-	13	PR
(44) ^a	58	78	-	69.5±40.7	27.5±11.8	-	72.3±43.2	30.3±12.3	-	Purified FSH (Fertinorm)	-	undear	PR, semen analysis
(16)	15	15	-	7.6±3.6	9.4±6.1	4.1±1.6	7.4±4.1	8.7±5.5	4.3±1.8	Recombinant FSH (Gonal F)	18000	16	PR, semen analysis
(45)	70	35	-	4.0±4.2	20.8±15.4	5.0±1.8	3.8±4.0	20.1±16.3	4.9±2.0	Recombinant FSH (Gonal F)	5400	12	PR, semen analysis, TV

hMG, human menopausal gonadotropin, FR, fertilization rate, FSH, follicle-stimulating hormone, PR, pregnancy rate, sDF, sperm-DNA fragmentation, TV, testicular volume.

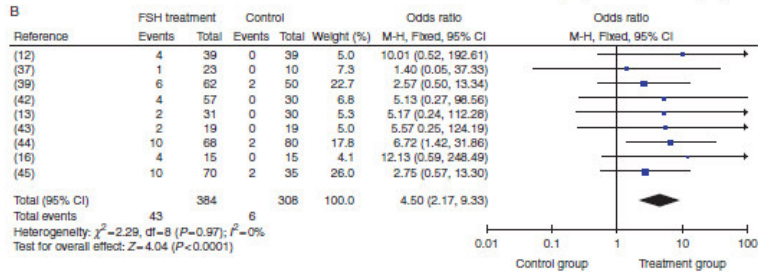
^aStudies in which untreated normozoospermic infertile men of infertile couples were enrolled in the control group.

15 trials su 1275 infertili, 614 in terapia con FSH e 661 controlli (placebo o nessuna terapia).

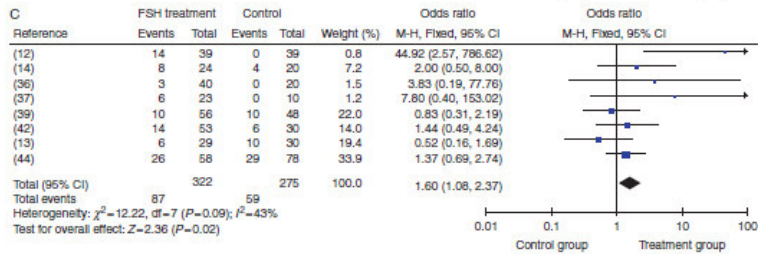
Terapia: durata media 11.77±2.59 settimane, dose media cumulative di 7168.75±4815.47 UI.



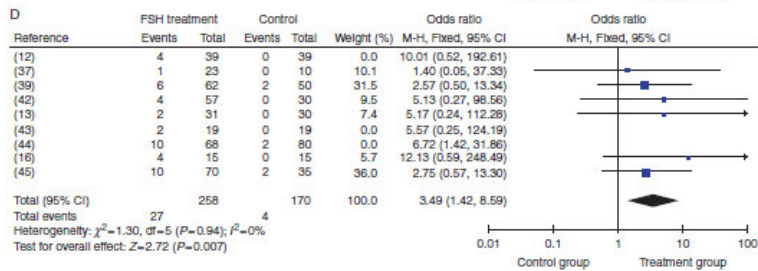
Incremento significativo della gPR
(OR was 2.09, CI 1.46–3.01, $P<0.001$)



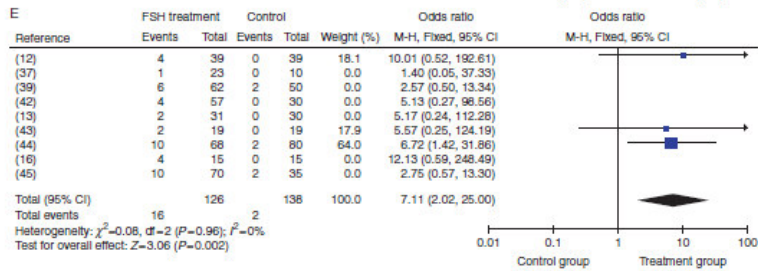
Incremento significativo della sPR
(OR was 4.5, CI 2.17-9.33, $P<0.001$)



Incremento significativo della PR in cicli di PMA
(OR was 1.6, CI 1.46–3.01, $P=0.002$)



Non variazioni significative con uso di FSH ricombinante vs purificato



3H.2 Recommendation for idiopathic male infertility

Recommendation	GR
Medical treatment of male infertility is recommended only for cases of hypogonadotropic hypogonadism.	A

Nell'uomo l'efficacia dell'utilizzo delle gonadotropine come terapia sostitutiva dell'ipogonadismo ipogonadotropo, sia primitivo che secondario, è ampiamente riconosciuta (3). Il ruolo delle gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica è invece ancora dibattuto in letteratura e i differenti studi condotti in merito non offrono sufficienti ed inequivocabili evidenze di un miglioramento significativo della percentuale di fecondazione e di gravidanze e dei parametri nemaspermici convenzionali nei pazienti trattati con differenti formulazioni di FSH. Sebbene una recente revisione della Cochrane sull'impiego delle gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica abbia mostrato una differenza statisticamente significativa nella percentuale globale di gravidanze per coppia a favore del gruppo in trattamento con gonadotropine con un 16% di gravidanze nel gruppo trattato rispetto al 7% nel gruppo di controllo (4), le più recenti linee guida europee non consigliano il trattamento con gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica.

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:

- Corifollitropina alfa
- Coriogonadotropina alfa
- Follitropina alfa
- Follitropina alfa/ Lutropina alfa
- Follitropina beta
- Lutropina alfa
- Menotropina
- Urofollitropina

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dell'infertilità femminile:

in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml

- trattamento dell'infertilità maschile:

in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml

- preservazione della fertilità femminile:

in donne di età non superiore ai 45 anni affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente.

- Corifollitropina alfa
- Coriogonadotropina alfa
- Follitropina alfa
- Follitropina beta
- Menotropina
- Urofollitropina

Altre terapie

Antibiotics	Quinolones, trimethoprim, tetracyclines, macrolides, β -lactam antibiotics
NSAIDs	Salicylates, profens, sulfonamides
Steroidal anti-inflammatory drugs	Docosanoic acid (DHA), eicosanoic acid (EPA)
Fibrinolytic treatment	Serratiopeptidase, bromelain, escin

The scientific evidence of the effectiveness of such treatments has been scanty

The image features a light gray background with a subtle gradient. In the corners, there are several decorative elements resembling bubbles or water droplets, rendered in a light gray color with soft shadows and highlights to give them a three-dimensional appearance. These elements are scattered in the top-left, top-right, and bottom-right areas.

Grazie