

CREDO NEGLI ESSERI UMANI, CHE HANNO CORAGGIO DI ESSERE UMANI

Aggiornamenti su Medicina della Riproduzione,
Medicina Prenatale e Ginecologia

BOLOGNA | Venerdì 28 novembre 2025

ROYAL HOTEL CARLTON

*La Medicina
dal Volto Umano*



Congresso **2025**



Next Fertility
GynePro

SESSIONE II

STIMOLAZIONE OVARICA
UROLOGIA- ANDROLOGIA

Moderatori: BERTACCINI ALESSANDRO PESCATORI EDOARDO

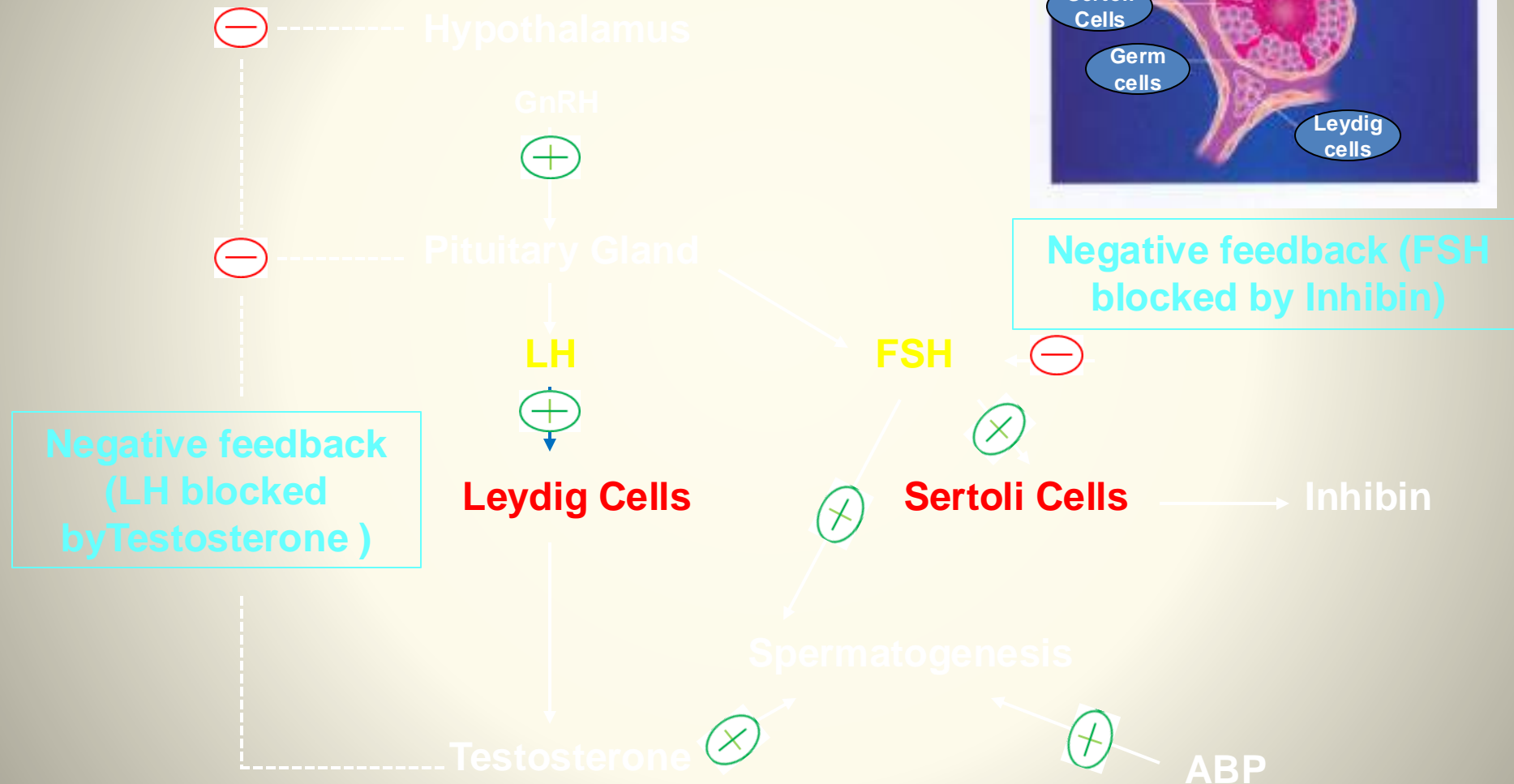
11:55
12:20

Terapia con gonadotropine nel maschio infertile
COLOMBO FULVIO

STRUTTURA DIPARTIMENTALE DI ANDROLOGIA
Policlinico di Sant'Orsola – IRCCS – Bologna
Dir.: Prof. Fulvio Colombo



ASSE IPOTALAMO – IPOFISI – GONADI

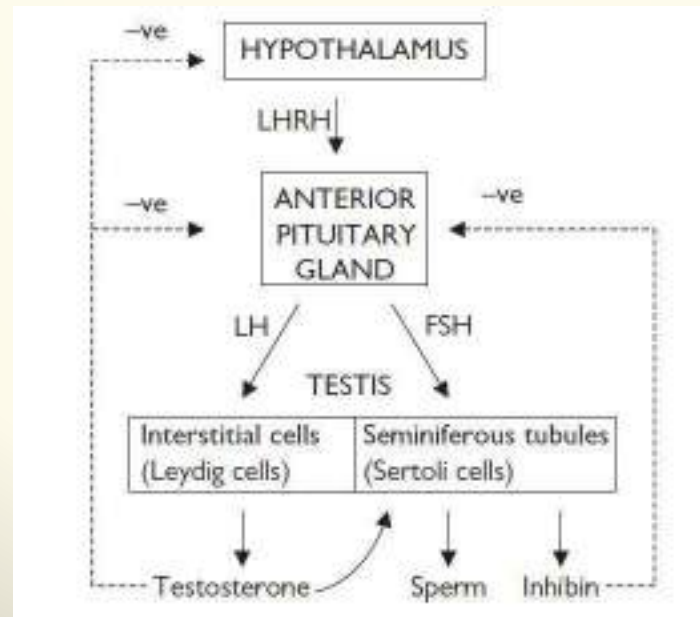


GONADOTROPINE

FSH ed **LH**, ormoni glicoproteici ipofisari, agiscono direttamente sul testicolo e contribuiscono all'induzione e al mantenimento della spermatogenesi.

Nell'uomo l'espressione del **recettore dell'FSH** è limitata alle cellule del Sertoli, mentre i **recettori dell'LH** sono stati localizzati sia a livello delle cellule di Leydig che a livello delle cellule spermatogenetiche.

Anche il **TESTOSTERONE**, prodotto dalle cellule interstiziali di Leydig, riveste un ruolo essenziale nel mantenimento della spermatogenesi durante l'immediata fase post-puberale e nell'età adulta.



GONADOTROPINE

L'inizio della spermatogenesi avviene in **epoca puberale**, quando la produzione di FSH ed LH si eleva.

L'**FSH** è in grado di stimolare direttamente la spermatogenesi, anche in presenza di bassi livelli di LH e Testosterone, incrementando la produzione sertoliana di ABP (carrier intra-cellulare di testosterone), aumentando in questo modo la concentrazione intra-testicolare del testosterone stesso.

Analogamente, l'**LH** in presenza di bassi livelli di FSH è in grado di indurre la spermatogenesi, aumentando i livelli intra-testicolari di testosterone.

L'**FSH** e il **testosterone** sembrano quindi modulare indirettamente la spermatogenesi, attraverso il loro legame alle cellule del Sertoli.
In particolare, l'**FSH** pare esercitare un'azione soprattutto favorente i processi meiotici, mentre il **testosterone** avrebbe un ruolo prominente sulla spermiogenesi.

FSH

L'**FSH**, non solo agisce direttamente sulle cellule di Sertoli per stimolarle, ma induce la produzione della **proteina androgenolegante (ABP)** che si combina con il testosterone e lo trasporta nei tubuli seminiferi facilitando il contatto con le cellule di Sertoli stesse.

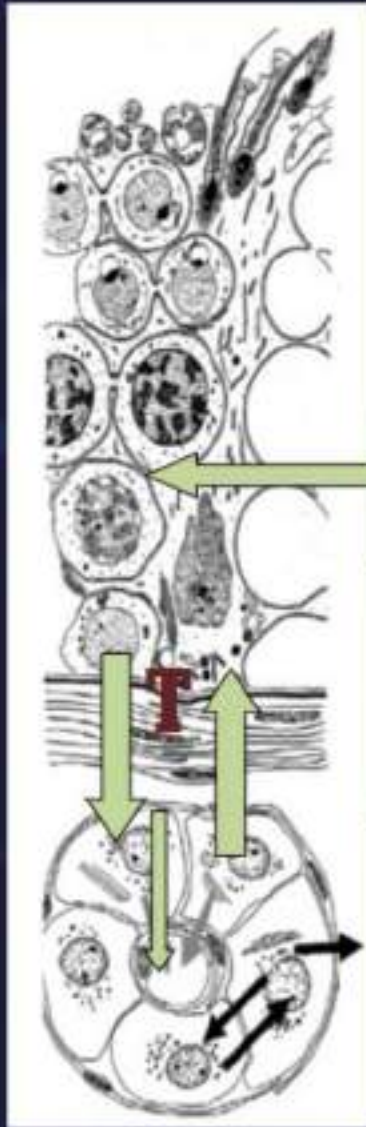
Regolazione dell' FSH sulla Cellula di Sertoli

FSH

Regola la funzione della cellula del Sertoli

- forma la barriera emato-testicolare
- Fattori di crescita
- attiva la produzione della proteina legante gli androgeni ABP (androgen binding protein)
- Inibina B
- Sintesi del recettore per gli androgeni che rende le cellule più responsive agli androgeni

- FSH = ruolo chiave
- FSH + T = spermatogenesi quantitativamente normale



• Sriaman V, et al. Hormonal regulation of Leydig Cell proliferation and differentiation in rodens testis. Reprod Biomed Online. 2005 11(4): 507-18

GnRH

GONADOTROPINE

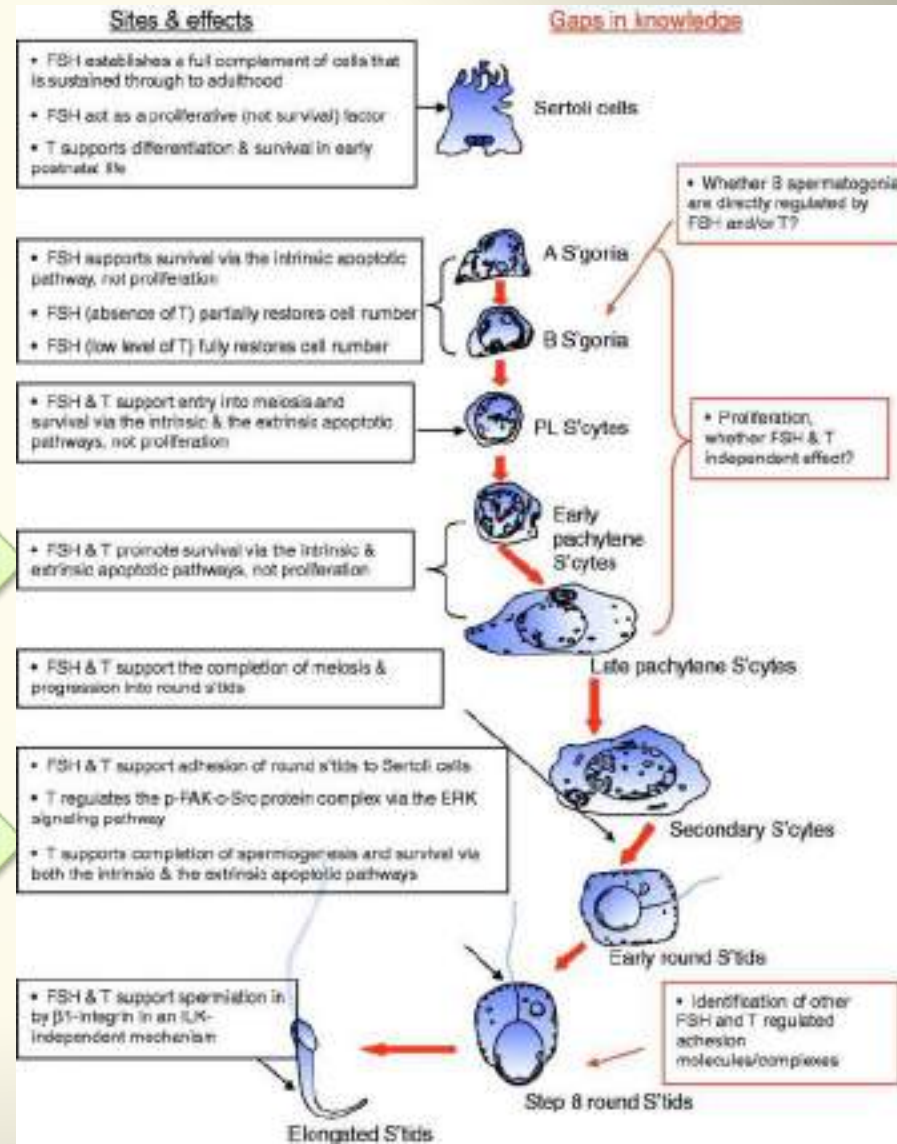
- Stimola il rilascio ipofisario di FSH e LH

FSH

- Stimola le cellule di Sertoli
- Induce e mantiene la spermatogenesi

LH

- Stimola le cellule di Leydig
- Induce la produzione del testosterone



REVIEW

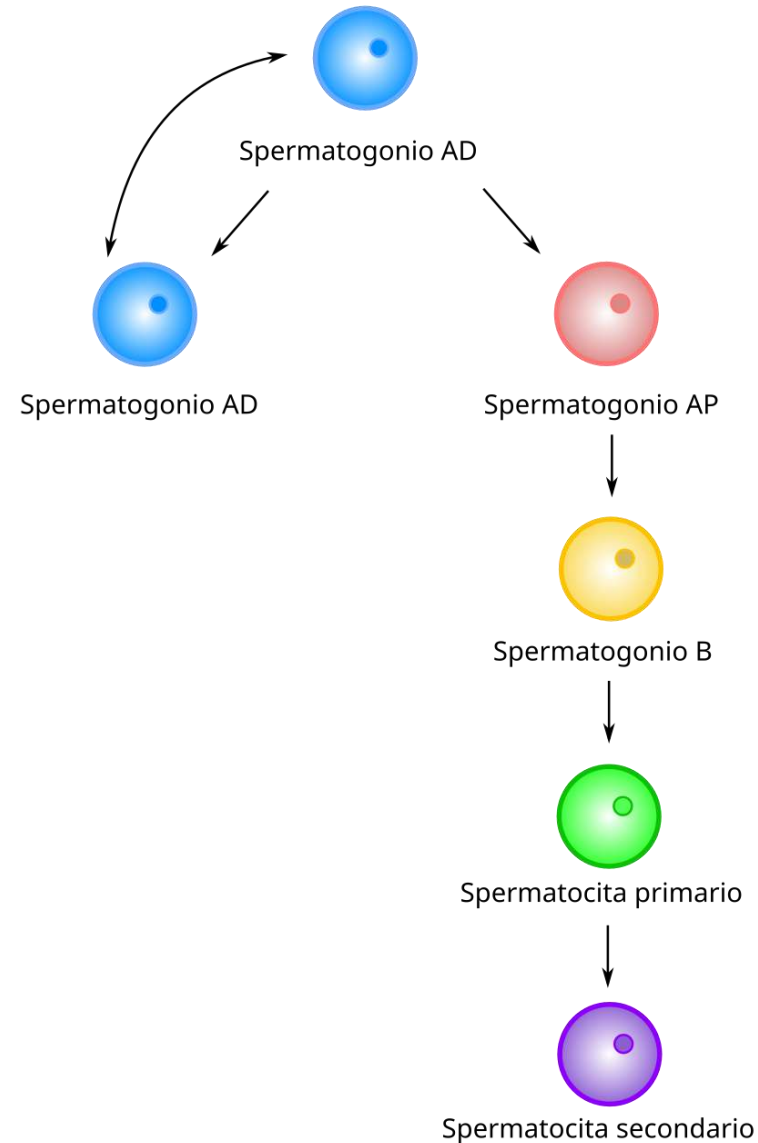
Journal of Endocrinology (2010) 205, 137–143

Hormonal regulation of male germ cell development

Saleela M Rawanpara, Robert I McLachlan and Sarah I Meachem

FSH

- **Stimola le cellule di Sertoli**
- **Induce e mantiene la spermatogenesi**



- FSH supports survival via the intrinsic apoptotic pathway, not proliferation

- FSH (absence of T) partially restores cell number

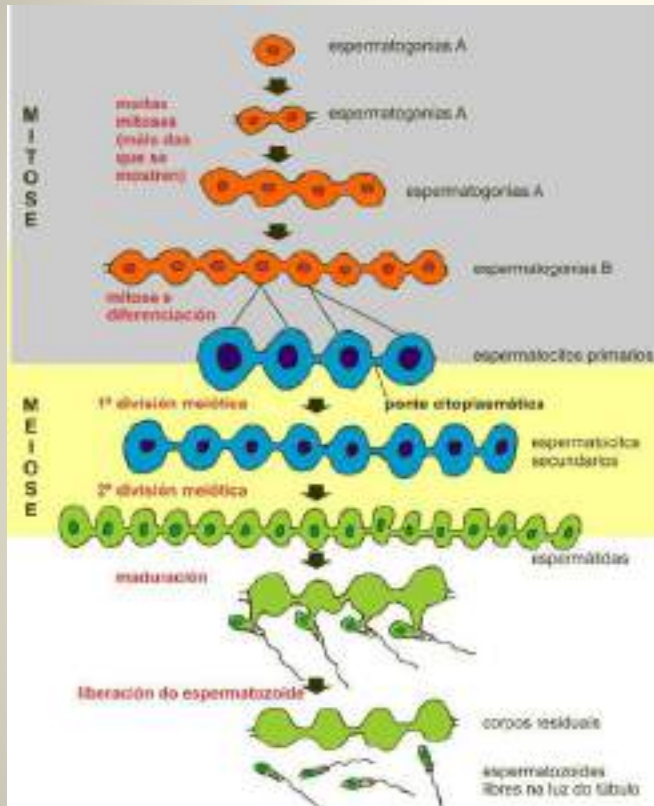
- FSH (low level of T) fully restores cell number

- FSH & T support entry into meiosis and survival via the intrinsic & the extrinsic apoptotic pathways, not proliferation

- FSH & T promote survival via the intrinsic & extrinsic apoptotic pathways, not proliferation

- FSH & T support the completion of meiosis & progression into round s'tids

- FSH & T support adhesion of round s'tids to Sertoli c

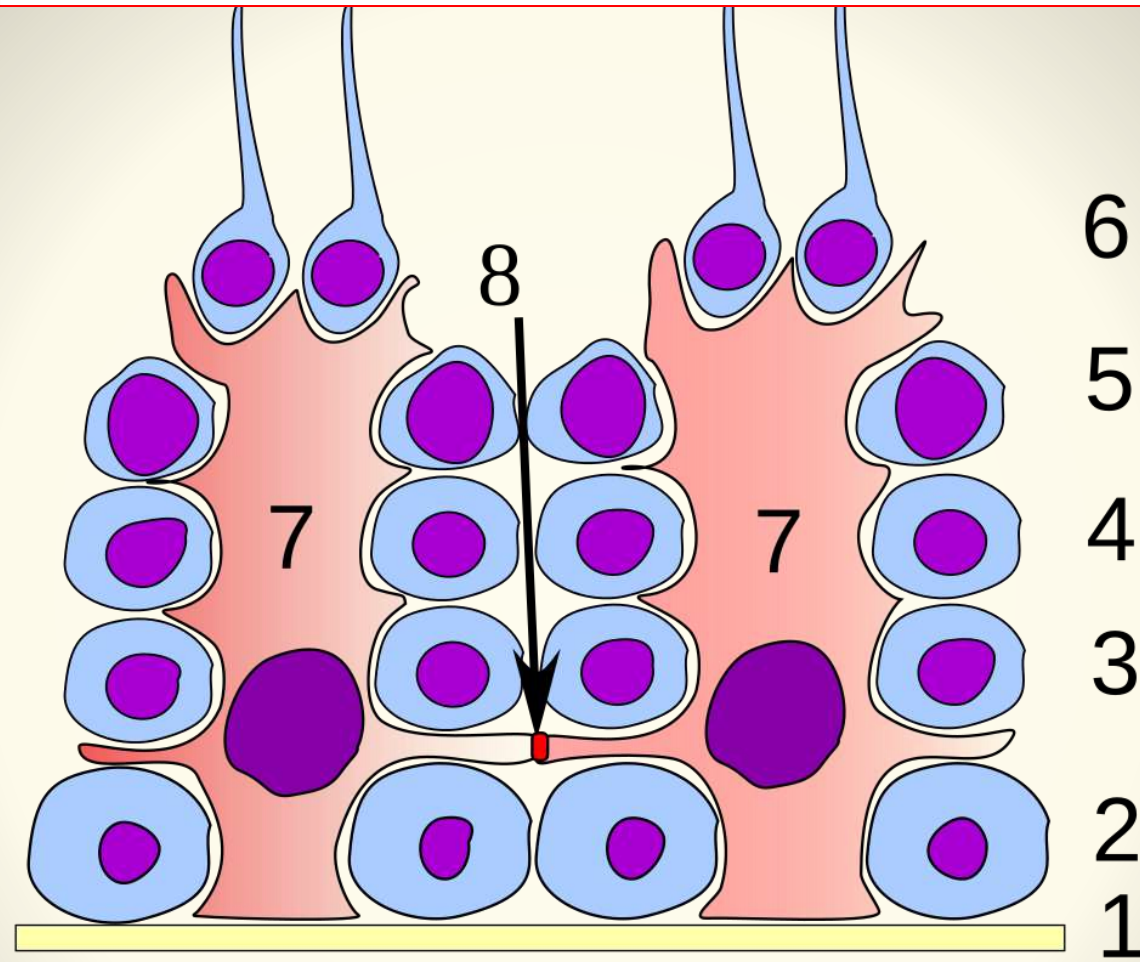


Le **CELLULE GERMINALI** in stadio precoce di sviluppo si trovano perifericamente, mentre quelle negli stadi tardivi aggettano verso il lume.

Il processo attraverso il quale gli elementi cellulari germinativi passano dalla periferia al lume dura circa 74 giorni e comprende tre fasi :

- 1) una fase di **proliferazione mitotica**, che coinvolge diversi tipi cellulari (spermatogoni);
- 2) una **fase meiotica**, effettuata da cellule dette spermatociti, che consente la ripartizione del genoma in cellule aploidi (spermatidi) e durante la quale avvengono anche tutti i processi collegati alla ricombinazione genetica (crossing-over);
- 3) una fase finale di **differenziazione cellulare** senza ulteriore divisione, che porta alla formazione dello spermatozoo maturo, attraverso una serie di mutamenti morfologici noti con il termine di spermiogenesi

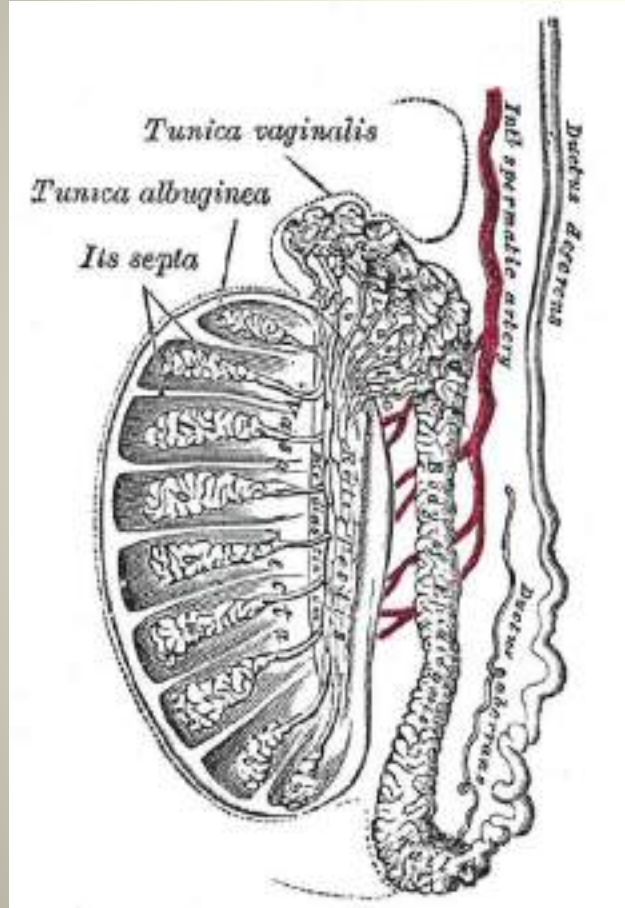
PARETE DEL TUBULO SEMINIFERO



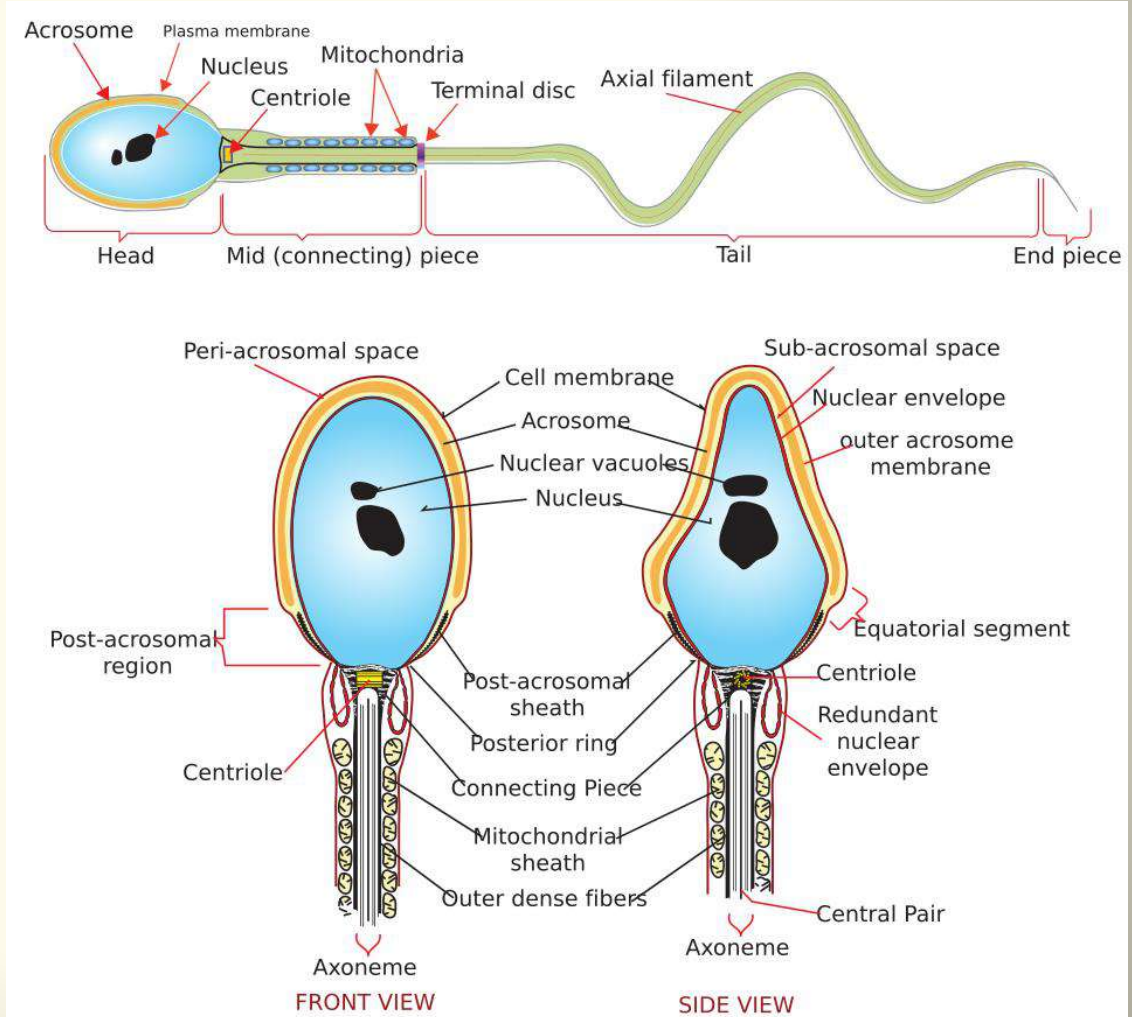
1 = lamina basale
2 = spermatogoni
3 = spermatociti primari
4 = spermatociti secondari

5 = spermatidi
6 = spermatozoi
7 = cellule di Sertoli
8 = giunzioni fra le cellule di Sertoli

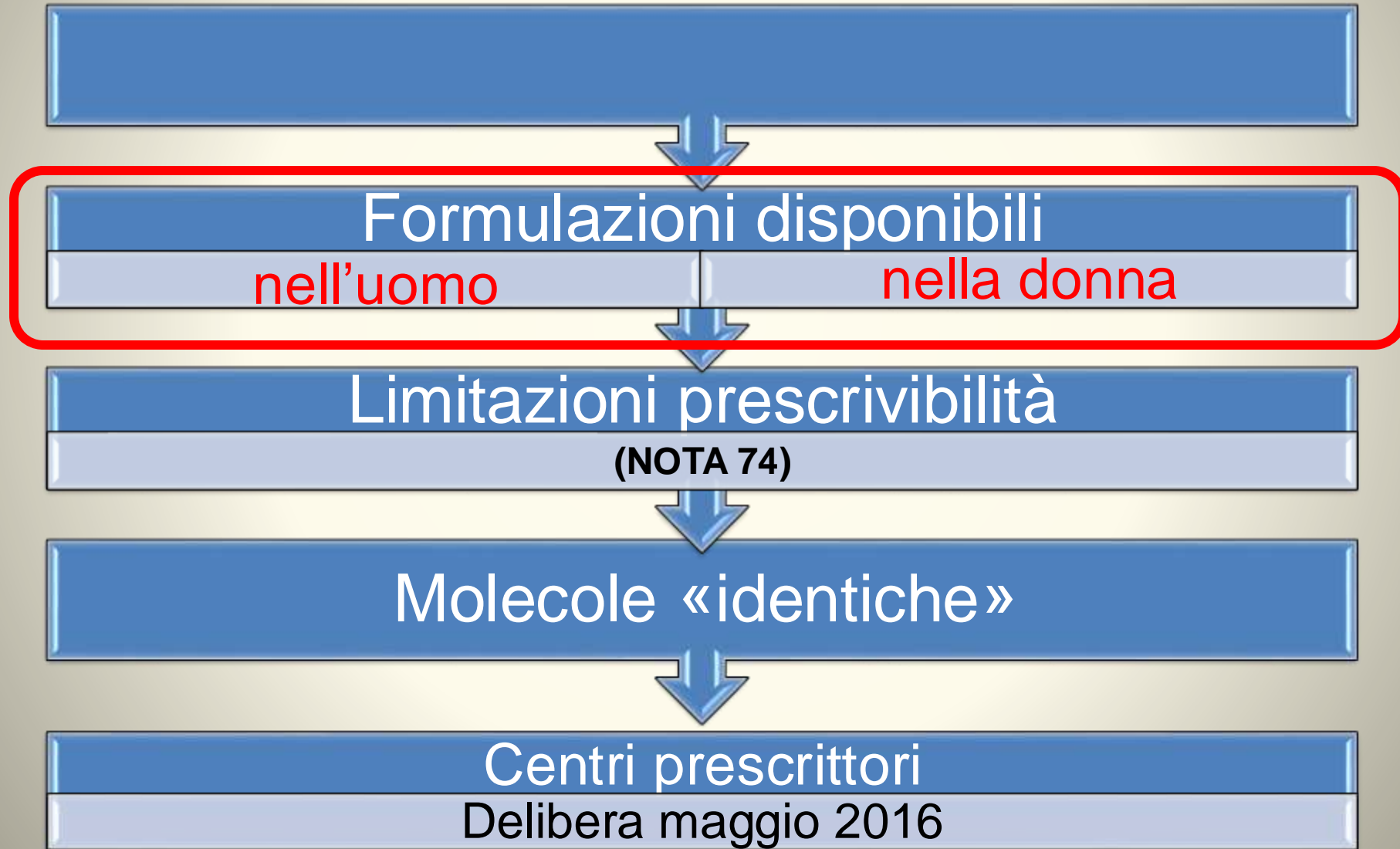
TESTICOLO-EPIDIDIMO-VASO DEFERENTE



ANATOMIA MICROSCOPICA DELLO SPERMATOZOO



Problematiche aperte



GONADOTROPINE per uso farmacologico

Le gonadotropine utilizzate a scopo farmacologico si possono ottenere:

- per **estrazione da urina umana**
- mediante **tecnologia del DNA ricombinante**, prodotte tramite transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese.

Recentemente è stata messa a punto una nuova forma di FSH ricombinante, la **coriofollitropina alfa**, che presenta una lunga durata di azione consentendo quindi una singola somministrazione invece delle tradizionali 7 iniezioni giornaliere degli altri tipi di FSH.
(stimolaz. Ovarica – ART)

LE GONADOTROPINE IN COMMERCIO

Azione	Origine	Principio attivo	Preparati commerciali	Dosaggi
FSH	Estrazione urinaria da donne in post-menopausa	Urofollitropina	Fostimon (IBSA)	fl 75 UI, polvere e solvente Iniettabile in flacone, fl 150 UI, fl 225 UI, fl 300 UI, polvere e solvente Iniettabile in scatola
	DNA-ricombinante	Follitropina- α	Gonal-F (Merck Serono)	fl 37.5 UI, fl 75 UI, penna 300 UI, penna 450 UI, penna 900 UI, fl 1050 UI polvere e solvente
			Ovaleap (TEVA Italia),	fl 300 UI, fl 450 UI, fl 900 UI (sol iniettabile in cartuccia)
			Bemfolia - Finox Biotech Italy	penna 75 UI, penna 150 UI, penna 225 UI, penna 300 UI, penna 450 UI.
		Follitropina- β	Puregon (MSD)	fl 50 UI, fl 75 UI, fl 100 UI, sol. Iniettabile in fiala. fl 150 UI, fl 200 UI, fl 225 UI, fl 250 UI, cart 300 UI, cart 600 UI, cart 900 UI, Sol. Iniettabile in cartuccia.
		Corifollitropina- α	Elonva (MSD)	fl 100 μ g, fl 150 μ g, Sol. Iniettabile in siringa.
FSH + LH	Estrazione urinaria da donne in post-menopausa	Menotropina (hMG)	Meropur (Ferring)	fl 75 UI, polvere e solvente per sol. Iniettabile in fiala; fl 600 UI, fl 1200 UI, polvere e solvente per sol. Iniettabile in flacone
FSH + LH (hMG)	DNA-ricombinante	Follitropina- α + Lutropina- α	Pergoveris (Merck Serono)	fl 150 UI + 75 UI, polvere e solvente per sol. Iniettabile in flacone
LH	Estrazione urinaria da donne gravide	Gonadotropina Corionica Umana (hCG)	Gonasi HP (IBSA),	fl 250 UI, 1000 UI, 2000 UI, 5000 UI, 10000 UI, polvere e solvente per sol. Iniettabile in flacone
			Pregnyl (Organon)	fl 5000 UI, polvere e solvente per sol. Iniettabile in fiala
	DNA-ricombinante	Coriogonadotropina- α	Ovitrelle (Merck Serono),	penna 250 μ g
		Lutropina- α	Luveris (Merck Serono),	fl 75 UI, polvere e solvente per sol. Iniettabile in flacone, penna 450 UI

Problematiche aperte



Formulazioni disponibili

nell'uomo

nella donna



Limitazioni prescrivibilità

(NOTA 74)



Molecole «identiche»



Centri prescrittori

Delibera maggio 2016

Nota 74

Farmaco in nota: Urofollitropina, Menotropina, Lutropina alfa, Follitropina delta, Follitropina beta, Follitropina alfa/Lutropina alfa, Follitropina alfa, Coriogonadotropina alfa, Corifollitropina alfa

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
- Follitropina delta
- Menotropina
- Urofollitropina

Problematiche aperte

Indicazioni al trattamento



Gonadotropine

QUALE USO NELLA PRATICA CLINICA ?





In un paziente che si presenta con ipogonadismo ipogonadotropo, valutare l'eziologia del disturbo e trattare in base alla diagnosi. (*Principio Clinico*)

In prima linea **trattare la patologia sottostante**.

Solo nelle forme idiopatiche (IHH), il trattamento di prima linea è l'hCG.

Secondary hypogonadism
Organic or classical
<ul style="list-style-type: none">• Congenital: Kallmann syndrome, idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, Rathke's cleft cyst, haemochromatosis• Acquired: Traumatic brain injury, cranial or pituitary irradiation/surgery, pituitary adenomas, hypothalamic tumours (eg craniopharyngiomas, germinomas and other germ tumours), pituitary stalk diseases, inflammatory and infection diseases (eg lymphocytic hypophysitis, infections, granulomatous lesions, sarcoidosis, Langerhans' histiocytosis), iron excess
Functional
<ul style="list-style-type: none">• Acute or critical illness• Drug-induced: opioids, glucocorticoids, androgens/ anabolic-androgenic steroids, GnRH analogues, cyproterone acetate, psychotropic drugs causing hyperprolactinaemia• Malnutrition, excessive exercise• HIV/AIDS• Cannabinoid abuse• Obesity, T2DM, co-morbidities, sleep apnoea

Ipogonadismo Ipogonadotropo

Summary of evidence	LE
Weight loss obtained through a low-calorie diet and regular physical activity results in a small improvement in testosterone levels.	1a
Testosterone gels and long-acting injectable TU represent testosterone preparations with the optimal safety profiles.	1a
Gonadotropins treatment can be used to restore fertility in men with secondary hypogonadism.	1a

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

**EAU Guidelines on
Sexual and
Reproductive Health**

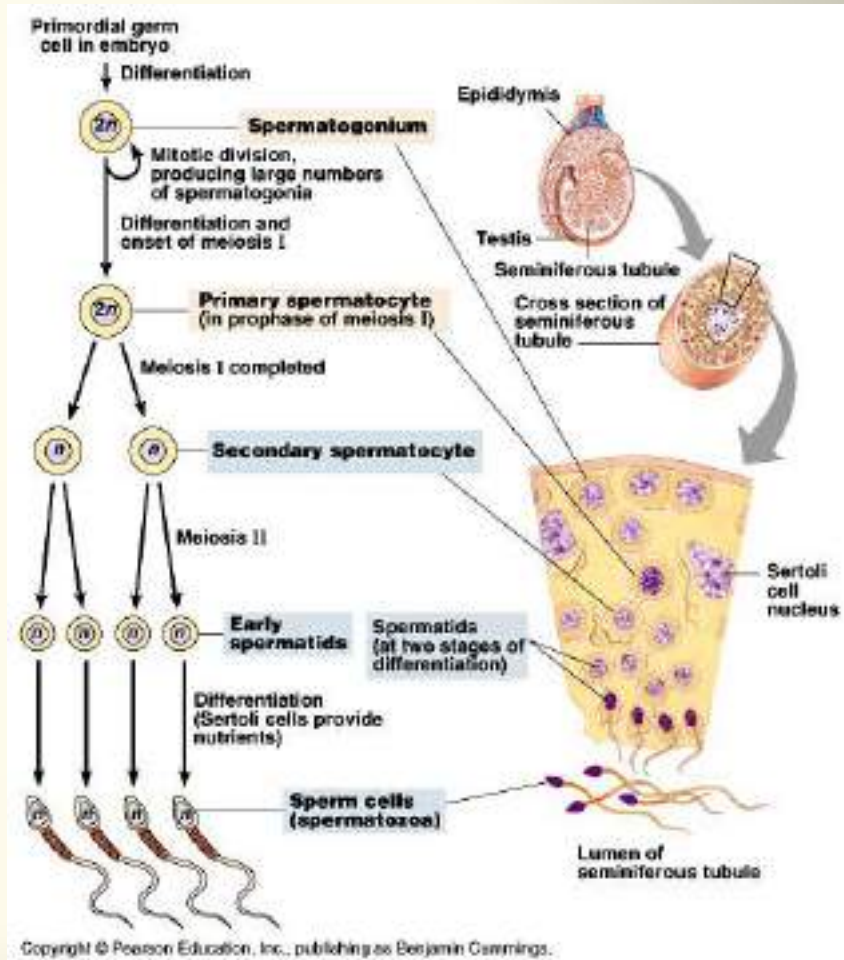
© European Association of Urology 2025

Ipogonadismo Ipogonadotropo

La terapia con gonadotropine dovrebbe essere considerata lo standard negli uomini con ipogonadismo secondario che desiderano la paternità

**EAU Guidelines on
Sexual and
Reproductive Health**

© European Association of Urology 2025



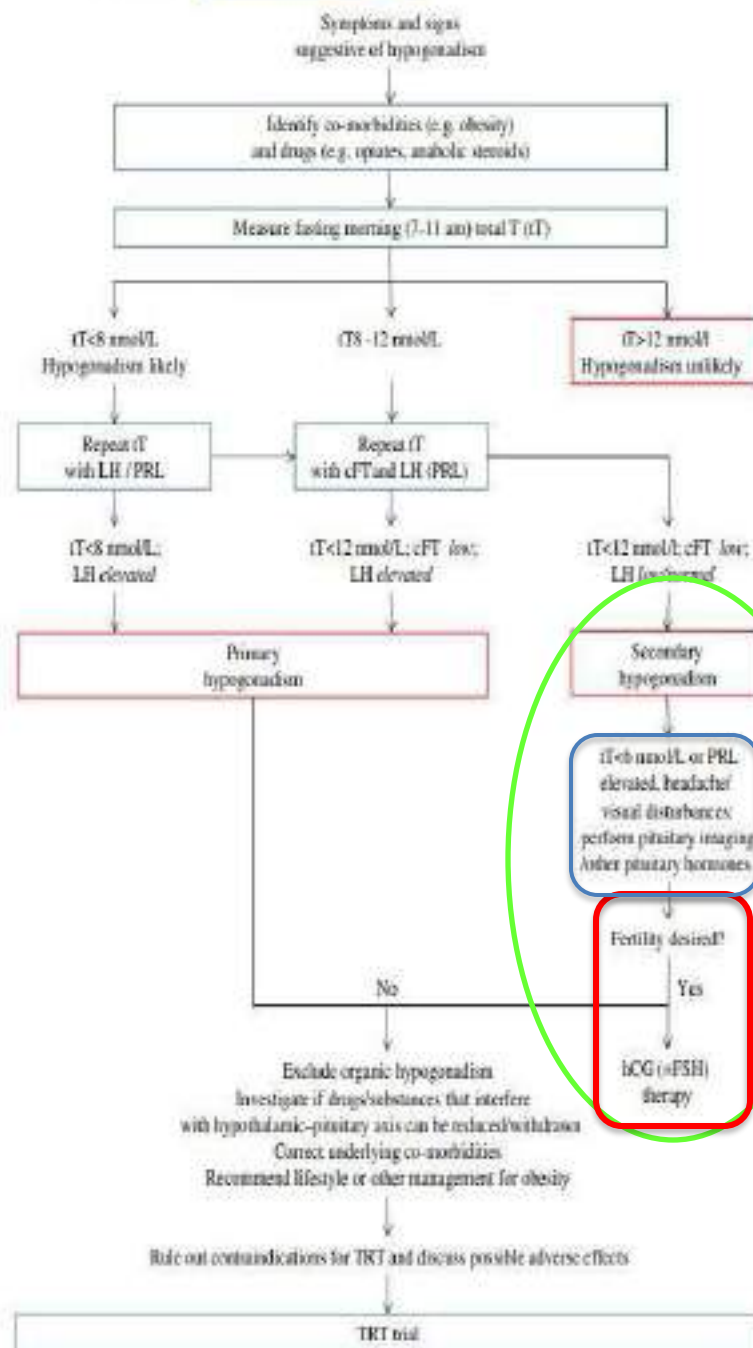


FIGURE 1 Proposed flow chart to correctly diagnose and manage functional hypogonadism. cFT, calculated free testosterone; FSH, follicular-stimulating hormone; hCG, human chorionic gonadotrophin; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactin; T, testosterone; TRT, testosterone replacement therapy

2020

REVIEW ARTICLE

ANDROLOGY WILEY

European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males

Endorsing organization: European Society of Endocrinology

Giovanni Corona¹ | Dimitrios G. Goulis² | Işık Nuhkaniemi^{3,4} | Michael Zitzmann⁵ | Jorma Toppari^{6,7} | Gianni Forti⁸ | Dirk Vanderschueren⁹ | Frederick C. Wu⁹

Ipogonadismo secondario ad insorgenza post puberale

- La **gonadotropina corionica umana (hCG)** è il trattamento iniziale per stimolare la spermatogenesi (da 250UI – 2000UI, 2 volte a sett.)
- **Spermiogramma ogni 3 mesi** per valutare la risposta
- è possibile **aggiungere FSH** (75UI-150UI tre volte a sett.) o avviare direttamente **la terapia combinata hCG + FSH**
- Nessuna differenza tra **FSH altamente purificato derivato da urine** e **FSH ricombinante**
- Un **maggiore volume testicolare basale** è indicatore prognostico di risposta alla terapia con gonadotropine

SCHEMA TERAPEUTICO

Gonadotropina corionica umana (HCG) 2000 UI
1-2 volte/settimana, im o sc

In associazione con:

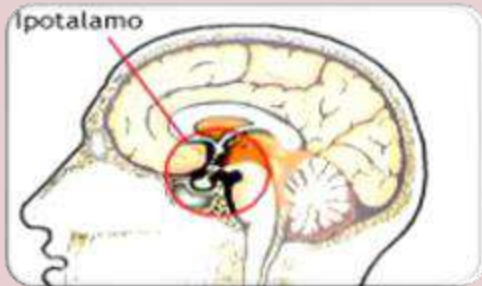
Urofollitropina (FSH estrattivo) 75-150 UI oppure
Follitropina alfa (FSH ricombinante) 75-150 UI oppure
Follitropina beta (FSH ricombinante) 75-150 UI
im o sc per 3 volte/settimana

La stimolazione deve essere effettuata almeno per 3-4 mesi, fino ad ottenere la spermatogenesi. Nei casi di risposte insoddisfacenti, va rimodulato il dosaggio.

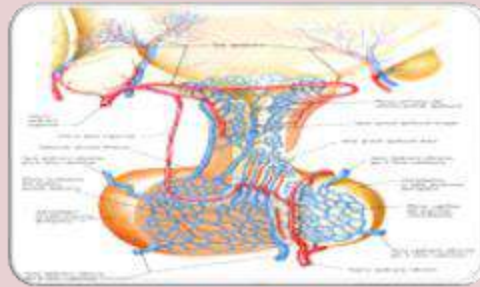
CI SONO ALTERNATIVE?



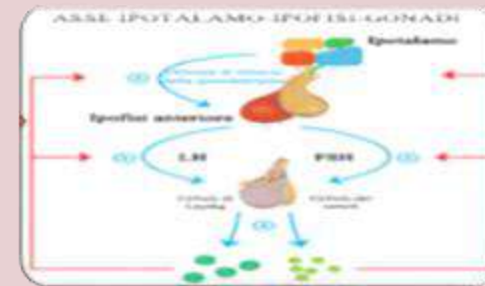
Gn-RH



Gn-RH



Gonadotropine



Terapia empirica:

Rebound

Anti-estrogeni

Gn-RH

GnRH pulsatile:

l'elevato costo e le difficoltà di attuazione ne sconsigliano l'utilizzazione.

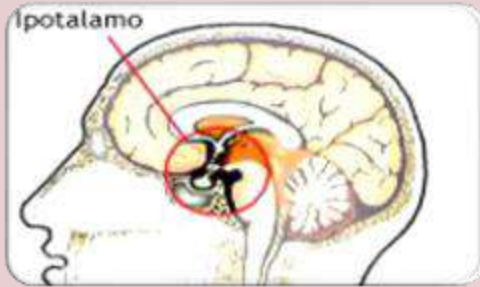
GnRH pulsatile NON è attualmente approvato negli Stati Uniti o in Europa.

Pompe ad infusione
25-600 ng/kg ogni 2h
per 12-24 mesi
Pitteloud et al, 2002

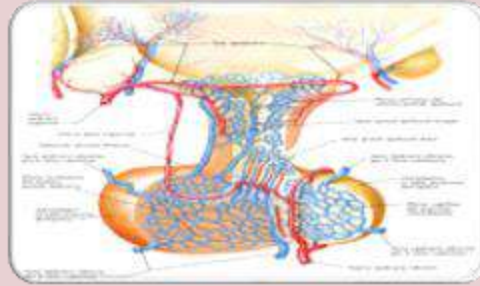


Schopohl J, et al.
Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. Fertil Steril. 1991;56(6):1143-50.

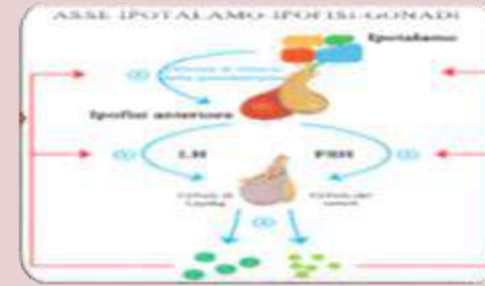
Rebound



Gn-RH



Gonadotropine



Terapia empirica:

Rebound
Anti-estrogeni

Testosterone Rebound

Analisi retrospettiva:

225 volontari sani con normale sviluppo testicolare.

- Concentraz sp.: < 10 Milioni/ml
- FSH: normale o elevato
- Aspetto normale dei tubuli seminiferi alla biopsia testicolare

Metodo:

- somm. di Testosterone enantato o cipionato (200 mg i.m./sett x 20 sett)
- 1° spermioγραμμα basale (pre-trattam.)
- 5 spermiogrammi successivi (ogni 4 settimane di trattamento)

Risultati:

60% dei soggetti hanno raggiunto gli obiettivi prefissati:

- Concentraz sp.: \geq 20 Milioni/ml
- Morfologia: \geq 60% nemaspermi
- Motilità: \geq 50% motilità progressiva
- risposta mantenuta per almeno 3 mesi post-trattam,eto

[Fertil Steril.](#) 1978

Testosterone Rebound Therapy: a neglected modality.

[Charny C.](#) [Gordon J](#)

Testosterone Rebound

Aspetti sfavorevoli:

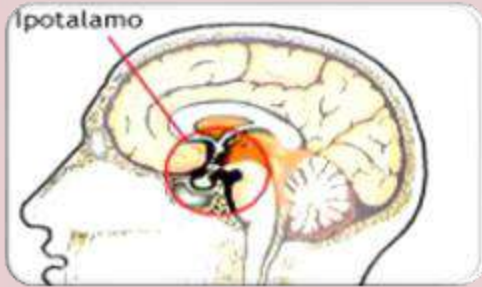
- selezione dei pazienti: NON POSSIBILE
- durata del trattamento: ECCESSIVO (20 sett.)
- durata del miglioramento: BREVE

[Fertil Steril](#). 1978

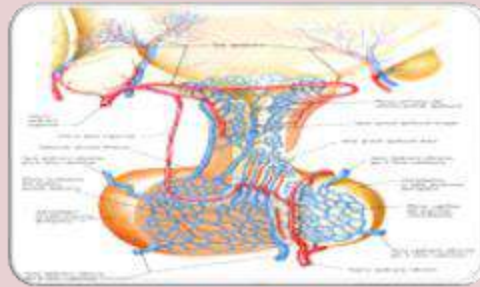
Testosterone Rebound Therapy: a neglected modality.

[Charny C.](#) [Gordon J](#)

Anti-estrogeni



Gn-RH



Gonadotropine



Terapia empirica:

Rebound
Anti-estrogeni

Anti-estrogeni

Selective estrogen receptor modulators (SERM)

anti-estrogeni centrali

Inibizione recettoriale

- Clomifene (Clomid cp 50 mg)
- Tamoxifene (Nolvadex cp 10-20 mg)
- Raloxifene (Evista cp 60mg)
- Resveratrolo (Resvis 300 mg)



Inibitori Aromatasi (IAs)

Bloccano l'aromatizzazione
androgeni → estrogeni

- Letrozolo (Femara cp 2.5 mg)
- Anastrozolo (Arimidex cp 1 mg)





DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFERTILITY IN MEN: AUA/ASRM GUIDELINE (2020; Amended 2024)

E' possibile utilizzare gli inibitori dell'aromatasi, la gonadotropina corionica umana, i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni, o una loro combinazione, negli uomini infertili con basso testosterone sierico
(Raccomandazione condizionale; Livello di evidenza: Grado C).

Gli inibitori dell'aromatasi (AI), l'hCG e i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM) agiscono attraverso meccanismi differenti per aumentare la produzione endogena di testosterone.

Gli AI (es. Anastrozolo, Letrozolo) e i SERM (es. Clomifene) **NON** sono approvati da FDA per l'utilizzo nei maschi (off-label)

Considerare l'uso degli **AI** negli uomini con **deficit di T. e livelli elevati di estradiolo.**

L'hCG e i SERM** possono essere considerati per l'ottimizzazione del testosterone negli uomini con **LH basso o normale.

OLIGOZOOSPERMIA

E NEI SOGGETTI
NORMOGONADOTROPI?



J Endocrinol Invest. 2009;32:934-8.

Epidemiology, diagnosis, and treatment of male hypogonadotropic hypogonadism.

Lenzi A, Balercia G, Bellastella A, Colao A, Fabbri A, Foresta C, Galdiero M, Gandini, L, Krausz C, Lombardi G, Lombardo F, Maggi M, Radicioni A, Selice R, Sinisi AA, Forti G.

These conditions (metabolic, endocrine and eating disorders, physical exercise etc.) have been associated with a **non-classical form of HH that could be called "functional" HH (FHH)**.

FHH differs from the classical one by the evidence that **gonadotropin levels are in the low-normal range**, but are **inadequate for the testosterone levels**, that often are also in the low-normal range.

Infertilità maschile idiopatica

- **FSH** migliora i **parametri seminali** negli uomini oligozoospermici idiopatici con livelli di **FSH normali (generalmente 1,5 - 8 mIU/mL)**
- Migliori tassi di **SDF**, aumento dei livelli di **AMH** e **inibina B**
- **Evidenze limitate** per terapia ormonale prima di un **recupero chirurgico degli spermatozoi**

PROBLEMATICHE APERTE

L'incremento della stimolazione con FSH esercita la sua funzione su strutture testicolari normali.

Nei soggetti oligozoospermici trattati con FSH **non sempre** si determina un aumento consistente della concentrazione di spermatozoi.

Solo soggetti con normale spermatogenesi e assenza di difetti maturativi sono in grado di rispondere al trattamento con FSH con un miglioramento dei parametri seminali e con un aumento della capacità di fertilizzare in vitro.

Anche dopo selezione dei pazienti con caratteristiche adeguate al trattamento, una parte di loro non mostra miglioramenti dopo la terapia.

SINTESI DELLE EVIDENZE IN LETTERATURA

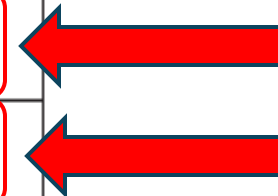
11.5.3.5 Summary of evidence and recommendations for treatment of male infertility with hormonal therapy

Summary of evidence	LE
Follicle stimulating hormone (FSH) promotes spermatogenesis and testicular growth during puberty. Human chorionic gonadotropin (hCG) acts like luteinizing hormone (LH) and is used to stimulate intratesticular testosterone production and spermatogenesis in men with hypopituitarism after puberty.	2b
Prepubertal secondary hypogonadism requires the association of FSH and hCG or pulsatile GnRH, even if its use is limited by the difficult administration.	1b

Secondary hypogonadism in adults can be effectively treated with subcutaneous hCG and FSH.	2b
The use of GnRH therapy is more expensive and does not offer any advantages compared to gonadotropins for the treatment of hypogonadotropic hypogonadism.	3
In postpubertal forms of secondary hypogonadism, sequential use of hCG and FSH or their combination from the beginning are options.	1b
Testicular volume is one of the main predictors of response to gonadotropin therapy in men with hypogonadotropic hypogonadism.	2a
Dopamine agonists are used to treat hyperprolactinaemia.	2a
FSH therapy (any formulation) has been associated with improvement in sperm quality and increased spontaneous and assisted pregnancy rates in idiopathic infertile males.	2a
No conclusive recommendations can be given on the use of high-dose FSH in men with idiopathic infertility and prior (m)TESE and therefore cannot be routinely advocated.	2a
Testosterone therapy is contraindicated in infertile men.	1a

EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health

© European Association of Urology 2025



SINTESI delle RACCOMANDAZIONI

Recommendations	Strength rating
Induce spermatogenesis in men with congenital or acquired hypogonadotropic hypogonadism who wish to conceive by effective drug therapy (hCG; human menopausal gonadotropins; recombinant FSH; highly purified FSH).	Strong
Use FSH treatment in men with idiopathic oligozoospermia and FSH values within the normal range, to increase spermatogenesis.	Weak
Do not treat idiopathic infertility with high dose FSH.	Weak
Do not start hormonal stimulation prior to TESE in men with non-obstructive azoospermia (NOA) outside clinical trials.	Weak
Do not use testosterone therapy for the treatment of male infertility.	Strong
Provide testosterone therapy for symptomatic patients with primary and secondary hypogonadism who are not considering parenthood.	Strong
Offer dopamine agonist therapy in men with proven hyperprolactinemia to improve sperm quality.	Weak
Withdraw anabolic steroids in infertile men for six to twelve months before considering treatment with selective oestrogen receptor modulators or gonadotrophin therapy to induce spermatogenesis.	Weak

Per i maschi con infertilità idiopatica, i clinici possono considerare un trattamento con un analogo dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) con l'obiettivo di migliorare la concentrazione spermatica, il tasso di gravidanza e il tasso di nati vivi. *(Raccomandazione Condizionata; Livello di Evidenza: Grado B)*

FSH ESOGENO PUÒ ESSERE USATO ANCHE IN UOMINI INFERTILI SENZA HH

(cioè con valori basali di FSH nel range normale o lievemente aumentato), con lo scopo di migliorare gli esiti riproduttivi, **nonostante i dati pubblicati siano limitati.**

Le dosi tipiche utilizzate sono **150 UI al giorno per 12 settimane.**

L' FSH **non è approvato dalla FDA** per l'uso negli uomini.

Inoltre, il rapporto **costo-beneficio** di questo trattamento è discutibile.

Nei pazienti con azoospermia non ostruttiva, i clinici possono informare il paziente che esistono dati limitati a supporto dell'impiego di farmaci come modulatori selettivi dei recettori estrogenici, inibitori dell'aromatasi e gonadotropine prima dell'intervento chirurgico.

(Raccomandazione condizionata; Livello di evidenza: Grado C)

SERMs, Als e hCG sono stati utilizzati **off-label** per:

- modulare l'assetto ormonale maschile
- indurre la comparsa di **spermatozoi nell'eiaculato**
- migliorare i **tassi di recupero chirurgico degli spermatozoi (SRR)**

I dati disponibili sugli esiti terapeutici sono limitati.

Presenza di cripto-zoospermia in pazienti precedentemente considerati azoospermici.

La terapia ormonale: certezze e controversie

Review > Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023 Feb;86:102310.

doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.102310. Epub 2022 Dec 29.

Male infertility and gonadotropin treatment: What can we learn from real-world data?

Sandro C Esteves¹, Arnold P P Achermann², Manuela Simoni³, Daniele Santi⁴, Livio Casarini⁵

Affiliations + expand

PMID: 36682942 DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.102310

certezze: “treatment of hypogonadotropic hypogonadism is evidence based and effective in restoring spermatogenesis and fertility”

controversie: “in contrast, its use to improve fertility in idiopathic oligozoospermia and nonobstructive azoospermia remain controversial”

La terapia ormonale: certezze e controversie

Journal of Endocrinological Investigation
<https://doi.org/10.1007/s40618-018-0843-y>

CONSENSUS STATEMENT



The use of follicle stimulating hormone (FSH) for the treatment of the infertile man: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS)

A. Barbonetti¹ · A. E. Calogero² · G. Balercia³ · A. Garolla⁴ · C. Krausz⁵ · S. La Vignera² · F. Lombardo⁶ · E. A. Jannini⁷ · M. Maggi⁵ · A. Lenzi⁶ · C. Foresta⁴ · A. Ferlin^{4,8}

Received: 28 November 2017 / Accepted: 27 January 2018
© Italian Society of Endocrinology (SIE) 2018

Effects of FSH on conventional sperm parameters

Recommendations

1. We recommend not prescribing FSH treatment for improving sperm parameters in all infertile men before a specific diagnostic workup (1 ØØØØ).
2. We recommend not using FSH treatment in azoospermic men and in men with obstructive/sub-obstructive forms of infertility (1 ØØØØ).
3. We suggest the use of FSH (either purified or recombinant) to increase sperm concentration and motility in infertile normogonadotropic men with idiopathic oligozoospermia or OAT (2 ØØØØ).

Effects of FSH on pregnancy rate

Recommendations

1. We recommend not prescribing FSH treatment for improving pregnancy rate before a specific couple-oriented diagnostic workup (1 ØØØØ).
2. We suggest the use of FSH (either purified or recombinant) in normogonadotropic male partners of couples with idiopathic male factor infertility for improving spontaneous pregnancy rate (2 ØØØØ).
3. We suggest the use of FSH (either purified or recombinant) in normogonadotropic male partners of couples with idiopathic male factor infertility for improving pregnancy rate after ART (2 ØØØØ).

The use of follicle stimulating hormone (FSH) for the treatment of the infertile man: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS)

Effects of FSH on sperm DNA integrity

Recommendation

1. We suggest administering FSH (either recombinant or purified) to idiopathic infertile patients, especially in those with high values of basal sperm DNA fragmentation, to improve sperm chromatin integrity (2 ØØØØ).

Predictors of response to FSH treatment

Recommendations

1. We recommend considering FSH treatment in idiopathic oligozoospermic infertile men only when FSH plasma concentrations are in the normal range (1 ØØØØ).
2. We suggest not using FSH treatment in oligozoospermic infertile men with hypospermatogenesis associated with maturational disturbances at the spermatid level (2 ØØØØ).
3. We suggest to use the analysis of polymorphisms on the FSHR and FSHB genes to predict the clinical response to FSH treatment only for research purposes (2 ØØØØ).

La terapia ormonale: certezze e controversie


Received: 17 September 2019 | Revised: 21 October 2019 | Accepted: 18 November 2019

DOI: 10.1111/andr.12746

OPINION ARTICLE

ANDROLOGY  WILEY

FSH treatment of male idiopathic infertility: Time for a paradigm change

Manuela Simoni^{1,2,3} | Daniele Santi^{1,2} 

patients. A paradigm change is needed now: We should move away from the classical, endocrinological approach, which simply applied the substitutive, therapeutic regimen used in hypogonadotropic hypogonadism, toward testing a 'testicular hyperstimulation' scheme for a time sufficient to cover more than only one spermatogenic cycle, a concept to be verified in an appropriately controlled, prospective, randomized clinical trial.

(Simoni, 2019)

La terapia ormonale: certezze e controversie

Regimi di FSH in trial clinici presenti nella letteratura

Author	Study design	Number of patients	FSH preparations	FSH scheme
Ashkenazi et al ¹³	Observational	39/39	Urinary-derived FSH	75 IU daily
Baccetti et al ¹⁴	RCT	24/20	Urinary-derived FSH	150 IU daily
Bartov et al ¹⁵	Observational	31/101	Urinary-derived FSH	75 IU daily
Ben-Rafael et al ¹⁶	RCT	20/20	Urinary-derived FSH	75-150 IU daily
Caroppo et al ¹⁷	Observational	23/23	Recombinant FSH	150 IU on alternate days
Colacurci et al ¹⁸	RCT	65/63	Recombinant FSH	100 IU on alternate days
Ding et al ¹⁹	RCT	272/82	Urinary-derived FSH	50-300-200-300 IU on alternate days
Foresta et al ¹³	Observational	77/20	Urinary-derived FSH	75 IU on alternate days
Foresta et al ¹²	RCT	30/15	Recombinant FSH	50-300 IU on alternate days
Foresta et al ¹¹	RCT	62/50	Recombinant FSH	100 IU on alternate days
Foresta et al ¹⁵	RCT	57/62	Recombinant FSH	150 IU on alternate days
Kamischke et al ²⁰	RCT	34/33	Recombinant FSH	150 IU daily
Knuth et al ¹⁸	RCT	19/20	hMG and hCG	75 and 2500 IU daily, respectively
Matorras et al ¹³	RCT	58/78	Urinary-derived FSH	150 IU on alternate days
Paradisi et al ¹¹	RCT	15/15	Recombinant FSH	300 IU on alternate days
Selice et al ¹⁸	RCT	70/35	Recombinant FSH	150 IU on alternate days
Simoni et al ¹⁸	Non-RCT	38/28	Recombinant FSH	150 IU on alternate days

Abbreviations: FSH, follicle-stimulating hormone; hCG, human chorionic gonadotropin; hMG, human menopausal gonadotropin; RCT, randomized clinical trial.

(Simoni, 2019)

La terapia ormonale: certezze e controversie



A meaningful increase in dosage and duration would require 300 IU three times/week or 150 IU daily for four-six months to cover at least two spermatogenetic cycles, which is a demanding schedule.

(Simoni, 2019)

La terapia ormonale: certezze e controversie



Clinical Use of FSH in Male Infertility

Hermann M. Behre*

Center for Reproductive Medicine and Andrology, University Hospital Halle, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany

FSH use for treatment of patients with normogonadotropic idiopathic infertility and oligozoospermia is still considered experimental in most countries. Recent meta-analyses have shown that FSH can significantly increase pregnancy rates in the female partners of these patients, but the effect-size is relatively low. Therefore, predictive factors for treatment success have to be identified, including FSH pharmacogenetics, to select the right normogonadotropic patients with idiopathic infertility for FSH therapy.

La terapia ormonale: certezze e controversie

Box 1 | Predictive factors for treatment success.

Clinical factors at initiation of FSH plus hCG therapy of adult male patients with hypogonadotropic hypogonadism predicting successful infertility treatment (15)

- History of normal puberty or pubertal arrest
- No history of cryptorchidism
- Higher baseline testicular volume
- Higher baseline serum levels of inhibin B



FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies

2020

Rossella Cannarella, Sandro La Vignera, Rosita A Condorelli, Laura M Mongioi, Aldo E Calogero

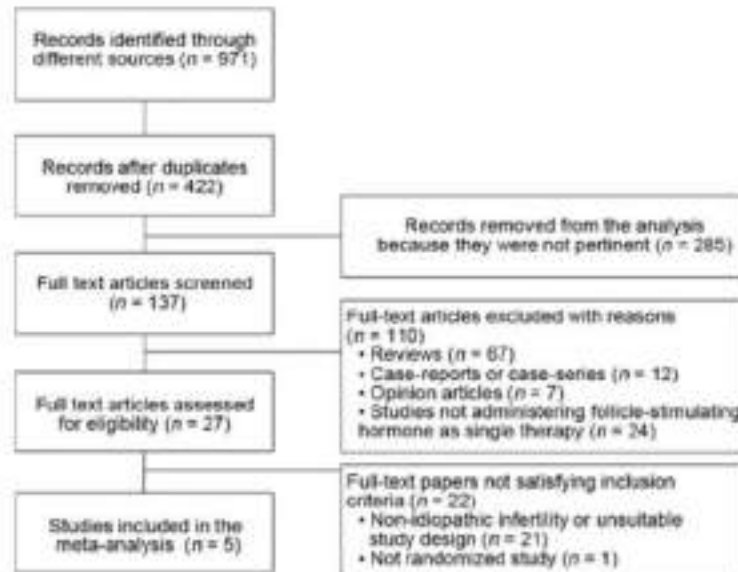


Figure 1: Flowchart of the studies included in the meta-analysis. We identified 971 papers, 27 of which were assessed for eligibility. Based on the inclusion criteria of the present study, five studies were finally included in this meta-analysis.

FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies

Rossella Cannarella, Sandro La Vignera, Rosita A Condorelli, Laura M Mongiò, Aldo E Calogero

2020

Table 1: Summary of the studies included and their quality assessment

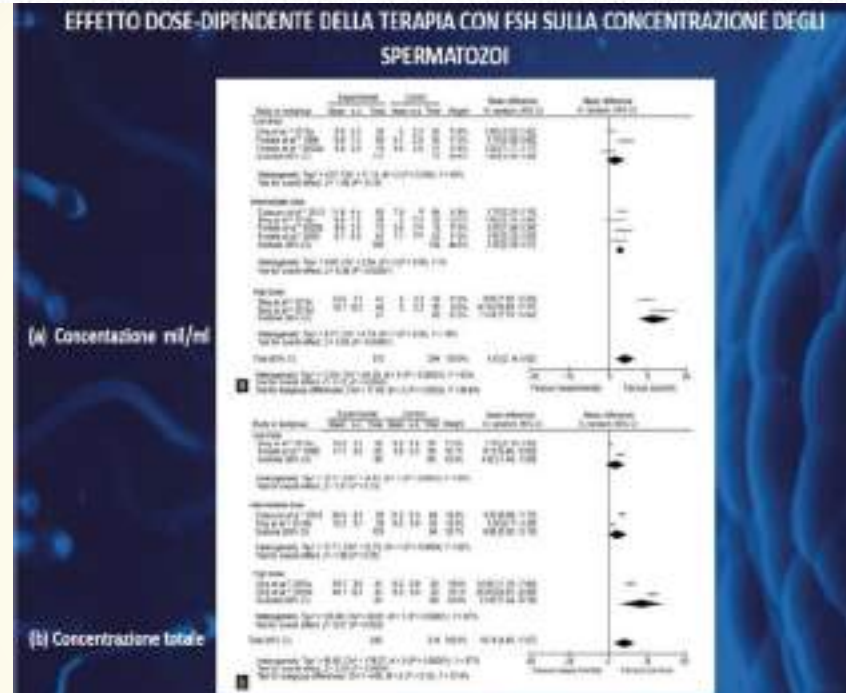
Source	Study design	Number of patients/controls	Intervention(s)	Treatment of the control group	FSH serum levels before therapy (mIU mL ⁻¹), mean±s.d.	Outcomes	Grade
Colacurci et al. 2012 ²¹	RCT	65/64	rhFSH 100 IU on alternate days	Nonantioxidant vitamin supplements	5.9±1.3	Sperm concentration and count, sperm forward motility, sperm morphology	Moderate
Ding et al. 2015 ²²	RCT	272/82	hpFSH 50 IU on alternate days; hpFSH 100 IU on alternate days; hpFSH 200 IU on alternate days; hpFSH 300 IU on alternate days	Placebo	4.8±1.9	Sperm concentration and count, sperm forward motility, sperm morphology	High
Foresta et al. 1998 ¹⁸	RCT	60/30	hpFSH 75 IU on alternate days	Placebo	3.4±1.1	Sperm concentration and count, sperm forward motility, sperm morphology	High
Foresta et al. 2002 ¹⁹	RCT	30/15	rhFSH 50 IU on alternate days; rhFSH 100 IU on alternate days	No treatment	4.1±2.2	Sperm concentration, sperm forward motility, sperm morphology	High
Foresta et al. 2005 ²⁰	RCT	62/50	rhFSH 100 IU on alternate days	No treatment	4.6±1.2	Sperm concentration	High

FSH: follicle-stimulating hormone; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; hpFSH: highly purified FSH; RCT: randomized controlled trial; rhFSH: recombinant FSH; s.d.: standard deviation

FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies

Rossella Cannarella, Sandro La Vignera, Rosita A Condorelli, Laura M Mongiò, Aldo E Calogero

2020



• CONCENTRAZIONE

FSH a basse dosi → NON EFFICACE

FSH a dosi interm /alte → EFFICACE

• CONTEGGIO TOTALE

FSH a basse dosi → NON EFFICACE

FSH a dosi interm → TENDENZA POSITIVA

FSH a dosi alte → EFFICACE

FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies

Rossella Cannarella, Sandro La Vignera, Rosita A Condorelli, Laura M Mongioì, Aldo E Calogero

2020



• MOTILITA' PROGRESSIVA

FSH a basse dosi → EFFICACE

FSH a dosi interm → NON EFFICACE

FSH a dosi alte → EFFICACE

• MORFOLOGIA

FSH a basse dosi → NON EFFICACE

FSH a dosi interm → EFFICACE

FSH a dosi alte → TENDENZA POSITIVA

STUDIO MULTICENTRICO

Predictors of FSH treatment efficacy in men with idiopathic infertility and low FSH: a trifecta analysis

Carlo Maretto¹, Riccardo Lombardo^{2*}, Egidio Andriani³, Nicola Arrighi⁴, Giovanni Beretta⁵, Bruno Bianchi⁶, Domenico Canale⁷, Maurizio Carrino⁸, Mirco Castiglioni⁹, Fulvio Colombo¹⁰, Antonio Corvasce¹¹, Antonio Franco², Cosimo De Nunzio², Aldo Di Filippo¹², Andrea Fabiani¹³, Marco Fasbender¹⁴, Jacobitti⁸, Vincenzo Favilla¹⁴, Alessandro Franceschelli¹⁰, Antonio Raffaele Granata¹⁵, Antonio Maria Granata¹⁶, Michele Guidotti¹⁷, Emilio Italiano¹⁸, Pierluigi Izzo¹⁹, Francesco Maria Lanzafame²⁰, Lorenzo Larocca²¹, Maurizio Mercenaro²², Edoardo Pescatori²³, Giorgio Piubello²⁴, Stefano Radellini²⁵, Pietro Salacone²⁶, Giuseppe Sidoti²⁷, Marcello Soli²⁸, Rosario Tammaro²⁹, Paolo Turchi³⁰, Gianni Ughi³¹, Daniele Vecchio³², Mario Vetri³³, Giorgio Franco³⁴, The Winner collaborative group.

2025, Under Revision

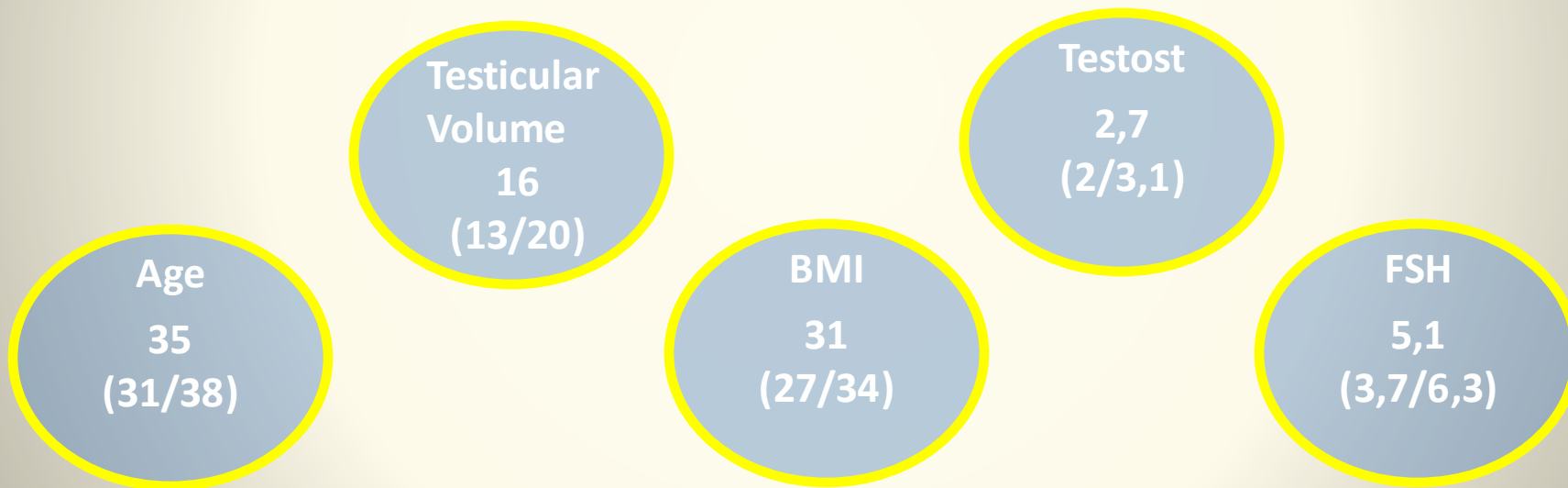
STUDIO MULTICENTRICO

- 12 centri in Italia (urologia o endocrinologia)
- 250 pazienti infertili arruolati (OAT con FSH < 8)
- Terapia per 3 mesi FSH (Urofollitropina) 150 mg
x 3 a settimana
- Spermioграмма pre e post trattamento

CRITERI DI INCLUSIONE

- FSH basale < 8 UI/ml.
- Almeno un'alterazione seminale

General characteristic of the cohort



Fertility parameters (pre-treatment)

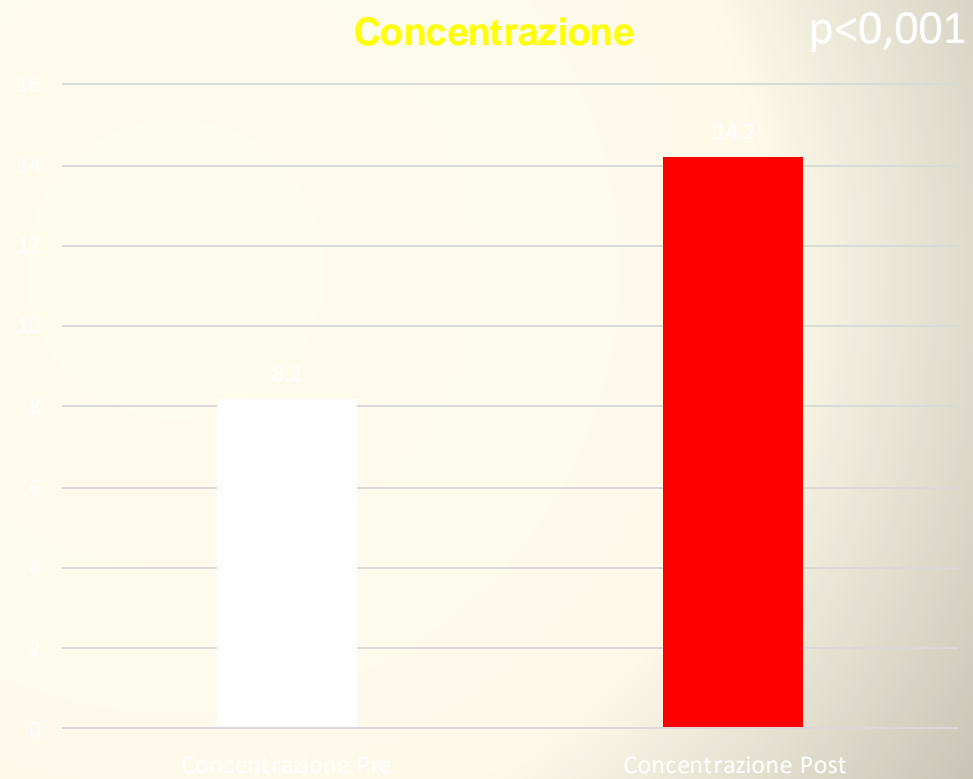
	Median (IQR)
Testicular Volume	16 (13/20)
Concentration pre	3 (0/10)
Progressive Motility pre (%)	4 (0/18)
typical Morphology pre (%)	2 (0/7)

SUCCESSFUL TREATMENT

- Sperm Concentration >15 Mil/ml and/or 100% improvement in sperm concentration
- Progressive Motility >32% and/or 100% improvement in progressive motility
- Typical Morphology >4 % and/or 100% improvement in typical morphology

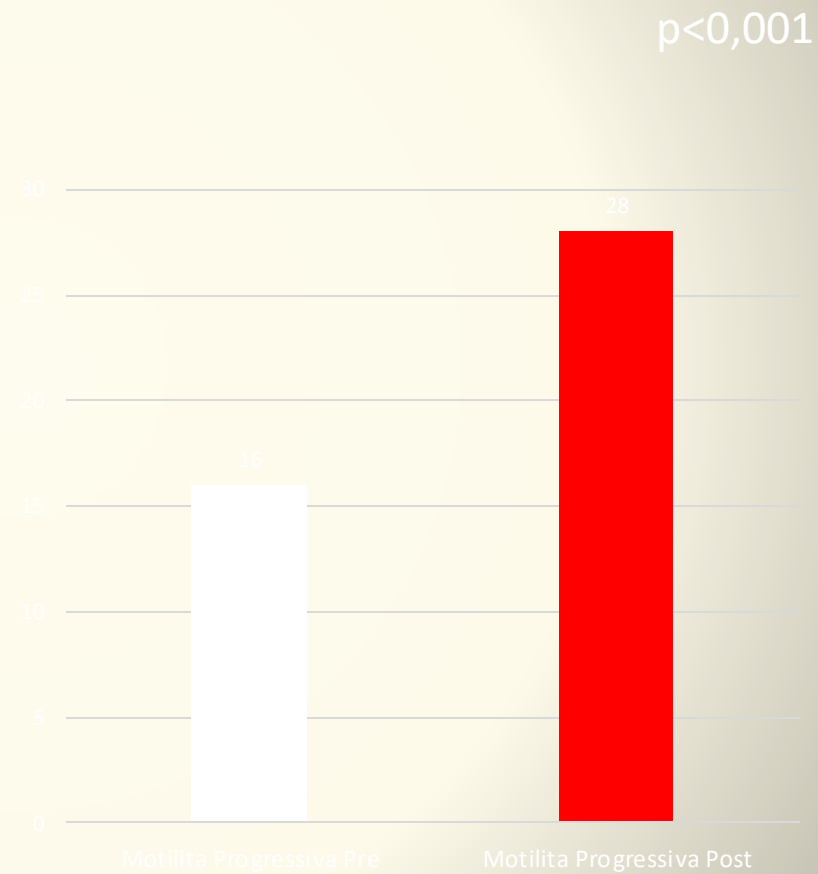
RESULTS

**Concentrazione
Milioni/ml**



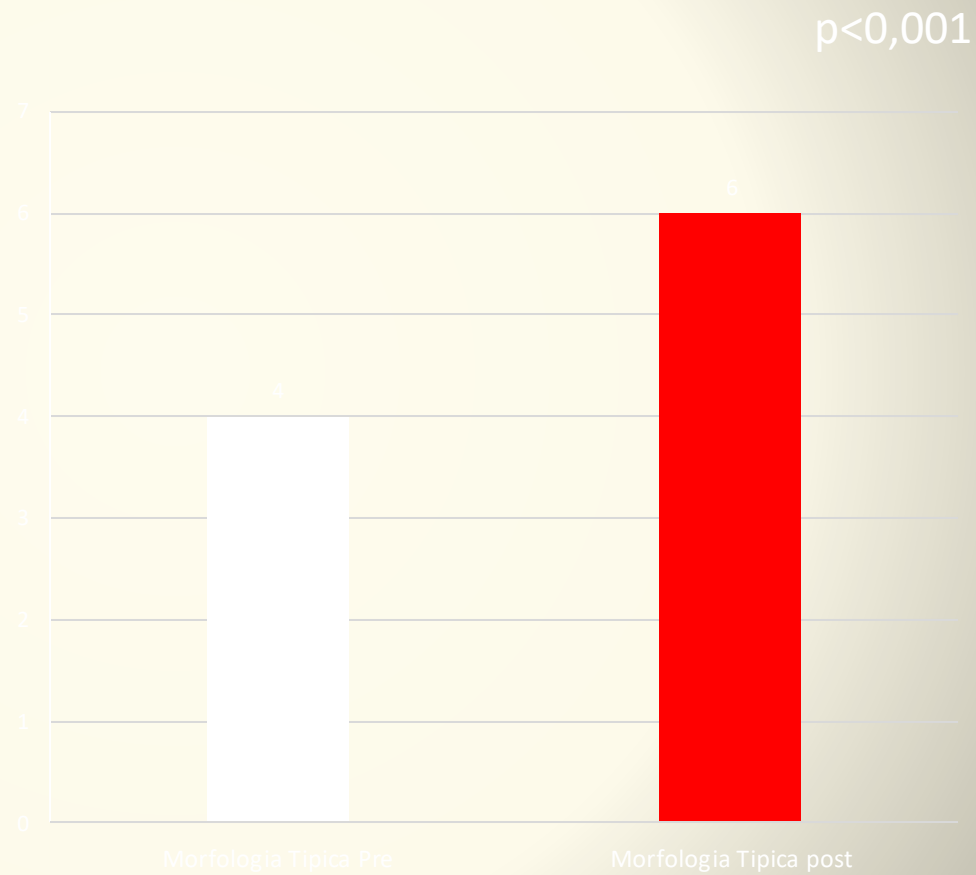
RESULTS

**Motilità
Progressiva
%**



RESULTS

**Morfologia
Tipica
%**



RESULTS

	Pre-treatment	Post-treatment	Improvement	p
Concentration (M/ml)	3 (0/10)	5 (2/12)	48%	0,001
Progressive Motility (%)	4 (0/18)	15 (2/32)	45%	0,001
Typical Morphology (%)	2 (0/7)	4 (1/8)	54%	0,001

ANALISI MULTIVARIATA

Variabile	Concentration		Progressive Motility		Typical Morphology		Trifecta	
	UniV	MultiV	UniV	MultiV	UniV	MultiV	UniV	MultiV
Age	0,94*	0,94*	0,95	0,97	0,97	0,98	0,94*	0,94*
BMI	0,83*	0,85*	0,75*	0,75*	1,02		0,85	
Test.Vol	0,97		0,88*	0,84*	1,00	0,89	1,05	
LH	0,84*	0,87	0,96		0,85		0,88	
FSH	0,85*	0,90	0,91		0,83*		0,93	
Testosterone	1,08		1,00		0,92		0,97	
Estradiol	0,99		0,97*	0,98	0,99		0,99	
Sperm.Vol	0,67*	0,69*	0,82*	0,73*	0,84		0,74*	0,75*
Conc.	0,99		1,01		0,99		0,98	
Motility	1,01		1,03*	1,03*	1,01		1,00	
Morphology	1,03		1,07*	1,08*	1,62*	1,62*	1,09*	1,08*

On multivariate analysis Age (OR:0,94: 95%CI:0,89-0,99; p=0,049), Sperm Volume (OR:0,74: 95%CI:0,57-0,99; p=0,044) and pre-treatment typical morphology (OR:1,08: 95%CI:1,04-1,12; p=0,001) were independent predictors of trifecta outcome

RESULTS

- Overall 85% of the patients improved at least one parameter
- 36% achieved the Trifecta outcome.

CONCLUSIONS

Treatment with FSH results in statistically significant improvements in all semen parameters

Our findings are in line with literature's results

CONCLUSIONS

Questo studio sembra confermare un miglioramento statisticamente significativo con il 36% dei pazienti che ha raggiunto un TRIPLICE RISULTATO.

Obiettivo secondario dello studio è stato quello di introdurre il concetto dell'analisi TRIFECTA nell'infertilità, identificandone i possibili predittori indipendenti:

età (< 35 aa)

Volume seminale (> 2,8 ml)

morfologia tipica (>4 %)

Conclusioni - 1

L'Ipogonadismo Ipogonadotropo costituisce il 2.5% circa delle cause di infertilità maschile.

Il trattamento con **gonadotropine** rappresenta il *gold standard* nelle varie forme di Ipogonadismo Ipogonadotropo per **l'induzione della spermatogenesi**.

Tale trattamento è più efficace nelle **forme acquisite** di Ipogonadismo Ipogonadotropo e sembra essere **inversamente proporzionale all'età** del soggetto.

Conclusioni - 2

Non univoci sono invece i dati riguardanti l'efficacia della stimolazione gonadotropinica in soggetti dispermici normo-gonadotropinemici.

La terapia con FSH sembra comunque essere efficace nel migliorare la concentrazione e la motilità e la capacità fecondante degli spermatozoi in soggetti selezionati.