LINEA EDUCAZIONALE

Società Italiana di Urologia dal 1908

European Association of Urology

Linee Guida EAU
sulle Disfunzioni riproduttive e sessuali maschili

A cura del comitato SIU Linee Guida

COLLANE LINEE GUIDA - Edizione 2019

Il Comitato Linee Guida SIU

Responsabile Ufficio Scientifico
G. Morgia

Coordinatore e Supervisore
F. Porpiglia

Linee Guida Oncologiche Vice Coordinatore
G. Novara

Linee Guida Non Oncologiche Vice Coordinatore
A. Salonia

Panel
T. Cai
M. A. Cerruto
L. Cormio
M. Madonia
P. Verze
A. Volpe

Linee Guida EAU
sulle Disfunzioni riproduttive e sessuali maschili

PREFAZIONE

Caro Socio,
con grande piacere presentiamo le nuove Linee Guida (LG) della nostra Società, traduzione integrale autorizzata delle European Association of Urology (EAU) Guidelines 2018.

Come sai le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Esse permettono pertanto di "trasferire" nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca scientifica e aiutare il clinico nel processo decisionale. Disporre di sintetiche informazioni sul razionale delle varie opzioni disponibili fornisce al medico raccomandazioni di comportamento basate sulle migliori prove di efficacia scientifica disponibili in letteratura garantendo l'appropriatezza della propria pratica clinica pur nell'individualità delle scelte personali. Inoltre, poiché conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi è base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica, l'efficacia diventa propedeutica all'efficienza. Ciò significa porre le basi razionali per un'obiettiva valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio in termini di denaro.

L'argomento "Linee Guida" ha inoltre acquisito maggiore importanza alla luce dei recenti cambiamenti legislativi introdotti dalla Legge Bianco-Gelli (8 marzo 2017, n. 24 - G.U. 17 marzo 2017, n.64), che proprio alle LG attribuisce un ruolo strategico nell'ambito della "*responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*". Sinteticamente, la legge impone agli esercenti le professioni sanitarie di "*attenersi alle raccomandazioni previste dalle Linee Guida (LG) pubblicate da enti/istituzioni pubblici o privati o società scientifiche iscritte in apposito elenco del Ministero*".
Anche alla luce di questo nuovo scenario legislativo è nata l'esigenza, all'interno della Società Italiana di Urologia, di redigere nuove Linee Guida e inserire le stesse nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), in accordo con quanto indicato nella Legge Gelli.
In quest'ottica, il Comitato Esecutivo SIU ha istituito un Comitato Linee Guida (coordinato dal prof. Francesco Porpiglia), emanazione dell'Ufficio Scientifico (diretto dal prof. Giuseppe Morgia).
È apparsa subito logica e razionale la decisione di optare per la traduzione in lingua italiana -peraltro condizione indispensabile per l'inserimento delle stesse nel SNLG- delle LG EAU, edizione 2018.
La scelta è caduta sulle LG EAU per diversi motivi: in primo luogo queste LG sono il frutto di un processo metodologico sistematico, rigoroso, codificato e accettato dalla comunità scientifica. In secondo luogo le LG EAU sono già oggi uno degli strumenti più utilizzati dagli Urologi di tutta Europa, adottate da vari paesi come LG ufficiali nazionali.
Dal punto di vista metodologico, la forza di raccomandazione ("forte" o "debole") è stata ottenuta valutando alcuni elementi chiave fra cui la qualità complessiva delle evidenze esistenti, l'importanza dell'effetto derivante dalla raccomandazione e la certezza dei risultati.

Il comitato LG ha identificato una serie di esperti responsabili della traduzione di ogni singolo capitolo, suddiviso per patologia in argomenti "oncologici" e "non oncologici". Ciascun referente ha creato un gruppo di lavoro che si è occupato della traduzione del capitolo assegnato, evidenziando le possibili criticità dell'applicazione delle linee guida europee all'interno del nostro sistema sanitario.

Ciascun capitolo è stato poi rivisto, per competenza, dai vice-coordinatori (i proff. Andrea Salonia e Giacomo Novara) e dal coordinatore.

Il processo di traduzione è stato completato puntualmente e con elevati livelli qualitativi. D'altro canto l'inserimento di queste LG SIU nel Sistema Nazionale Linee Guida si è rivelato molto più complesso di quanto immaginato all'inizio del "percorso". Nel frattempo in fatti l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato il "*Manuale Metodologico per la produzione di Linee Guida di Pratica clinica*" e il "*Manuale operativo per l'inserimento di Linee Guida nel SNLG*". Tali pubblicazioni hanno messo in luce alcune criticità delle LG SIU che, pur eccellenti sul piano metodologico, non sono del tutto aderenti ai requisiti indicati dall'Istituto Superiore di Sanità. L'adeguamento delle LG SIU a questi requisiti è possibile, come previsto dallo stesso *Manuale*, utilizzando alcuni sistemi come il *Grade*, ma richiede uno sforzo notevole e il coinvolgimento di metodologi, medici legali, altre figure professionali (radioterapisti, oncologi) nonché di pazienti e caregivers. Inoltre le LG dovrebbero essere adattate alla realtà Italiana che, come noto, in ambito sanitario è molto variegata tanto da rendere difficile una standardizzazione delle indicazioni per la pratica clinica.
Il comitato LG pertanto, in accordo con il Comitato Esecutivo, ha optato per una richiesta di inserimento nel SNLG dilazionata nel tempo, più "ragionata" e certamente più limitata rispetto al corpus completo delle LG.
La SIU inoltre si è fatta carico (sono già programmati i primi incontri) di concordare una strategia "comune" con le altre Società Scientifiche urologiche e di altre discipline accreditate dal SNLG, in modo da evitare inutili e controproducenti duplicazioni di iniziative.

A rigore quindi le LG SIU non rispettano i requisiti indicati nell'art. 5 comma 3 della legge Gelli [*...le LG sono integrate nel SNLG…*] e non hanno, ad oggi, quindi quel "valore medico-legale" auspicato dal legislatore e dal Comitato all'inizio di questo percorso.
Tuttavia, la legge prescrive che in assenza di LG pubblicate nell'SNLG (e ad oggi nessuna LG urologica è inserita nel SNLG) si faccia riferimento alle "*buone pratiche clinico-assistenziali*", senza ulteriori chiarimenti. Se le LG qui presentate possano essere considerate "buone pratiche" sarà oggetto di studio da parte di un pool di medici legali che collaborano con SIU.
Nel frattempo, riteniamo che le LG SIU, frutto del lavoro di decine di professionisti della nostra Società, e il cui livello Scientifico è garantito da EAU, possano rappresentare un utile strumento nella "vita quotidiana" del clinico. Le abbiamo pertanto rese fruibili, consultabili e scaricabili dal sito web SIU in attesa che il loro "cammino" formale sia completato.

Buon lavoro!

Comitato Linee Guida – Prof Francesco Porpiglia
Ufficio Scientifico – Prof Giuseppe Morgia
Segretario Generale – Prof Walter Artibani
a nome del Comitato Esecutivo SIU

INDICE

INFERTILITÀ MASCHILE

1. INTRODUZIONE 14

1.1 Obiettivi 14

1.2 Storia delle pubblicazioni 14

1.3 Composizione del Panel 14

2. METODI 15

2.1 Introduzione 15

2.2 Revisione 16

2.3 Direzioni future 16

3. EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA 17

3.1 Introduzione 17

3.1.1 Definizione 17

3.2 Raccomandazioni 19

4. FATTORI PROGNOSTICI E VALUTAZIONE DIAGNOSTICA – PRINCIPI GENERALI 20

4.1 Fattori prognostici 20

4.2 Valutazione diagnostica 20

4.2.1 Analisi del liquido seminale 20

4.2.2 Modalità di esecuzione dell'analisi del liquido seminale 21

4.2.3 Raccomandazioni 22

5. FATTORI CAUSALI LEGATI ALL'INFERTILITÀ MASCHILE 23

5.1 Danno spermatogenetico primario 23

5.1.1 Eziologia 23

5.1.2 Valutazione diagnostica 23

5.1.3 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 25

5.2 Anomalie genetiche nei pazienti infertili 26

5.2.1 Anomalie cromosomiche 26

5.2.2 Difetti genetici 27

5.2.3 Cromosoma Y e infertilità da fattore maschile 28

5.2.4 Mutazioni del gene della fibrosi cistica e infertilità da fattore maschile 30

5.2.5 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 32

5.3 Azoospermia ostruttiva 33

5.3.1 Classificazione 33

5.3.2 Valutazione diagnostica 34

5.3.3 Trattamento 35

5.3.4 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 36

5.4 Varicocele 36

5.4.1 Classificazione 36

5.4.2 Valutazione diagnostica 36

5.4.3 Considerazioni generali 37

5.4.4 Trattamento 37

5.4.5 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 38

5.5 Ipogonadismo 39

5.5.1 Epidemiologia e eziologia 39

5.5.2 Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico: eziologia, diagnosi e terapia 40

5.5.3 Ipogonadismo ipergonadotropo: eziologia, diagnosi e terapia 41

5.5.4 Raccomandazioni 41

5.6 Criptorchidismo 42

5.6.1 Eziologia e patofisiologia 42

5.6.2 Gestione della malattia 43

5.6.3 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 43

5.7 Infertilità maschile idiopatica 43

5.7.1 Gestione della malattia 44

5.7.2 Raccomandazioni 44

5.8 Contraccezione maschile 44

5.8.1 Vasectomia 45

5.8.2 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 46

5.9 Patologie infettive delle ghiandole accessorie maschili (MAGIs) e infertilità 47

5.9.1 Introduzione 47

5.9.2 Valutazioni diagnostiche 47

5.9.3 Epididimite 49
5.9.4 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 49
5.10 Neoplasie delle cellule germinali e microcalcificazioni testicolari 50
5.10.1 Neoplasia delle cellule germinali e infertilità maschile 50
5.10.2 Tumore delle cellule germinali testicolare e funzione riproduttiva 50
5.10.3 Microcalcificazioni testicolari (TM) 51
5.10.4 Raccomandazioni 51
5.11 Disturbi dell'eiaculazione 52
5.11.1 Classificazione ed eziologia 52
5.11.2 Valutazioni diagnostiche 53
5.11.3 Gestione della malattia 54
5.11.4 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 56
5.12 Crioconservazione del liquido seminale 56
5.12.1 Indicazioni per l'archiviazione 56
5.12.2 Precauzioni e tecniche 57
5.12.3 Aspetti biologici 59
5.12.4 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 59
BIBLIOGRAFIA 60

IPOGONADISMO MASCHILE

1. INTRODUZIONE 84
1.1 Obiettivi 84
1.2 Storia delle pubblicazioni 84
1.3 Composizione del Panel 84
2. METODI 85
2.1 Introduzione 85
2.2 Revisione 85
2.3 Direzioni future 85
3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E PATOLOGIA 87
3.1 Epidemiologia 87

3.1.1 Ruolo del testosterone nella salute riproduttiva maschile 87
3.1.2 Fisiologia 87
3.1.3 Il recettore degli androgeni 88
3.1.4 Sintesi delle evidenze 88
3.2 Eziologia 89
3.2.1 Classificazione 90
3.2.1.1 Ipogonadismo maschile di origine testicolare (ipogonadismo primario) 90
3.2.1.2 Ipogonadismo maschile di origine ipotalamica/ipofisaria (ipogonadismo secondario) 90
3.2.1.3 Ipogonadismo maschile dovuto a difetti misti di ipotalamo/ipofisi e gonadi (ipogonadismo a insorgenza in età adulta) 91
3.2.1.4 Ipogonadismo maschile dovuto a difetti degli organi bersaglio degli androgeni 91
3.2.1.5 Raccomandazioni 93

4. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA 94

4.1 Manifestazione clinica ed esami di laboratorio 94
4.2 Raccolta anamnestica e questionari 95
4.3 Esame obiettivo 96
4.4 Sintesi delle evidenze e raccomandazioni 96
4.5 Conseguenze cliniche dell'ipogonadismo 97
4.5.1 Deficit androgenico prenatale 97
4.5.2 Insorgenza pre-puberale di deficit androgenico 97
4.5.3 Ipogonadismo a insorgenza in età adulta 98
4.5.4 Ipogonadismo in pazienti con diabete mellito di tipo 2 98
4.5.5 Raccomandazioni 99

5. GESTIONE CLINICA 100

5.1 Indicazioni e controindicazioni al trattamento 100
5.2 Benefici del trattamento 100
5.2.1 Disfunzioni sessuali e terapia con testosterone 101
5.2.2 Sintesi delle evidenze e raccomandazioni 102
5.3 Scelta della terapia 103
5.3.1 Preparazioni 103
5.3.1.1 Testosterone undecanoato 103
5.3.1.2 Testosterone cipionato ed enantato 103
5.3.1.3 Testosterone transdermico 103
5.3.1.4 Prospettive future 104

5.4 Ipogonadismo e problematiche di fertilità 104
5.5 Raccomandazioni 105
5.6 Fattori di rischio nel trattamento con testosterone 106
5.6.1 Tumore della mammella maschile 106
5.6.2 Rischio di tumore della prostata 106
5.6.3 Malattie cardiovascolari 107
5.6.4 Scompenso cardiaco 109
5.6.5 Sindrome da apnee notturne 109
5.6.6 Ipogonadismo anabolico steroido-indotto 109
5.7 Sintesi delle evidenze e raccomandazioni 109

6. FOLLOW-UP 111

6.1 Sorveglianza del paziente in terapia sostitutiva con testosterone 111
6.2 Livelli di testosterone 111
6.3 Densità ossea 111
6.4 Ematocrito 111
6.5 Salute prostatica 111
6.6 Monitoraggio cardiovascolare 112
6.7 Raccomandazioni 112

REFERENZE 113

DISFUNZIONI SESSUALI MASCHILI

1. INTRODUZIONE 131

1.1 Obiettivi 131
1.2 Storia delle pubblicazioni 131
1.3 Composizione del Gruppo di Esperti 132

2. METODI 133

2.1 Introduzione 133
2.2 Revisione 133
2.3 Direzioni future 134

3. DISFUNZIONI SESSUALI MASCHILI 135

3.1 DISFUNZIONE ERETTILE 135
3.1.1 Epidemiologia / eziologia / fisiopatologia 135
3.1.1.1 Epidemiologia 135
3.1.1.2 Fattori di rischio 135
3.1.1.3 Fisiopatologia 136
3.1.1.3.1 DE post- prostatectomia radicale, DE post-radioterapia e DE post-brachiterapia 137
3.1.1.3.2 Riassunto delle evidenze sull'epidemiologia / eziologia / fisiopatologia della DE 138
3.1.2 Classificazione 138
3.1.3 Valutazione diagnostica 139
3.1.3.1 Valutazione di base 139
3.1.3.1.1 Storia sessuale 139
3.1.3.1.2 Esame fisico 139
3.1.3.1.3 Test di laboratorio 139
3.1.3.1.4 Sistema cardiovascolare e attività sessuale: il paziente a rischio 140
3.1.3.1.41 Categoria a basso rischio 142
3.1.3.1.42 Categoria di rischio intermedio o indeterminato 142
3.1.3.1.43 Categoria ad alto rischio 143
3.1.3.2 Test diagnostici specializzati 143
3.1.3.2.1 Test notturno di tumescenza e rigidità del pene 143
3.1.3.2.2 Test di iniezione intracavernosa 143
3.1.3.2.3 Ecografia duplex del pene 143
3.1.3.2.4 Arteriografia e infusione cavernosometrica dinamica o cavernosografia 143
3.1.3.2.5 Valutazione psichiatrica 143
3.1.3.2.6 Anomalie del pene 143
3.1.3.3 Educazione del paziente - consultazione e rinvii 144
3.1.3.4 Raccomandazioni per la valutazione diagnostica della DE 144
3.1.4 Gestione della malattia 145
3.1.4.1 Opzioni di trattamento 145
3.1.4.1.1 Gestione dello stile di vita della DE con fattori di rischio concomitanti. 145
3.1.4.1.2 Disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale. 145
3.1.4.1.3 Cause di DE che possono essere potenzialmente trattate con un intento curativo 148
3.1.4.1.31 Cause ormonali 148
3.1.4.1.32 DE arteriogenica post-traumatica nei pazienti giovani 148
3.1.4.1.33 Consulenza psicosessuale e terapia 148
3.1.4.1.4 Terapia di prima linea 149
3.1.4.1.5 Vacuum device 155
3.1.4.1.51 Alprostadil topico / intrauretrale 155
3.1.4.1.6 Terapia con onde d'urto 155
3.1.4.2 Terapia di seconda linea 156
3.1.4.2.1 Iniezioni intracavernose 156
3.1.4.2.11 Alprostadil 156
3.1.4.2.12 Terapia di associazione 157

3.1.4.3 Terapia di terza linea (protesi peniene) 157
3.1.4.3.1 Complicanze 158
3.1.4.3.2 Conclusioni terapia di terza linea 158
3.1.4.4 Raccomandazioni per il trattamento della DE 159
3.1.4.5 Follow-up 159

3.2 EIACULAZIONE PRECOCE 160
3.2.1 Epidemiologia / eziologia / fisiopatologia 160
3.2.1.1 Epidemiologia 160
3.2.1.2 Fisiopatologia e fattori di rischio 160
3.2.1.3 Impatto dell'EP sulla QoL 160
3.2.2 Classificazione 161
3.2.3 Valutazione diagnostica 161
3.2.3.1 Tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (IELT) 162
3.2.3.2 Questionari di valutazione della EP 162
3.2.3.3 Esame fisico e indagini 163
3.2.3.4 Raccomandazioni 163
3.2.4 Gestione della malattia 163
3.2.4.1 Strategie psicologiche / comportamentali 164
3.2.4.2 Terapia Farmacologica 165
3.2.4.2.1 Dapoxetina 165
3.2.4.2.2 Uso off-label degli antidepressivi: SSRI e clomipramina 165
3.2.4.2.3 Agenti anestetici topici 167
3.2.4.2.31 Lidocaina-prilocaina crema 167
3.2.4.2.32 Tramadolo 167
3.2.4.2.4 Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 168
3.2.4.2.5 Altri farmaci 168
3.2.4.3 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 169
3.2.4.4 Raccomandazioni per il trattamento dell'EP 169

3.3 CURVATURA DEL PENE 171
3.3.1 3.3.1. Curvatura Congenita 171
3.3.1.1 Epidemiologia/eziologia/patofisiologia 171
3.3.1.2 Diagnosi 171
3.3.1.3 Terapia 171
3.3.1.4 Sintesi delle evidenze e raccomandazioni 171
3.3.2 Malattia di La Peyronie 172
3.3.2.1 Epidemiologia/eziologia/patofisiologia 172
3.3.2.1.1 Epidemiologia 172
3.3.2.1.2 Eziologia 172
3.3.2.1.3 Fattori di rischio 172
3.3.2.1.4 Patofisiologia 172
3.3.2.2 Raccomandazioni 173
3.3.2.3 Trattamento 173
3.3.2.3.1 Trattamento non chirurgico 173

3.3.2.3.2 Trattamenti orali 174
3.3.2.3.3 Trattamenti intralesionali 176
3.3.2.3.4 Trattamenti topici 177
3.3.2.3.5 Trattamento con onde d'urto extracorporee 178
3.3.2.3.6 Strumenti di trazione 178
3.3.2.3.7 Sintesi delle evidenze e raccomandazioni 178
3.3.2.3.8 Trattamenti chirurgici 179

3.4 PRIAPISMO 183

3.4.1 PRIAPISMO ISCHEMICO (a basso flusso o veno-occlusivo) 183

3.4.1.1 Epidemiologia, eziologia, fisiopatologia 183
3.4.1.1.1 Sintesi delle evidenze 185
3.4.1.2 Classificazione 185
3.4.1.3 Valutazione diagnostica 186
3.4.1.3.1 Anamnesi 186
3.4.1.3.2 Esame obiettivo 187
3.4.1.3.3 Esami di laboratorio 187
3.4.1.3.4 Diagnostica per immagine del pene 187
3.4.1.3.5 Raccomandazioni 188
3.4.1.4 Terapia 189
3.4.1.4.1 Terapia di prima linea 190
3.4.1.4.2 Terapia del priapismo associato ad anemia falciforme 192
3.4.1.4.3 Terapie di seconda linea 192
3.4.1.4.4 Shunt penieni 192
3.4.1.4.5 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 195
3.4.1.5 Follow-up 196

3.4.2 PRIAPISMO NON ISCHEMICO (ad alto flusso o arterioso) 196

3.4.2.1 Epidemiologia/eziologia/fisiopatologia 196
3.4.2.1.1 Sintesi delle evidenze 197
3.4.2.2 Classificazione 197
3.4.2.3 Valutazioni diagnostiche 197
3.4.2.3.1 Anamnesi 197
3.4.2.3.2 Esame obiettivo 197
3.4.2.3.3 Esami di laboratorio 197
3.4.2.3.4 Diagnostica per immagini 197
3.4.2.3.5 Raccomandazioni 198
3.4.2.4 Terapia 198
3.4.2.4.1 Terapia conservativa 198
3.4.2.4.2 Embolizzazione arteriosa selettiva 198
3.4.2.4.3 Terapia chirurgica 198
3.4.2.4.4 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 199
3.4.2.5 Follow-up 199

3.4.3 PRIAPISMO INTERMITTENTE O RICORRENTE 200

3.4.3.1 Epidemiologia/eziologia/fisiopatologia 200
3.4.3.1.1 Sintesi delle evidenze 200

3.4.3.2 Classificazione 200
3.4.3.3 Valutazione diagnostica 200
3.4.3.3.1 Anamnesi 200
3.4.3.3.2 Esame obiettivo 200
3.4.3.3.3 Esami di laboratorio 200
3.4.3.3.4 Diagnostica per immagini 201
3.4.3.3.5 Raccomandazioni 201
3.4.3.4 Terapia 201
3.4.3.4.1 Agonisti alfa-adrenergici 201
3.4.3.4.2 Manipolazioni ormonali dei livelli di testosterone circolanti 201
3.4.3.4.3 Digossina 202
3.4.3.4.4 Terbutalina 202
3.4.3.4.5 Gabapentin 202
3.4.3.4.6 Baclofen 202
3.4.3.4.7 Idrossiurea 202
3.4.3.4.8 Inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 203
3.4.3.4.9 Iniezioni intracavernose 203
3.4.3.4.10 Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni 203
3.4.3.5 Follow-up 204

REFERENZE 205

Capitolo

INFERTILITÀ MASCHILE

A. Jungwirth *(Chair)*
T. Diemer *(Vice-chair)*
Z. Kopa
C. Krausz
S. Minhas
H. Tournaye

Traduzione a cura di:

Coordinatore:
P. Verze

Hanno collaborato:
E. Ventimiglia
L. Venturino

1. INTRODUZIONE

1.1 – Obiettivi

Il gruppo di esperti sulla sterilità maschile dell'Associazione europea di urologia (EAU) ha preparato queste linee guida per assistere gli urologi e gli operatori sanitari di specialità correlate nel trattamento dell'infertilità maschile. Gli urologi sono di solito i primi specialisti responsabili della valutazione degli uomini quando si sospetta l'infertilità maschile. Tuttavia, l'infertilità può essere una condizione multifattoriale che richiede un coinvolgimento multidisciplinare.

Va sottolineato che le linee guida cliniche cliniche riportano le migliori evidenze disponibili per gli esperti. Tuttavia, seguire le raccomandazioni delle linee guida non porterà necessariamente al risultato migliore. Le linee guida non possono mai sostituire l'esperienza clinica quando si prendono decisioni terapeutiche per i singoli pazienti, ma piuttosto aiutano a focalizzare le decisioni, tenendo conto anche dei valori personali e delle preferenze / circostanze individuali dei pazienti. Le linee guida non sono obbligatorie e non pretendono di essere uno standard legale di cura.

1.2 – Storia delle pubblicazioni

Le linee guida per l'infertilità maschile di EAU sono state pubblicate per la prima volta nel 2001, seguite da aggiornamenti full-text nel 2004, 2007, 2010, 2013, 2014, 2015 e 2016. Nel 2017 è stata eseguita una ricerca in questo ambito, al fine di coprire tutte le aree della linee guida e aggiornarle di conseguenza.

1.3 – Composizione del Panel

Il panel EAU per l'infertilità maschile è costituito da un gruppo multidisciplinare di esperti, composto da urologi, endocrinologi e ginecologi con una formazione specifica in andrologia ed esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'infertilità maschile. Tutti gli esperti coinvolti nella produzione di questo documento hanno presentato dichiarazioni dichiarazioni sui potenziali conflitti di interesse che possono essere visualizzate sul sito web di EAU: *http://www.uroweb.org/guideline/male-infertility/*.

2. METODI

2.1 – Introduzione

In occasione dell'edizione 2018, l'Ufficio Linee Guida ha adottato, per tutte le 20 Linee Guida, il sistema GRADE modificato [2, 3]. Per ogni raccomandazione all'interno delle linee guida c'è un modulo di valutazione della forza della raccomandazione basata su una serie di elementi chiave:

La qualità complessiva delle prove esistenti per la raccomandazione, la bibliografia utilizzata nel testo è classificata secondo il sistema di classificazione modificato basato sull' Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence [4]

La grandezza dell'effetto (effetti individuali o combinati)

La certezza dei risultati (precisione, coerenza, eterogeneità e altri dati statistici o fattori correlati allo studio

L'equilibrio tra risultati desiderabili e indesiderabili

L'impatto del valore attribuito dal paziente all'intervento e della preferenza del paziente

La certezza dei valori e delle preferenze dei pazienti

Questi elementi chiave rappresentano la base utilizzata dai vari panel per definire il grado della forza di ciascuna raccomandazione. La forza di ogni raccomandazione è rappresentata dalle parole "forte" o "debole" [5]. La forza di ciascuna raccomandazione è determinata dall'equilibrio tra le conseguenze auspicabili e indesiderabili delle alternative terapeutiche, la qualità delle prove (compresa la certezza delle stime) e la natura e variabilità dei valori e delle preferenze del paziente. I moduli di valutazione della forza saranno resi disponibili online. Informazioni addizionali possono essere trovate nella sezione Metodologia generale di questa stampa e online sul sito web di EAU *http://www.uroweb.org/guideline/*.

Un elenco di associazioni che approvano le linee guida EAU può anche essere visualizzato online all'indirizzo sopra indicato. In particolare, le linee guida sull'infertilità maschile sono state approvate dalla Società Ellenica di medicina riproduttiva.

Le raccomandazioni fornite in queste linee guida si basano su una ricerca sistematica della letteratura eseguita dai membri del gruppo. Il vocabolario controllato del database MeSH è stato utilizzato insieme a un libero protocollo di testo, che combina il termine "infertilità maschile" con i termini "diagnosi", "epidemiologia", "indagini", "Trattamento", "fallimento spermatogenico", "anomalie genetiche", "ostruzione", "ipogonadismo", "varicocele","Criptorchidismo", "cancro del testicolo", "infezione ghiandola accessoria maschile", "idiopatico", "contraccezione", "Disfunzione eiaculatoria" e "crioconservazione".

Per la versione del 2018, è stata eseguita una ricerca di ambito che copre tutte le aree della linea guida, a partire dall'ultima data di scadenza aprile 2016 con una data limite di maggio 2017.

Sono stati interrogati i seguenti database: Embase, Medline e il registro centrale di Cochrane dei degli Studi Controllati, con una limitazione a revisioni sistematiche e meta-analisi di studi randomizzati e controllati (RCT). Sono stati identificati 779 record, recuperati e controllati per rilevanza, di cui sono state selezionate

nove pubblicazioni da includere. Una strategia di ricerca dettagliata è disponibile online: *http://www.uroweb.org/guideline/male-infertility/*.

2.2 – Revisione

Questo documento è stato sottoposto a peer review prima della pubblicazione nel 2015.

2.3 – Direzioni future

I risultati di revisioni sistematiche in corso e nuove saranno inclusi negli aggiornamenti futuri delle Linee Guida sull'Infertilità maschile.

Le revisioni sistematiche in corso sono:

Quali sono i benefici ed i rischi della terapia nutrizionale e / o medica sul tasso di gravidanza e sui parametri dello sperma nei maschi con infertilità idiopatica? [7].

3. EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA

3.1 – Introduzione

3.1.1 – Definizione

L'infertilità si definisce come l'assenza di concepimento spontaneo all'interno di una coppia sessualmente attiva dopo 12 mesi di rapporti mirati non protetti [8]

Circa il 15% delle coppie non riesce a concepire entro 12 mesi e di conseguenza ricerca assistenza medica per tale problema. Si stima che una coppia su otto vada incontro a difficoltà quando tenta di concepire un primo figlio, mentre una su sei sperimenta tali difficoltà per quanto riguarda le successive gravidanze. Il tre percento delle donne rimane involontariamente senza figli, mentre il 6% delle donne già pluripare non è in grado di avere tanti figli quanti ne vorrebbe [9]. L'infertilità colpisce sia uomini che donne. Nel 50% delle coppie volontariamente senza figli, un fattore attribuibile in modo specifico alla controparte maschile si trova insieme a parametri anormali dello sperma. Una partner fertile può compensare il problema della fertilità dell'uomo e quindi l'infertilità di solito si manifesta se entrambi i partner hanno un potenziale di fertilità ridotto [8].

La fertilità maschile può risultare compromessa a seguito di [8]:

- anomalie urogenitali congenite o acquisite;
- neoplasie;
- infezioni del tratto urogenitale;
- aumento della temperatura scrotale (ad es. come conseguenza del varicocele);
- disturbi endocrini;
- anomalie genetiche;
- fattori immunologici.

Nel 30-40% dei casi non viene trovato alcun fattore associato capace di spiegare il quadro legato all'infertilità da fattore maschile (infertilità maschile idiopatica). Questi uomini non presentano precedenti di malattie che possano alterarne la fertilità, e non presentano anomalie all'esame obiettivo e/o agli esami ematochimici, laboratoristici e genetici. Tuttavia, l'analisi dello spermiogramma potrebbe rivelare risultati patologici. La Tabella 1 raggruppa i principali fattori associati all'infertilità da fattore maschile. Si presume che l'infertilità maschile idiopatica sia causata da diversi fattori, tra cui uno stato alterato della funzionalità endocrina a seguito di fattori quali l'inquinamento ambientale, l'azione di specie reattive dell'ossigeno o anomalie genetiche ed epigenetiche.

Tabella 1. Cause di infertilità maschile e fattori associati in 10.469 pazienti [10]

Diagnosi	Pazienti non selezionati (n = 12,945)	Pazienti azoospermici (n = 1,446)
Tutte	100%	11.2%
Infertilità con fattore causale (probabilmente) identificato	42.6%	42.6%
Testicoli ritenuti	8.4	17.2
Varicocele	14.8	10.9
Anticorpi anti-spermatozooi	3.9	-
Tumore testicolare	1.2	2.8
Altre	5.0	1.2
Infertilità idiopatica	30.0	13.3
Ipogonadismo	10.1	16.4
Sindrome di Klinefelter' (47,XXY)	2.6	13.7
Maschio XX	0.1	0.6
Ipogonadismo primario da causa sconosciuta	2.3	0.8
Ipogonadismo secondario (ipogonadotropo)	1.6	1.9
Sindrome di Kallmann	0.3	0.5
Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico	0.4	0.4
Residuo dopo chirurgia ipofisaria	< 0.1	0.3
Ipogonadismo a esordio tardivo	2.2	-
Ritardo costituzionale della pubertà	1.4	-
Others	0.8	0.8
Malattie/condizioni sistemiche	2.2	0.5
Criopreservazione per diagnosi di neoplasia	7.8	12.5
Tumore testicolare	5.0	4.3
Linfoma	1.5	4.6
Leucemia	0.7	2.2
Sarcoma	0.6	0.9
Problemi erettili o di eiaculazione	2.4	-
Ostruzione	2.2	10.3
Vasectomia	0.9	5.3
Fibrosi Cistica (CBAVD)	0.5	3.0
Altri	0.8	1.9

CBAVD: assenza congenita bilaterale del vaso deferente

3.2 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza della Raccomandazione
Indagare entrambi i partner in modo tale da meglio caratterizzare il quadro di infertilità	Forte
Esaminare tutti gli uomini con una diagnosi relativa a problemi di fertilità, compresi gli uomini con parametri spermatici anormali a causa di anomalie urogenitali	Forte

4. FATTORI PROGNOSTICI E VALUTAZIONE DIAGNOSTICA – PRINCIPI GENERALI

4.1 – Fattori prognostici

I fattori prognostici per quanto riguarda l'infertilità da fattore maschile sono:

- La durata nel tempo dell'infertilità stessa;
- Infertilità primaria o secondaria (definita secondaria quando successiva a una precedente gravidanza all'interno della stessa coppia);
- Parametri severamente patologici allo spermiogramma;
- Età e stato di fertilità del partner femminile.

Il tasso cumulativo di gravidanza è del 27% nelle coppie infertili a un follow-up di due anni e nelle quali la causa principale dell'infertilità di coppia sia riconducibile a una oligozoospermia [11]. L'età della partner femminile è la condizione principale che influenza la buona riuscita di un percorso di procreazione medicalmente assistita [12]. Rispetto a una donna di 25 anni, il potenziale riproduttivo di una donna di 35 anni è ridotto al 50%; tale percentuale scende al 25% a 38 anni e a meno del 5% oltre i 40 anni. A tale riguardo, è importante sottolineare come in molti paesi occidentali le donne ritardino la ricerca della loro prima gravidanza per motivi legati alla loro formazione e/o carriera lavorativa.

4.2 – Valutazione diagnostica

4.2.1 – Analisi del liquido seminale

Una raccolta adeguata dell'anamnesi medica e l'esame obiettivo sono valutazioni da ritenersi standard nei maschi infertili, così come l'esecuzione di una ecografia scrotale [13] e di uno spermiogramma. Un esame andrologico approfondito è in particolar modo raccomandato nel caso di uno spermiogramma che mostri anomalie rispetto ai valori di riferimento **(Tabella 2)**. È di fondamentale importanza che qualsiasi procedura diagnostica relativa all'ambito dell'infertilità maschile sia rigorosamente standardizzata, in considerazione del fatto che le decisioni diagnostico/terapeutiche si basano appunto sui risultati di tali procedure. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si è occupata di standardizzare l'analisi del liquido seminale e di pubblicare le relative raccomandazioni nell'apposito manuale ("WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen", 5th edn) [14].

Tabella 2. Limiti di riferimento inferiori (5° percentile con i rispettivi 95% IC) per i parametri del liquido seminale

Parametro	Limite di riferimento inferiore (range)
Volume (mL)	1.5 (1.4-1.7)
Numero totale di spermatozoi (10^6/eiaculato)	39 (33-46)
Concentrazione degli spermatozoi (10^6/mL)	15 (12-16)
Motilità totale (PR + NP)	40 (38-42)
Motilità progressiva (PR, %)	32 (31-34)
Vitalità (spermatozoi vivi, %)	58 (55-63)
Morfologia degli spermatozoi (forme normali, %)	4 (3.0-4.0)
Altri valori soglia	
pH	> 7.2
Leucociti positivi alla perossidasi (10^6/mL)	< 1.0
Ulteriori indagini	
MAR test (spermatozoi mobili con particelle legate, %)	< 50
Test Immunobead (spermatozoi mobili con bead adese, %)	< 50
Zinco seminale (µmol/eiaculato)	≥ 2.4
Fruttosio seminale (µmol/eiaculato)	≥ 13
Glicosidasi neutra nel liquido seminale (mU/eiaculato)	≤ 20

IC = intervalli di confidenza; MAR = mixed antiglobulin reaction NP = non progressiva; PR = progressiva

4.2.2 – Modalità di esecuzione dell'analisi del liquido seminale

Nel caso i risultati dell'analisi del liquido seminale siano normali secondo i criteri dell'OMS, è sufficiente una singola analisi. Nel caso tali risultati siano anormali in almeno due test, risulta indicata una valutazione andrologica approfondita. Sulla base dei risultati dello spermiogramma è possibile definire:

- oligozoospermia: <15 milioni di spermatozoi/ml;
- astenozoospermia: <32% spermatozoi con motilità progressiva;
- teratozoospermia: <4% di forme normali.

Spesso può capitare che tutte e tre le anomalie sopra citate si verifichino contemporaneamente: tale evenienza è definita come oligo-asteno-teratozoospermia (OAT). Come per l'azoospermia, nei casi estremi di oligozoospermia (spermatozoi <1 milione/ml), vi è un'aumentata incidenza di patologie ostruttive del tratto genitale maschile e di anomalie genetiche.

4.2.3 – Raccomandazioni

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Considerare lo stato di fertilità della partner femminile nel percorso diagnosico/terapeutico del maschio (sub)infertile, poiché ciò potrebbe determinarne l'esito	Forte
Eseguire analisi del liquido seminale secondo le linee guida del manuale OMS "WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen", 5th edn	Forte
Eseguire un'approfondita valutazione andrologica in caso di valori alterati all'analisi del liquido seminale in almeno due indagini consecutive	Forte
Aderire al manuale dell'OMS del 2000 per l'indagine standardizzata, la diagnosi e la gestione del maschio infertile per la diagnosi e la valutazione della sub-fertilità maschile	Debole

5. FATTORI CAUSALI LEGATI ALL'INFERTILITÀ MASCHILE

5.1 – Danno spermatogenetico primario

5.1.1 – Eziologia

Le cause principali di insufficienza testicolare sono raggruppate nella Tabella 3.

Tabella 3. Cause di insufficienza testicolare

Fattore	Causa
Congenito	Anorchia
	Disgenesia testicolare / criptorchidismo
	Anomalie genetiche (cariotipo, delezioni del cromosoma Y)
Acquisito	Trauma
	Torsione testicolare
	Forme post-infiammatorie, in particolare orchite parotitica
	Fattori esogeni (farmaci, citotossici o anabolizzanti, radiazioni, calore)
	Malattie sistemiche (cirrosi epatica, insufficienza renale)
	Tumore testicolare
	Varicocele
	Chirurgia che può compromettere la vascolarizzazione dei testicoli e portare all'atrofia testicolare
Idiopatico	Eziologia sconosciuta
	Patogenesi sconosciuta

5.1.2 – Valutazione diagnostica

Le indagini diagnostiche considerate di routine includono l'analisi del liquido seminale e la determinazione dei valori ormonali. Altre indagini possono essere richieste a seconda della situazione specifica.

La presentazione tipica e l'esame obiettivo di un paziente con insufficienza testicolare generalmente possono includere:

- criptorchidismo (unilaterale o bilaterale);
- torsione testicolare e traumatismo in sede scrotale;
- infezione genitourinaria;
- esposizione a tossine ambientali;
- farmaci gonadotossici (farmaci anabolizzanti, SSRI, ecc.);
- esposizione a radiazioni o agenti citotossici;
- cancro ai testicoli;
- assenza di testicoli;
- caratteristiche sessuali secondarie anormali;
- ginecomastia;
- volume e/o consistenza testicolare anormale;
- varicocele.

Analisi del liquido seminale

Nei casi di azoospermia non ostruttiva (NOA), l'analisi del liquido seminale mostra un normale volume eiaculato associato a una completa azoospermia dopo centrifugazione. Un metodo raccomandato per l'analisi in questo contesto è la centrifugazione dello sperma a 3000g per quindici minuti e un accurato esame microscopico mediante microscopia ottica a contrasto di fase con un ingrandimento a 200× del pellet. Tutti i campioni possono essere colorati e riesaminati al microscopio [14].

Determinazione dei valori ormonali

Negli uomini con insufficienza testicolare, è solitamente presente un quadro di ipogonadismo ipergonadotropo, con alti livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH) e ormone luteinizzante (LH), con o senza bassi livelli di testosterone. Generalmente, i livelli di FSH sono correlati al numero di spermatogoni: quando gli spermatogoni sono assenti o marcatamente diminuiti, i valori di FSH sono solitamente elevati; quando il numero di spermatogoni è normale, ma esiste un arresto della maturazione a livello di spermatociti o spermatidi, i valori di FSH rientrano nell'intervallo di normalità. Tuttavia, a livello del singolo paziente, i livelli di FSH non predicono con precisione lo stato della spermatogenesi, poiché gli uomini con quadro istologico di arresto maturativo possono essere azoospermici nonostante valori normali sia di FSH che del volume testicolare [15, 16].

Valutazione ecografica

Oltre all'esame obiettivo, un'ecografia scrotale può essere utile nel documentare segni di ostruzione (ad es. dilatazione della rete testis, epididimo di dimensioni aumentate con presenza lesioni cistiche o assenza del dotto deferente), oltre a dimostrare segni di disgenesia testicolare (per es. testicolo strutturalmente non omogeneo e presenza di microcalcificazioni) e noduli testicoli. Per i pazienti con un volume seminale basso e in cui si sospetta un'ostruzione del tratto di via seminale distale, l'ecografia transrettale (TRUS) è un esame fondalmentale [13].

Biopsia testicolare

La biopsia testicolare può rientrare nell'iter di un percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA) che preveda iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI) in pazienti con evidenza clinica di NOA. La TESE

(TEsticular Sperm Extraction) è la tecnica di prima scelta. La spermatogenesi all'interno del testicolo può essere focale, il che significa che gli spermatozoi possono essere trovati all'interno del testicolo e utilizzati per ICSI in circa il 50% degli uomini con NOA. E' stata documentata una buona correlazione tra l'istologia rilevata alla biopsia diagnostica e la probabilità di trovare spermatozoi maturi durante la TESE in previsione di ICSI [17-19]. Tuttavia, non è stato trovato alcun valore soglia di FSH, inibina B, o del volume testicolare utile al fine di indentificare i maschi infertili con buone probabilità di avere un riscontro di spermatozoi alla TESE. Quando sono presenti microdelezioni delle regioni AZFa e AZFb sul cromosoma Y complete, la probabilità trovare spermatozoi alla TESE è praticamente nulla, pertanto tale procedura rimane controindicata. La TESE eseguita con metodica microchirurgica (microTESE) sembra avere tassi più alti di recupero di spermatozoi. Inoltre la TESE eseguita con prelievi multipli sembra essere superiore alla TESE convenzionale. La microTESE dovrebbe essere la metodica di scelta nei casi gravi di azoospermia non ostruttiva [20-24].

I risultati dell'ICSI sono inferiori quando si utilizzano spermatozoi recuperati da individui affetti da NOA se paragonato ai risultati ottenuti con sperma eiaculato o con spermatozoi recuperati da uomini con azoospermia ostruttiva (OA) [25-29]. I tassi di natalità sono più bassi nei casi di NOA rispetto a OA (19% vs. 28%) [30, 31]. L'ICSI si traduce in tassi di fertilizzazione e impianto significativamente inferiori. È stato dimostrato come nei pazienti con NOA (definiti come tali a seguito di biopsia testicolare), solo un paziente su sette che viene sottoposto a TESE ed eventualmente a ICSI riuscirà a diventare padre [32]. La salute neonatale (valutata in base ai normali parametri monitorati alla nascita, le anomalie di grado maggiore e le anomalie cromosomiche) di bambini nati in seguito a utilizzo di spermatozoi recuperati chirurgicamente è paragonabile a quella dei bambini nati utilizzando sperma eiaculato [33].

5.1.3 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze scientifiche	Livello di evidenza
Il manuale di laboratorio dell'OMS propone valori di riferimento basati sulla fertilità, pertanto questi valori di riferimento non consentono di classificare gli uomini come infertili	2a
Una spermatogenesi compromessa è spesso associata a una elevata concentrazione di FSH	3
Nei pazienti con NOA che con riscontro di spermatozoi alla biopsia testicolare, l'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI) con spermatozoi a fresco o criopreservati è l'unica opzione terapeutica. Gli spermatozoi vengono trovati mediante TESE in circa il 50% dei pazienti con NOA.	2a
E' possibile ottenere sia gravidanze che nascite nel 30-50% delle coppie con NOA, nel caso gli spermatozoi vengano trovati alla biopsia testicolare	3

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Negli uomini candidati al recupero chirurgico degli spermatozoi, dare un'adeguata consulenza genetica anche in caso di test genetici negativi	Forte
Eseguire più biopsie testicolari (TESE o micro-TESE) negli uomini con azoospermia non ostruttiva, per definire il livello di spermatogenesi, criopreservare gli spermatozoi eventualmente rinvenuti e diagnosticare un'eventuale neoplasia a cellule germinali in situ	Forte

5.2 – Anomalie genetiche nei pazienti infertili

Tutti gli urologi attivi in campo andrologico devono avere una comprensione generale delle anomalie genetiche associate all'infertilità, in modo che possano affrontare al meglio le coppie in cerca di aiuto medico per problemi di fertilità. Per quanto riguarda gli uomini con una conta spermatica molto bassa, sì può pensare di offrire loro una ragionevole possibilità di paternità, utilizzando la fecondazione in vitro (IVF), l'ICSI e il prelievo chirurgico di spermatozoi a livello testicolare in caso di azoospermia. Tuttavia, gli spermatozoi degli uomini infertili mostrano un aumento del tasso di aneuploidia, anomalie cromosomiche strutturali e danni al DNA, con un rischio associato di trasmettere anomalie genetiche alla generazione successiva. L'attuale pratica clinica di routine si basa sullo screening del DNA genomico prelevato da campioni di sangue periferico. E' inoltre possibile eseguire lo screening delle anomalie cromosomiche negli spermatozoi in casi selezionati [34].

5.2.1 – Anomalie cromosomiche

Le anomalie cromosomiche possono essere numeriche (per esempio nei casi di trisomia) o strutturali (per esempio inversioni o traslocazioni). In un'indagine su dati aggregati relativi a undici diversi studi pubblicati, per un totale di 9766 uomini infertili, l'incidenza di anomalie cromosomiche era del 5.8% [35]. Di queste, le anomalie legate ai cromosomi sessuali rappresentavano il 4,2%, mentre le anomalie autosomiche l'1.5%. In confronto, l'incidenza di anomalie era dello 0.38% in dati aggregati relativi a tre diverse casistiche, per un totale di 94465 neonati maschi, di cui 131 (0,14%) erano anomalie cromosomiche sessuali e 232 (0,25%) anomalie autosomiche [35]. La frequenza delle anomalie cromosomiche aumenta al peggiorare della funzionalità testicolare. I pazienti con una concentrazione degli spermatozoi <5 milioni/ml mostrano già una incidenza dieci volte maggiore (4%) di anomalie strutturali, per lo più autosomiche, rispetto alla popolazione generale [36, 37]. Gli uomini con NOA sono quelli a rischio maggiore, specialmente per le anomalie cromosomiche sessuali.

Sulla base dell'aumentata frequenza delle anomalie cromosomiche nei pazienti infertili al diminuire della concentrazione spermatica, l'analisi del cariotipo è indicata negli uomini con azoospermia o con una concentrazione degli spermatozoi <10 milioni/ml [37]. Questo ampio criterio di selezione implica una specificità relativamente bassa. Tuttavia, rimane una soglia valida fino a quando non verranno effettuati studi mirati al valutarne il rapporto costo-efficacia, e in cui saranno inclusi i costi degli eventi avversi dovuti alla presenza di anomalie cromosomiche (ad esempio aborti e anomalie congenite) [38]. In presenza di una storia familiare di aborti spontanei ricorrenti, malformazioni o ritardo mentale, dovrebbe essere richiesta l'analisi del cariotipo, indipendentemente dai valori di concentrazione dello sperma.

Anomalie dei cromosomi sessuali (Sindrome di Klinefelter e varianti [47,XXY; mosaicismo 46,XY / 47,XXY])

La sindrome di Klinefelter è l'anomalia legata ai cromosomi sessuali più comune [39]. Gli uomini adulti con la sindrome di Klinefelter hanno testicoli piccoli e di consistenza aumentata, privi di cellule germinali. Il fenotipo varia da normalmente virilizzato a un fenotipo che presenta chiari segni di carenza androgenica, compresa l'attaccatura dei capelli che ricorda quella delle donne, peluria corporea diradata, braccia e gambe lunghe a causa della chiusura epifisaria tardiva. La funzionalità delle cellule di Leydig è di solito compromessa nei soggetti con la sindrome di Klinefelter [40]. I livelli di testosterone possono essere normali o bassi, i livelli di estradiolo normali o elevati e i livelli di FSH aumentati. La libido è spesso normale nonostante i bassi livelli di testosterone, ma la terapia sostitutiva androgenica può rendersi necessaria con l'invecchiamento del paziente.

La presenza di cellule germinali e la produzione di spermatozoi sono variabili negli uomini con il mosaicismo 46,XY/47,XXY. Sulla base di studi eseguiti con metodica FISH che mostrano un'aumentata frequenza di anomalie cromosomiche sessuali e aumento dell'incidenza di aneuploidia autosomica (disomia dei cromosomi 13,

18 e 21), sono state sollevate preoccupazioni sulla normalità cromosomica degli embrioni generati attraverso ICSI [41].

La produzione di spermatozoi 24,XY è stata riportata nello 0,9% e nel 7,0% degli uomini con mosaicismo 46,XY/47,XXY [42, 43] e nell'1,36-25% degli uomini con cariotipo somatico 47,XXY [44-47]. Nei pazienti con azoospermia, la TESE (42%) o microTESE (57%) possono essere proposte come opzione terapeutica poiché gli spermatozoi possono essere recuperati in circa il 50% dei casi [48]. Vi è una crescente evidenza di come TESE o microTESE ottengano tassi di recupero di spermatozoi più elevati se effettuate in età più giovane. Numerosi bambini sani sono nati utilizzando l'ICSI senza diagnosi genetica preimpianto (PGD), mentre è stato riportato il concepimento di un feto 47,XXY [39].

È necessario uno stretto follow-up medico (possibilmente ogni anno) negli uomini con sindrome di Klinefelter. La terapia sostitutiva androgenica deve essere iniziata dopo che sono stati affrontati i problemi di fertilità e quando i livelli di testosterone sono nel range ipogonadico. Poiché questa sindrome è associata a una serie di problemi di salute generali, è consigliabile un follow-up medico appropriato [49].

La TESE nei ragazzi in età pre/peri-puberale con sindrome di Klinefelter che mirano alla crioconservazione delle cellule staminali spermatogoniali testicolari è da considerarsi sperimentale e deve essere eseguita solo all'interno di un protocollo di ricerca [50]. Lo stesso vale per il recupero chirurgico degli spermatozoi nei ragazzi più grandi che non hanno preso precedentemente in considerazione il loro potenziale di fertilità [51].

Anomalie dei cromosomi autosomici

La consulenza genetica dovrebbe essere offerta a tutte le coppie in cerca di un trattamento per la fertilità (ivi incluso IVF/ICSI) quando il partner maschile presenta un'anomalia autosomica del cariotipo. Le più comuni anomalie autosomiche del cariotipo sono le traslocazioni Robertsoniane, le traslocazioni reciproche, le inversioni paracentriche e i cromosomi marcatore. È importante ricercare tali anomalie cromosomiche strutturali poiché vi è un aumento del rischio associato di aneuploidia o di accoppiamenti cromosomici sbilanciati nel feto. Come con la sindrome di Klinefelter, l'analisi FISH dello sperma fornisce una stima del rischio più accurata relativamente al rischio di concepire prole affetta, tuttavia, la diffusione di questo test genetico è ampiamente limitata dalla disponibilità di laboratori in grado di eseguire questo tipo di analisi. Quando viene eseguita la IVF/ICSI per gli uomini con traslocazioni, la PGD o l'amniocentesi devono essere eseguite [52, 53].

Anomalie dei cromosomi spermatici

Gli spermatozoi possono essere esaminati relativamente alla loro composizione cromosomica usando FISH multicolore sia negli uomini con cariotipo normale sia che presentino anomalie del cariotipo. L'aneuploidia presente nel materiale genetico degli spermatozoi, in particolare l'aneuploidia del cromosoma sessuale, è associata a gravi danni a carico della spermatogenesi [35, 54-56] e alle traslocazioni [57]. L'analisi FISH degli spermatozoi è indicata solo per condizioni specifiche, ad es. macrocefalia [56].

5.2.2 – Difetti genetici

Difetti genetici legati al cromosoma X e infertilità maschile

Ogni uomo ha un solo cromosoma X. Una malattia recessiva legata all'X si manifesta nei maschi. Il difetto sarà trasmesso alle figlie, ma non ai figli.

Sindrome di Kallmann

I soggetti con sindrome di Kallmann si presentano con ipogonadismo ipogonadico e anosmia, ma possono anche avere altre caratteristiche cliniche, tra cui asimmetria facciale, palatoschisi, daltonismo, sordità, testicoli non ritenuti e aplasia renale unilaterale. Questa sindrome può essere dovuta a una mutazione nel gene Kalig-1 (sul cromosoma X) o in altri geni autosomici [56, 57].

La spermatogenesi può essere indotta in modo relativamente facile dal trattamento ormonale [58], pertanto è consigliabile uno screening genetico prima della terapia, sebbene ciò possa essere limitato dalla rarità dei laboratori genetici specializzati che possono offrire questo test genetico. Il trattamento con gonadotropine consente il concepimento naturale nella maggior parte dei casi, anche per gli uomini con un numero di spermatozoi relativamente basso. Quindi, l'identificazione del gene coinvolto (legato all'X, autosomico dominante o recessivo) può aiutare a fornire una consulenza genetica più accurata, in particolare relativamente alla stima del rischio per la trasmissione alla prole.

Sindrome da insensibilità agli androgeni

Il gene del recettore degli androgeni (AR) si trova sul braccio lungo del cromosoma X. Le mutazioni nel gene AR possono causare insensibilità agli androgeni che può andare da lieve a completa. Le caratteristiche fenotipiche della sindrome completa di insensibilità agli androgeni sono i genitali esterni femminili e l'assenza di peli pubici (sindrome di Morris). Nella sindrome da insensibilità parziale androgenica, i fenotipi variano dal fenotipo prevalentemente femminile, alla presenza di genitali ambigui, fino al fenotipo prevalentemente maschile con micropene, ipospadia perineale e criptorchidismo. Quest'ultimo fenotipo è anche chiamato sindrome di Reifenstein. Nelle precedenti forme gravi di resistenza agli androgeni, non vi è alcun rischio di trasmissione perché gli uomini affetti non possono generare figli biologici utilizzando le tecnologie attualmente a disposizione. I pazienti con sindrome da insensibilità agli androgeni lieve presentano infertilità maschile come loro principale o addirittura unico sintomo. I disturbi del recettore degli androgeni che causano infertilità in assenza di qualsiasi anomalia genitale sono rari, e solo poche mutazioni sono state riportate in uomini infertili [59-62] o fertili [63].

Altri disordini legati al cromosoma X

Sul cromosoma X è stato identificato un numero inaspettatamente elevato di geni con un pattern di espressione specifico del testicolo e, in particolare, i geni premeiotici sono sovrarappresentati sul cromosoma X rispetto ai cromosomi autosomici [64]. Tuttavia, fino ad oggi solo pochi geni sono stati analizzati in popolazioni relativamente piccole e nessuno di essi appare rilevante per la fertilità maschile [65, 66].

Due recenti studi indipendenti hanno mostrato un carico di delezione significativamente più elevato sul cromosoma X negli uomini con insufficienza spermatogenetica rispetto ai controlli normozoospermici [67, 68].

5.2.3 – Cromosoma Y e infertilità da fattore maschile

Le microdelezioni sul cromosoma Y sono denominate AZFa, AZFb e AZFc [69]. Le delezioni clinicamente rilevanti eliminano parzialmente, o nella maggior parte dei casi completamente, una o più regioni AZF e sono la causa genetica molecolare più frequente di oligozoospermia severa e azoospermia [70]. In ogni regione AZF ci sono diversi geni candidati alla spermatogenesi [71]. Le delezioni si verificano en bloc (cioè rimuovendo più di un gene), quindi, non è possibile determinare il ruolo di un singolo gene AZF dal fenotipo di delezione AZF e non è chiaro se tutti partecipino alla spermatogenesi. Le delezioni specifiche che rimuovono un singolo gene sono state riportate solo nella regione AZFa e riguardano il gene USP9Y. Questi studi hanno suggerito che

USP9Y è più probabile che sia un "fine tuner" della produzione di spermatozoi, e il suo screening specifico non è consigliato [72].

Implicazioni cliniche delle microdelezioni del cromosoma Y

Il significato clinico delle microdelezioni Yq può essere riassunto come segue:

- Non si trovano negli uomini normozoospermici, dimostrando che esiste una chiara relazione causa-effetto tra le delezioni Y e il fallimento spermatogenico [73].
- La più alta frequenza di delezioni Y si trova negli uomini azoospermici (8-12%), seguiti da oligozoospermici (3-7%) uomini.
- Le delezioni sono estremamente rare in presenza di una concentrazione di spermatozoi >5 milioni/ml (~ 0,7%).
- Le delezioni AZFc sono più comuni (65-70%), seguite dalle delezioni di AZFb e AZFb + c, o AZFa + b + c regioni (25-30%). Le delezioni della regione AZFa sono rare (5%).
- La rimozione completa della regione AZFa è associata un fenotipo testicolare grave (sindrome a sole cellule di Sertoli), mentre la completa rimozione della regione AZFb è associata ad arresto spermatogenico. La completa rimozione della regione AZFc causa un fenotipo variabile che va dall'azoospermia all'oligozoospermia.
- Le delezioni AZF classiche (complete) non conferiscono un rischio aumentato di criptorchidismo o tumore testicolare [74].

La specificità e la correlazione genotipo/fenotipo sopra riportati indicano che l'analisi della delezione Y ha sia un valore diagnostico che prognostico relativamente al recupero di spermatozoi dal parenchima testicolare [74].

Test genetico per le delezioni AZF

Le indicazioni per lo screening della delezione AZF sono basate sulla conta degli spermatozoi e includono azoospermia e oligozoospermia grave (concentrazione degli spermatozoi <5 milioni/ml). Grazie alle linee guida dell'European Academy of Andrology (EAA) e al programma di controllo di qualità esterno dell'European Molecular Genetics Quality Network (*http://www.emqn.org/emqn/*), l'analisi di Yq è diventata più affidabile nei laboratori di genetica. Le linee guida EAA forniscono una serie di primer in grado di rilevare più del 95% delle delezioni clinicamente rilevanti [75].

Consulenza genetica per le delezioni AZF

Dopo il concepimento, eventuali delezioni del cromosoma Y sono trasmesse inevitabilmente alla progenie maschile, pertanto la consulenza genetica è obbligatoria. Nella maggior parte dei casi, padre e figlio hanno la stessa microdelezione [75], ma occasionalmente il figlio può presentarne una più grande [76]. L'entità del danno spermatogenetico non può essere correttamente predetta nella progenie, a causa del diverso background genetico e della presenza o assenza di fattori ambientali con potenziale tossicità per la funzione riproduttiva. Una proporzione significativa di spermatozoi di uomini con delezione completa AZFc è nullisomica per i cromosomi sessuali [77, 78], indicando un potenziale rischio per qualsiasi prole di sviluppare la sindrome di Turner (45,X0) e altre anomalie fenotipiche associate al mosaicismo del cromosoma sessuale, compresi i genitali ambigui [79]. Nonostante questo rischio teorico, i bambini nati da padri affetti da microdelezioni Yq sono fenotipicamente normali [74, 75]. Ciò potrebbe essere dovuto al ridotto tasso di impianto e ad un probabile rischio più elevato di aborto spontaneo di embrioni portatori di un cariotipo 45,X0. Quando ICSI viene utilizzata in presenza di una microdelezione Y, è necessario un follow-up a lungo termine di tutti i bambini maschi in

relazione al loro stato di fertilità e può essere presa in considerazione la crioconservazione degli spermatozoi in giovane età.

Delezione 'gr/gr'

Un nuovo tipo di delezione Yq, nota come delezione gr/gr, è stata descritta nella regione AZFc [80]. Questa delezione rimuove metà del contenuto genico della regione AZFc. Questo tipo di delezione conferisce un rischio aumentato di oligozoospermia di circa 2,5-8 volte [75, 81-83]. La frequenza della delezione gr/gr nei pazienti oligozoospermici è circa del 4%.

Secondo quattro diverse meta-analisi, la delezione gr/gr è un significativo fattore di rischio per la produzione di spermatozoi alterati [82, 83]. Vale la pena notare che sia la frequenza della delezione gr/gr che la sua espressione fenotipica variano tra i diversi gruppi etnici. Per esempio, in alcuni aplogruppi Y, la delezione è fissa e sembra non avere alcun effetto negativo sulla spermatogenesi. Di conseguenza, lo screening di routine per la delezione di gr/gr è ancora un problema dibattuto, specialmente in quei laboratori che cui afferiscono diverse popolazioni etniche e geografiche. Un ampio studio multicentrico ha dimostrato che la delezione di gr/gr è un potenziale fattore di rischio per i tumori a cellule germinali testicolari [84]. Tuttavia, questi dati necessitano di ulteriore conferma in un contesto di studio caso-controllo corretto per le differenze etniche e geografiche. Ai fini della consulenza genetica vale la pena notare che le delezioni AZFc parziali, gr/gr e b2/b3, possono predisporre per una delezione completa di AZFc nella generazione successiva [85, 86].

Anomalie autosomiche con anomalie fenotipiche severe e infertilità

Diversi disturbi ereditari sono associati ad anomalie generalizzate gravi e infertilità. Tra questi, la sindrome di Prader-Willy, la sindrome di Bardet-Biedl, la sindrome di Noonan, la distrofia miotonica, la malattia policistica renale autosomica dominante, il deficit di 5 α-riduttasi, ecc. I pazienti con tali difetti saranno ben noti ai medici, spesso fin dall'infanzia. Un problema di fertilità deve essere gestito nel contesto della cura dell'individuo, compresa la capacità della coppia di prendersi cura di un bambino.

5.2.4 – Mutazioni del gene della fibrosi cistica e infertilità da fattore maschile

La fibrosi cistica (FC) è una malattia autosomica recessiva a decorso fatale. È la malattia genetica più comune dei caucasici. Il 4% è portatore di mutazioni genetiche che coinvolgono il gene CFTR (regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica) situato sul cromosoma 7p. Tale gene codifica una proteina di membrana che funziona come un canale ionico e influenza la formazione del dotto eiaculatorio, delle vescicole seminali, dei dotti deferenti e dei due terzi distali dell'epididimo.

L'assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti (CBAVD) è associata a mutazioni del gene CFTR ed è stata riscontrata in circa il 2% degli uomini con OA valutati in uno studio monocentrico a Edimburgo, nel Regno Unito [87]. L'incidenza negli uomini con OA varia tra i diversi paesi. Non è infrequente che l'assenza del vaso deferente non venga notata all'esame clinico, pertanto tutti gli uomini con azoospermia devono essere attentamente esaminati per escludere la CBAVD, in particolare quelli con un volume dello sperma <1,5 mL e pH <7,0. Circa 1.500 mutazioni sono elencate nel database CFTR (*http://www.genetsickkids.on.ca/cftr/*). Le mutazioni più frequentemente riscontrate sono F508, R117H e W1282X, ma la loro frequenza e la presenza di altre mutazioni dipendono in larga misura dall'etnia del paziente [88, 89]. Data la rilevanza funzionale di una variante del DNA (l'allele 5T) in una regione non codificante di CFTR [84], tale variante è ora considerata una lieve mutazione CFTR piuttosto che un polimorfismo e dovrebbe essere analizzata in ciascun paziente CBAVD. Poiché vengono identificate e ricercate sempre nuove mutazioni, è probabile che quasi tutti gli uomini con CBAVD presentino mutazioni. Non è pratico testare tutte le mutazioni note, poiché molti hanno una prevalenza molto bassa in

una particolare popolazione. I test di routine sono generalmente limitati alle mutazioni più comuni in una particolare comunità attraverso l'analisi di un pannello di possibili mutazioni. Dato che si tratta di una malattia recessiva, se non si trova una seconda mutazione con il pannello di routine, si consiglia un'analisi di secondo livello che comprenda il sequenziamento diretto dell'intero gene. Gli uomini con CBAVD hanno spesso segni clinici lievi di FC (per es. una storia di infezioni delle vie aeree). Quando un uomo ha il CBAVD, è importante testare anche il suo partner per le mutazioni CFTR. Se si scopre che il partner femminile è portatore di mutazioni CFTR, la coppia deve considerare con molta attenzione se procedere con l'ICSI usando lo sperma maschile, poiché il rischio di avere un bambino con FC o CBAVD sarà del 50%, a seconda del tipo di mutazioni presenti nei genitori. Se la partner femminile è negativa per mutazioni note, il rischio di essere portatori di mutazioni sconosciute è di circa 0.4% [90].

Assenza o anormalità unilaterale/bilaterale dei vasi deferenti o dei reni

L'assenza unilaterale del dotto deferente è solitamente associata all'assenza ipsilaterale del rene e probabilmente ha una diversa causa genetica [91]. Di conseguenza, in questi soggetti lo screening della mutazione CFTR non è indicato. Gli uomini con assenza unilaterale dei dotti deferenti sono generalmente fertili e la condizione è più comunemente riscontrata come reperto incidentale in previsione di intervento di vasectomia. Lo screening della mutazione genica CFTR è indicato negli uomini con assenza unilaterale del dotto deferente con reni normali. Un'ecografia dell'addome dovrebbe essere eseguita sia in assenza unilaterale che bilaterale del dotto deferente. I risultati possono variare dall'assenza unilaterale dei vasi deferenti con assenza ipsilaterale del rene, alle anomalie dei bilaterali sia dei vasi deferenti che renali, come per esempio il rene pelvico [92].

Disordini genetici non noti

Considerando il numero elevato di geni verosimilmente coinvolti nella gametogenesi maschile, è probabile che la maggior parte delle forme idiopatiche dei disturbi spermatogenetici sia causata da mutazioni o polimorfismi presenti nei geni che si pensa siano coinvolti nella spermatogenesi [65]. Tuttavia, nonostante un'intensa attività di ricerca volta a identificare nuovi fattori genetici, non sono state finora identificate mutazioni o polimorfismi genetici clinicamente rilevanti (eccetto quelli relativi al cromosoma Y) [65, 90, 93]. L'introduzione di nuovi approcci analitici ha fornito prove sull'importanza delle Copy Number Variations (CNV) [67, 68] e sono previsti ulteriori progressi con l'uso del Next Generation Sequencing. L'ICSI viene utilizzata per consentire agli uomini con spermatogenesi gravemente danneggiata di generare figli in situazioni un tempo considerate senza possibilità di trattamento, dove solo pochi spermatozoi possono essere ottenuti. Ciò ha sollevato diverse preoccupazioni, a partire dal fatto che i bambini possano nascere con delle anomalie fetali, poiché l'ICSI può consentire allo sperma difettoso di bypassare i processi selettivi del tratto genitale femminile e quelli legati alla fecondazione naturale. I bambini nati in seguito a ICSI hanno un rischio più elevato di presentare aberrazioni cromosomiche sessuali de novo (di circa 3 volte rispetto alla prole concepita naturalmente) e anomalie strutturali ereditate per via paterna. Le tecniche di PMA sono state associate a un aumentato rischio di difetti cardiovascolari, muscolo-scheletrici, urogenitali e gastrointestinali e paralisi cerebrale [94-96].

Frammentazione del DNA spermatico

Vi è un aumento del danno a carico del DNA spermatico negli uomini con oligozoospermia. Questo aumento è associato a minori possibilità di concepimento naturale e a una maggiore probabilità di interruzione precoce della gravidanza [97].

Consulenza genetica e ICSI

In primo luogo, la coppia dovrebbe essere informata in modo esaustivo sui rischi per il bambino al fine di aiutarli a decidere se procedere o meno con ICSI. Dove vi fosse un conflitto tra i desideri di concepimento della coppia e gli interessi del futuro bambino, può essere eticamente corretto interrompere il percorso terapeutico. Quando entrambi i partner sono noti per presentare anomalie genetiche (per esempio, mutazioni CFTR), c'è una probabilità del 50% che il bambino sviluppi una condizione clinica manifesta. Molti clinici e professionisti in ambito di salute riproduttiva possono ritenere non etico procedere nel percorso terapeutico perché il loro dovere nei confronti del benessere del futuro bambino, sia come individuo singolo che come membro della società, supera i desideri della singola coppia. Se c'è un conflitto che non può essere risolto di comune accordo, gli interessi di un futuro bambino hanno la precedenza sugli interessi di una coppia. La coppia deve anche prendere in considerazione la diagnosi preimpianto.

5.2.5 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze scientifiche	Livello di evidenza
Negli uomini con ridotta spermatogenesi c'è una maggiore prevalenza di anomalie cromosomiche, raggiungendo la più alta frequenza negli uomini con NOA	1b
Le delezioni AZF sono cause evidenti di alterazioni spermatogenetiche con valore diagnostico e prognostico in previsione di TESE	1a
Le delezioni AZF saranno trasmesse al figlio	1a
La delezione di gr/gr è stata confermata come un fattore di rischio significativo per la ridotta spermatogenesi, mentre sono necessarie ulteriori prove del significato prognostico di gr/gr relativamente allo sviluppo di tumori a cellule germinali del testicolo	2b

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Ottenere l'analisi del cariotipo standard in tutti gli uomini con evidenza di danno a livello della spermatogenesi (spermatozoi <10 milioni/ml) a fine diagnostico	Forte
Fornire consulenza genetica a tutte le coppie con un'anomalia genetica riscontrata alle indagini cliniche o genetiche e in pazienti portatori di una (potenziale) malattia ereditaria	Forte
In tutti gli uomini con la sindrome di Klinefelter, fornire un follow-up endocrino a lungo termine e un trattamento medico appropriato, se necessario	Forte
Non testare le microdelezioni negli uomini con azoospermia ostruttiva (OA), poiché la spermatogenesi dovrebbe essere normale	Forte
Informare gli uomini con microdelezione Yq e i loro partner che desiderano procedere con ICSI che le microdelezioni saranno passate ai figli, ma non alle figlie	Forte

Negli uomini con anomalie strutturali a carico del dotto deferente (assenza unilaterale o bilaterale senza agenesia renale), testare l'uomo e la sua partner per le mutazioni del gene CFTR	Forte

5.3 – Azoospermia ostruttiva

L'azoospermia ostruttiva è l'assenza di spermatozoi e dei loro eventuali precursori nel liquido seminale e nelle urine post-eiaculato a causa di un'ostruzione. OA è meno comune di NOA e si verifica nel 15-20% degli uomini con azoospermia. Gli uomini con OA si presentano con valori di FSH normale, normale volume testicolare, epididimo di dimensioni aumentate. A volte, il dotto deferente è assente (CBAVD). L'ostruzione negli uomini affetti da infertilità primaria può essere frequentemente localizzata a livello dell'epididimo.

5.3.1 – Classificazione

Ostruzione intratesticolare

Una ostruzione intratesticolare si verifica nel 15% degli uomini con OA [98]. Le forme congenite sono meno comuni delle forme acquisite (post-infiammatorie o post-traumatiche).

Ostruzione epididimaria

L'ostruzione epididimaria è la causa più comune di OA, e colpisce il 30-67% degli uomini con tale OA [98- 102]. L'ostruzione epididimaria congenita si manifesta solitamente come CBAVD, che a sua volta è associata ad almeno una mutazione del gene CFTR nell'82% dei casi [101]. Le forme congenite dell'ostruzione dell'epididimo si associano a infezioni croniche seno-polmonari (sindrome di Young) [103]. Le forme acquisite secondarie a episodi di epididimite acuta (per esempio gonococcica) e subclinica (per esempio da Chlamydia) sono più comuni [104, 105]. Altre cause possono essere ricondotte a un trauma o a un intervento chirurgico [106, 107].

Ostruzione dei vasi deferenti

L'ostruzione del dotto deferente è la causa più comune di ostruzione acquisita dopo intervento di vasectomia [104]. Circa il 2-6% di questi uomini richiede in seguito alla vasectomia un intervento correttivo di ripristino della continuità della via seminale. L'ostruzione vasale può verificarsi anche in seguito a intervento chirurgico di riparazione di ernia inguinale [108, 109]. L'ostruzione vasale congenita più comune è CBAVD, spesso accompagnata da fibrosi cistica. L'agenesia monolaterale o un difetto parziale è associata ad anomalie della via seminale controlaterale o ad agenesia renale rispettivamente nell'80% e nel 26% dei casi [110] (vedi paragrafi precedenti).

Ostruzione dei dotti eiaculatori

L'ostruzione del dotto eiaculatorio si riscontra nell'1-3% dei casi di OA [98] ed è classificata come cistica o post-infiammatoria. Le ostruzioni cistiche sono di solito congenite (in particolare, cisti del dotto Mulleriano o cisti del dotto urogenitale/del dotto eiaculatorio) e sono tipicamente localizzate sulla linea mediana. Nelle anomalie del seno urogenitale, uno o entrambi i dotti eiaculatori si riversano nella cisti [111], mentre nelle anomalie del dotto Mulleriano, i dotti eiaculatori vengono spostati lateralmente e compressi dalla cisti [112]. Le cisti intraprostatiche paramediane o laterali sono rare [113]. Le ostruzioni post-infiammatorie del dotto eiaculatorio sono solitamente secondarie a episodi di uretro-prostatite [114]. Le ostruzioni complete congenite o acquisite dei dotti eiaculatori sono comunemente associate a un basso volume dell'eiaculato, fruttosio

seminale diminuito o assente e pH acido. Le vescicole seminali sono generalmente dilatate (diametro anteriore-posteriore>15mm) [114, 115].

Ostruzione funzionale delle vie seminali distali

L'ostruzione funzionale delle vie seminali distali potrebbe essere attribuita a una neuropatia locale [116]. Questa anormalità è spesso associata a un certo qual grado di disfunzione urodinamica. Il trasporto alterato degli spermatozoi può essere idiopatico o associato a farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

5.3.2 – Valutazione diagnostica

Anamnesi medica

La raccolta dell'anamnesi di tali pazienti dovrebbe seguire i principi sopra riportati.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo dovrebbe seguire i suggerimenti forniti in precedenza riguardo la valutazione diagnostica degli uomini infertili. Un quadro riferibile a OA è indicato da almeno un testicolo con un volume >15 ml, anche se un volume più piccolo può essere riscontrato in presenza di:

- OA e concomitante disfunzione testicolare parziale;
- epididimo dilatato;
- noduli a carico dell'epididimo o del dotto deferente;
- assenza o atresia parziale del vaso deferente.

Analisi del liquido seminale

Almeno due diverse analisi del liquido seminale devono essere effettuate con un intervallo di due o tre mesi, secondo quando previsto dalle indicazioni dell'OMS. L'azoospermia viene definita come l'impossibilità di rilevare gli spermatozoi, dopo centrifugazione, a un ingrandimento di 400×. Quando il volume del liquido seminale è basso, deve essere effettuata una ricerca degli spermatozoi nelle urine ottenute dopo eiaculazione. L'assenza di spermatozoi e di cellule germinali immature suggerisce un'ostruzione completa delle vie seminali.

Esami ormonali

I livelli sierici di FSH dovrebbero essere normali, sebbene non escludano con certezza una causa testicolare di azoospermia. Il livello di FSH è normale nel 40% degli uomini con insufficienza spermatogenetica primaria. L'inibina B sembra avere un valore predittivo più alto relativamente alla normale spermatogenesi [102].

Biopsia testicolare

In alcuni casi selezionati, la biopsia testicolare è indicata per escludere un quadro di insufficienza spermatogenetica primaria. La biopsia testicolare deve essere combinata con la TESE per una eventuale criopreservazione.

5.3.3 – Trattamento

Ostruzione intratesticolare

Solo la TESE consente il recupero degli spermatozoi in questi pazienti, e rappresenta quindi la procedura raccomandata.

Ostruzione epididimaria

L'aspirazione microscopica dello sperma epididimario (MESA) [117] è indicata negli uomini con CBAVD. Anche TESE e l'aspirazione percutanea dell'epididimo (PESA) sono opzioni valide [118]. Di solito, una la MESA fornisce materiale sufficiente per diversi cicli di ICSI [119] e produce alti tassi di gravidanza e fecondazione [120]. Nei pazienti con azoospermia dovuta a un'ostruzione epididimaria acquisita, la ricostruzione microchirurgica è raccomandata in quelle coppie con una partner femminile con una buona riserva ovarica, utilizzando una tecnica di tubulo-vasostomia con intussuscezione microchirurgica [121]. La ricanalizzazione anatomica dopo l'intervento può richiedere da tre a diciotto mesi. Prima della microchirurgia, e in tutti i casi in cui la ricanalizzazione è impossibile, gli spermatozoi presenti nell'epididimo devono essere aspirati e sottoposti a crioconservazione per garantirne l'uso in caso di ICSI [114]. I tassi di pervietà variano tra il 60% e l'87% [107, 122], mentre il tasso di gravidanza cumulativo si aggira intorno al 10% e il 43%. I tassi di successo della ricanalizzazione possono essere influenzati negativamente dai reperti preoperatori e intraoperatori.

Ostruzione prossimale del vaso deferente

L'ostruzione dei vasi deferenti prossimali dopo vasectomia richiede un intervento correttivo di ricanalizzazione. La vaso-vasostomia è anche richiesta in rari casi di ostruzioni vasali prossimali. L'assenza di spermatozoi nel liquido intra-operatorio dei deferenti suggerisce la presenza di un'ostruzione secondaria dell'epididimo, specialmente se il liquido seminale del vaso prossimale ha un aspetto a "dentifricio". In tal caso, risulta indicata la tubulo-vasostomia microchirurgica.

Ostruzione distale del vaso deferente

Di solito è impossibile correggere difetti di grandi dimensioni a carico dei vasi deferenti bilaterali, derivanti dall'escissione involontaria della del vaso deferente in corso di intervento chirurgico di ernioplastica durante la prima infanzia o in corso di precedente orchipessi. In questi casi la TESE/MESA, o eventualmente anche l'aspirazione dello sperma dal vaso deferente prossimale [123], possono essere utilizzate per la crioconservazione in vista di una futura ICSI.

Ostruzione dei dotti eiaculatori

Il trattamento dell'ostruzione dei dotti eiaculatori dipende dalla sua eziologia. La resezione transuretrale dei dotti eiaculatori (TURED) [114] può essere utilizzata in un'ampia ostruzione post-infiammatoria e quando uno o entrambi i dotti eiaculatori si svuotano in una cisti intraprostatica mediana. La resezione può rimuovere parte del veru montanum. Nei casi di ostruzione dovuta a una cisti intraprostatica della linea mediana, è richiesta l'incisione o l'apertura delle pareti della cisti [114]. L'esecuzione di un'ecografia prostatica trans-rettale intraoperatoria rende questa procedura più sicura. Nel caso venisse eseguita una concomitante valutazione delle vie seminali distali, l'instillazione di colorante blu di metilene nel vaso deferente può aiutare a documentare l'apertura dei dotti. Il limitato tasso di successo del trattamento chirurgico dell'ostruzione dei dotti eiaculatori in termini di gravidanze spontanee deve essere valutato rispetto all'aspirazione dello sperma e all'ICSI.Le complicanze successive a TURED includono l'eiaculazione retrograda dovuta a lesioni al collo vescicale e il reflusso di urina nei dotti eiaculatori, nelle vescicole seminali e nei vasi deferenti. Le alternative alla TURED sono: MESA,

TESE, l'aspirazione dello sperma dalla porzione prossimale del dotto deferente, l'aspirazione delle vescicole seminali sotto guida ecografica e l'aspirazione diretta della cisti. Gli spermatozoi possono quindi essere recuperati mediante wash-out anterogrado della via seminale [124].

5.3.4 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze scientifiche	Livello di evidenza
Le patologie ostruttive del tratto seminale sono frequenti nei pazienti azoospermici o gravemente oligozoospermici con testicoli di dimensioni normali e profilo ormonale normale	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Eseguire vaso-vasostomia microchirurgica o tubulo-vasostomia in caso di azoospermia causata da un'ostruzione vasale o epididimaria	Forte
Utilizzare tecniche di prelievo dello sperma, come MESA, TESE e PESA solo quando sono è disponibile la criopreservazione	Forte

5.4 – Varicocele

Il varicocele è un'anomalia genitale comune che può essere associata alle seguenti condizioni andrologiche:

- fallimento della crescita e dello sviluppo del testicolo ipsilaterale;
- dolore e disagio testicolare;
- subfertilità maschile;
- ipogonadismo.

5.4.1 – Classificazione

La seguente classificazione del varicocele [125] è utile nella pratica clinica:

- Subclinico: non palpabile o visibile a riposo o durante la manovra di Valsalva, ma può essere mostrato da esami strumentali mirati (ecocolor-Doppler);
- Grado 1: palpabile solo durante la manovra di Valsalva;
- Grado 2: palpabile a riposo, ma non visibile;
- Grado 3: visibile e palpabile a riposo.

5.4.2 – Valutazione diagnostica

La diagnosi di varicocele viene effettuata mediante esame clinico e deve essere confermata mediante esame ecografico con ecocolor-Doppler [125]. Nei centri in cui il trattamento viene effettuato mediante scleroterapia o embolizzazione anterograda/retrograda, la diagnosi viene ulteriormente confermata mediante studio radiografico.

5.4.3 – Considerazioni generali

Varicocele e infertilità

Il varicocele è un'anomalia fisica presente nell'11,7% degli uomini adulti e nel 25,4% degli uomini con un'analisi del liquido seminale alterata [126]. L'esatta associazione tra ridotta fertilità maschile e varicocele è sconosciuta, ma una recente meta-analisi ha mostrato dello dopo correzione chirurgica si osserva un miglioramento dei parametri del liquido seminale [127]. La varicocelectomia può migliorare l'entità del danno a carico del DNA spermatocitico [128].

Correzione del varicocele

La correzione del varicocele è stata oggetto di dibattito per diversi decenni. Una meta-analisi di RCT e studi osservazionali su uomini con varicocele clinico ha mostrato che la correzione chirurgica migliora significativamente i parametri dello spermiogramma negli uomini con parametri anormali di partenza, inclusi i casi con azoospermia non ostruttiva [127, 129, 130].

In un RCT, la correzione del varicocele negli uomini con un varicocele subclinico è risultata inefficace nell'aumentare la probabilità di gravidanze spontanee [131]. Inoltre, in altri studi randomizzati che includevano principalmente uomini con parametri seminali normali, non è stato trovato alcun beneficio a favore del trattamento rispetto all'osservazione. Una revisione Cochrane del 2013 ha concluso che esistono prove che suggeriscono come il trattamento di un varicocele negli uomini provenienti da coppie con sub-fertilità altrimenti inspiegata possa migliorare la probabilità di una coppia di andare incontro a gravidanze spontanee [132]. In un'analisi congiunta di cinque RCT che hanno confrontato il trattamento con l'osservazione in uomini con varicocele clinico, oligozoospermia e infertilità altrimenti non spiegabile, le analisi hanno dato esito positivo a favore del trattamento chirurgico, con un odds ratio generale (OR) di 2,39 (IC 95% 1,56-3,66) [132]. Una recente meta-analisi ha riportato che la correzione del varicocele può migliorare le percentuali di successo per quanto riguarda uomini oligozoospermici che facciano affidamento a tecniche di PMA [133].

Correzione preventiva del varicocele

Negli adolescenti con varicocele esiste un rischio significativo di over-treatment, poiché la maggior parte degli adolescenti con un varicocele non avrà problemi a raggiungere la paternità più tardi nella vita [134]. Il trattamento profilattico è consigliato solo in caso di deterioramento della crescita del testicolo, documentato da esami clinici seriali e in presenza di alterazioni dei parametri dello sperma.

5.4.4 – Trattamento

Sono disponibili diversi trattamenti per varicocele (Tabella 4). L'evidenza attuale indica che la correzione microchirurgica è il metodo più efficace tra le diverse tecniche disponibili [134]. La correzione microchirurgica si traduce in un minor numero di complicanze e minori tassi di recidiva rispetto alle altre tecniche. Questa procedura, tuttavia, richiede un addestramento microchirurgico. Le varie altre tecniche sono ancora considerate opzioni valide, anche se è più probabile che si verifichino delle recidive o che esitino in un idrocele post-operatorio.

Tabella 4. Recidiva e tasso di complicanze associate al trattamento del varicocele

Trattamento	Ref.	Recidiva/ Persistenza %	Tasso di complicanze
Scleroterapia anterograda	[135]	9	0.3-2.2%: atrofia testicolare, ematoma scrotale, epididimite, eritema del financo omolaterale
Sclereoterapia retrogada	[136]	9.8	Reazioni avverse al mezzo di contrasto, dolore al fianco, tromboflebite persistente, perforazione vascolare
Embolizzazione retrograda	[137, 138]	3.8-10	Dolore causato da tromboflebite, sanguinamento ed ematoma, infezione, perforazione venosa, idrocele, complicanze radiologiche (e.g., reazione al mezzo di contrasto), mal posizionamento o migrazione della spirale, emorragia retroperitoneale, fibrosi, ostruzione ureterale
Interventi di chirurgia open			
Accesso scrotale		-	Atrofia testicolare, danno dell'arteria con rischio di devascolarizzazione e gangrena testicolare, ematoma scrotale, idrocele post-operatorio
Accesso inguinale	[139]	13.3	Possibile mancata identificazione di un ramo venoso testicolare
Legatura alta	[140]	29	5-10% di incidenza di idrocele (<1%)
Microchirurgia inguinale o sub inguinale	[141, 142]	0.8-4	Idrocele post-operatorio, danno arterioso, ematoma scrotale
Laparoscopia	[143, 144]	3-7	Danno ai vasi arteriosi e linfatici testicolari, danno intestinale, vascolare, e nervoso; embolia polmonare; peritonite; sanguinamento; dolore post-operatorio alla spalla destra (causato dallo stiramento diaframmatico durante pneumoperitoneo); pneumoscroto, infezione della ferita

5.4.5 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	LE
La presenza del varicocele in alcuni uomini è associata ad un progressivo danno del testicolo a partire dall'adolescenza, con una conseguente riduzione della fertilità	2a

Sebbene il trattamento del varicocele negli adolescenti possa essere efficace, c'è un rischio significativo di eccesso di trattamento: infatti, la maggior parte dei ragazzi con un varicocele non avrà problemi di fertilità più avanti nella vita	3
Il trattamento del varicocele si è dimostrato efficace negli uomini con oligospermia, varicocele clinico e infertilità altrimenti inspiegabile	1a

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
La presenza del varicocele in alcuni uomini è associata ad un progressivo danno del testicolo a partire dall'adolescenza, con una conseguente riduzione della fertilità	Debole
Non trattare il varicocele negli uomini infertili che hanno i valori del liquido seminale nella norma e con un varicocele subclinico	Forte
Trattare gli uomini con un varicocele clinico, oligozoospermia e affetti da infertilità di coppia non spiegabile altrimenti	Debole

5.5 – Ipogonadismo

L'ipogonadismo è caratterizzato da una compromissione della funzione testicolare, che può influire sulla spermatogenesi e/o sulla sintesi del testosterone. I sintomi dell'ipogonadismo dipendono dal grado di carenza androgenica e se la condizione si sviluppa prima o dopo lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie in età puberale.

5.5.1 – Epidemiologia e eziologia

Il meccanismo eziologico e patogenetico dell'ipogonadismo maschile, può essere diviso in tre categorie principali:

- Ipogonadismo primario (ipergonadotropo) causato da insufficienza testicolare;
- Ipogonadismo secondario (ipogonadotropo) causato da insufficiente secrezione di ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e/o delle gonadotropine (FSH, LH);
- Insensibilità agli androgeni (resistenza degli organi periferici).

Le condizioni più comuni all'interno di queste tre categorie sono riportate nella Tabella 5 (vedi anche capitolo 5.2).

Tabella 5. Disturbi associati con l'ipogonadismo maschile*

Ipogonadismo primitivo (ipergonadotropico) (insufficienza testicolare) *
Anorchia
Testicoli ritenuti
Sindrome di Klinefelter
Microdelezioni del cromosoma Y
Anomalie cromosomiche numeriche e strutturali

Trauma, torsione testicolare, orchite
Iatrogeno (chirurgia, farmaci, irradiazione o farmaci citostatici)
Fattori esogeni (tossine, calore o rischi professionali)
Malattie sistemiche (cirrosi epatica o insufficienza renale)
Tumore testicolare
Varicocele
Idiopatico (ad es. Ipogonadismo tardivo)
Ipogonadismo secondario (ipogonadotropo) (insufficienza testicolare secondaria)
Congenito
Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico
Normosmico
Iposmico/anosmico (sindrome di Kallmann)
Acquisito (tumori nelle seguenti regioni)
Diencefalo (craniofaringioma o meningioma)
Ipotalamo o ipofisi
Sindrome della sella vuota (empty sella)
Malattie granulomatose
Fratture della base del cranio
Lesioni ischemiche o emorragiche nell'area ipotalamica
Iperprolattinemia
Farmaci / steroidi anabolizzanti, radioterapia
Resistenza periferica agli androgeni
Femminilizzazione testicolare
Sindrome di Reifenstein

**Modificato da Nieschlag et al. [10].*

5.5.2 – Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico: eziologia, diagnosi e terapia

L'ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico è caratterizzato da bassi livelli di gonadotropine e steroidi sessuali in assenza di anormalità anatomiche o funzionali dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi [145]. L'ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico può essere una condizione isolata o essere associato ad anosmia / iposmia (sindrome di Kallmann). I fattori genetici che causano un deficit di gonadotropine possono agire a livello ipotalamico o ipofisario. Le mutazioni di specifici geni (X-linked o autosomica) si trovano in circa il 30% dei casi congeniti [145] e devono essere esaminate prima di intraprendere una riproduzione assistita [146]. L'ipogonadismo ipogonadotropo acquisito può essere causato da alcuni farmaci, ormoni, steroidi anabolizzanti o tumori.

Un sospetto tumore richiede l'imaging [tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (MRI)] della regione sellare e uno screening endocrino completo. Un normale livello di androgeni con conseguente sviluppo dei caratteri sessuali secondari (in caso di esordio dell'ipogonadismo prima della pubertà), vale a dire uno stato eugonadico, possono essere raggiunti solo con la terapia androgenica sostitutiva. Tuttavia, la stimolazione

della spermatogenesi richiede il trattamento con la gonadotropina corionica umana (hCG) assieme all'FSH ricombinante, FSH urinario altamente purificato o menotropina (gonadotropina umana della menopausa - HMG) [147, 148]. Se l'ipogonadismo ipogonadotropo è di origine ipotalamica, un'alternativa al trattamento con hCG è l'utilizzo del GnRH pulsatile [149]. Nei pazienti che hanno sviluppato ipogonadismo prima della pubertà e non sono stati trattati con gonadotropine o GnRH, possono essere necessari uno o due anni di terapia per ottenere la produzione di sperma.

5.5.3 – Ipogonadismo ipergonadotropo: eziologia, diagnosi e terapia

Molte condizioni negli uomini con insufficienza testicolare sono associate a ipogonadismo ipergonadotropo (Tabella 5, vedi anche capitolo 5.2). La maggior parte di tali condizioni influisce solo sulla funzione riproduttiva dei testicoli, per cui solo il livello di FSH risulta elevato. Tuttavia, è stato riportato che gli uomini con infertilità sono a più alto rischio di sviluppare una compromissione della funzione delle cellule di Leydig [150], mentre gli uomini con la sindrome di Klinefelter spesso mostrano alti valori di LH e sviluppano l'ipoandrogenismo con l'invecchiamento [151]. È stata osservata una diminuzione delle concentrazioni ematiche di testosterone dopo un'estesa biopsia testicolare nel contesto della TESE/ICSI, sollevando domande sulla necessità di un follow-up endocrino a lungo termine di questi pazienti [152]. La diagnosi di laboratorio dell'ipogonadismo ipergonadotropo si basa su un alto livello di FSH, diminuzione del testosterone sierico e aumento dei livelli di LH [146]. I livelli di testosterone devono essere valutati in considerazione della concentrazione sierica della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). In base ai livelli di testosterone totale, albumina e SHBG, è possibile calcolare il testosterone libero e biodisponibile. A causa delle variazioni diurne, i campioni di sangue per la valutazione del testosterone devono essere raccolti prima delle 10.00.

Generalmente, la terapia sostitutiva con gli androgeni non deve essere somministrata agli uomini che stanno prendendo in considerazione la genitorialità o in caso di infertilità maschile. Il testosterone infatti, sopprime la produzione ipofisaria di LH e FSH, motivo per il quale questa, non deve essere somministrata per l'infertilità. Negli uomini obesi si possono riscontrare bassi livelli di testosterone a causa della conversione del testosterone in estradiolo dall'enzima aromatasi [153]. Gli anti-estrogeni e gli inibitori dell'aromatasi possono aiutare in questi pazienti ad aumentare l'FSH e l'LH e potenzialmente aumentare la qualità dello sperma, in associazione con la riduzione del peso corporeo.

Vedi anche Linee guida EAU sull'ipogonadismo maschile [154].

5.5.4 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza delle Raccomandazioni
Somministrare la terapia sostitutiva con testosterone ai pazienti sintomatici con ipogonadismo secondario che non stanno considerando la genitorialità	Forte
Negli uomini con ipogonadismo ipogonadotropo, indurre la spermatogenesi mediante un'efficace terapia farmacologica (gonadotropina corionica umana, gonadotropine umana della menopausa, ormone follicolo-stimolante ricombinante, FSH altamente purificato)	Forte
Non utilizzare la terapia sostitutiva con il testosterone per il trattamento dell'infertilità maschile	Forte

5.6 – Criptorchidismo

Il criptorchidismo è la più comune anomalia congenita dei genitali maschili; a un anno di età circa l'1% di tutti i neonati maschi nati a termine presenta criptorchidismo [155]. Circa il 30% dei testicoli ritenuti non è palpabile e può essere localizzato all'interno della cavità addominale. Queste linee guida riguardano solo la gestione nell'adulto.

5.6.1 – Eziologia e patofisiologia

È stato postulato che il criptorchidismo può essere parte della cosiddetta sindrome da disgenesia testicolare (TDS), una malattia dello sviluppo delle gonadi causata da influenze ambientali e/o genetiche durante le fasi precoci della gravidanza. Oltre al criptorchidismo, la TDS comprende ipospadia, ridotta fertilità, aumentato rischio di malignità e disfunzione delle cellule di Leydig [156].

Effetti fisiopatologici nei testicoli ritenuti

Degenerazione delle cellule germinali

La degenerazione delle cellule germinali nei testicoli ritenuti inizia dopo il primo anno di vita ed è variabile, dipende dalla posizione del testicolo [157]. Durante il secondo anno, il numero di cellule germinali diminuisce. Si consiglia pertanto un trattamento precoce (l'intervento chirurgico deve essere eseguito dopo i sei mesi di età ma prima dei diciotto) per conservare la spermatogenesi e la produzione di ormoni, nonché per ridurre il rischio di tumori [158]. Il trattamento chirurgico è il più efficace. Il trattamento medico con GnRH può essere utile ma serviranno prima dati sul follow-up a lungo termine. È stato riportato che il trattamento con hCG può essere dannoso per la futura spermatogenesi, pertanto la Nordic Consensus Statement in fatto di trattamento dei testicoli ritenuti non la raccomanda su base routinaria [159]. Vedi anche Linee guida EAU in urologia pediatrica [160].

Rapporto con la fertilità

Negli uomini con una storia di criptorchidismo i parametri del liquido seminale sono spesso alterati [161]. Il trattamento chirurgico precoce può avere un effetto positivo sulla successiva fertilità [162]. Negli uomini con una storia di criptorchidismo unilaterale, il tasso di paternità è quasi uguale (89,7%) a quella degli uomini non affetti da criptorchidismo (93,7%). Negli uomini con criptorchidismo bilaterale, l'oligozoospermia può essere riscontrata nel 31% e l'azoospermia nel 42%. Nei casi di criptorchidismo bilaterale, il tasso di paternità si riduce al 35-53% [163].

Tumori a cellule germinali

Il criptorchidismo, come parte della TDS è un fattore di rischio per il cancro del testicolo ed è associato a microcalcificazioni testicolari e a Neoplasia Intratubulare a Cellule Germinali del Testicolo di tipo non Classificato (ITGCNU); precedentemente detto carcinoma in situ (CIS) dei testicoli. Nel 5-10% dei tumori testicolari si può trovare una storia di criptorchidismo in anamnesi [164]. Il rischio di un tumore germinale è 3,6-7,4 volte superiore rispetto alla popolazione generale e il 2-6% degli uomini con una storia di criptorchidismo svilupperà un tumore testicolare [155]. Si è visto che l'orchidopessi eseguita prima della pubertà è in grado di ridurre il rischio di cancro ai testicoli [165].

5.6.2 – Gestione della malattia

Trattamento ormonale

Il trattamento con la gonadotropina corionica umana o GnRH non è raccomandata per il trattamento del criptorchidismo nell'adulto.

Trattamento chirurgico

Nell'adolescenza può essere raccomandata l'asportazione del testicolo intra-addominale (con un normale testicolo controlaterale), a causa del rischio teorico di successiva malignità [166]. Nell'età adulta, un testicolo non palpabile non dovrebbe essere rimosso perché produce ancora testosterone. Inoltre, come indicato sopra, la correzione del criptorchidismo bilaterale, anche in età adulta, può portare alla produzione di sperma in uomini precedentemente azoospermici [163]. Il danno vascolare è la complicanza più grave dell' orchidopessi e può causare atrofia testicolare nell'1-2% dei casi. Negli uomini con testicoli non palpabili, il tasso di atrofia postoperatoria era del 12% nei casi in cui era possibile repertare dei peduncoli vascolari sufficientemente lunghi da permettere il posizionamento scrotale della gonade. L'atrofia post-operatoria nella orchidopessi è stata riportata nel 40% dei pazienti [167]. Al momento della orchidopessi, eseguita in età adulta, è raccomandata la biopsia testicolare per il rilevamento di una eventuale ITGCNU. Quando si esegue una orchiectomia nel trattamento dei tumori a cellule germinali del testicolo, dovrebbe essere proposta una biopsia del testicolo controlaterale ai pazienti ad alto rischio per ITGCNU (cioè con storia di criptorchidismo, <12 ml volume testicolare, scarsa spermatogenesi [168]).

5.6.3 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	LE
Il criptorchidismo ha una origine multifattoriale e può essere causato da fattori genetici e da alterazioni endocrine all'inizio della gravidanza	2a
Il criptorchidismo è spesso associato alla disgenesia testicolare ed è un fattore di rischio per l'infertilità e per i tumori delle cellule germinali	2b
La paternità negli uomini con criptorchidismo unilaterale è quasi uguale a quella negli uomini senza criptorchidismo	3
Il criptorchidismo bilaterale riduce significativamente la probabilità di paternità	3

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Non utilizzare il trattamento ormonale del criptorchidismo negli adulti	Forte
Se i testicoli ritenuti vengono corretti in età adulta, eseguire contestualmente la biopsia testicolare per rilevare neoplasie delle cellule germinali intratubulari in situ (precedentemente carcinoma in situ)	Debole

5.7 – Infertilità maschile idiopatica

In almeno il 44% degli uomini infertili non è possibile identificare una causa dimostrabile di infertilità [169].

5.7.1 – Gestione della malattia

Trattamenti empirici

Nei pazienti con infertilità maschile idiopatica la modifica dello stile di vita dovrebbe essere presa in considerazione [170, 171]. Nella cura di questo quadro clinico, sono state utilizzate un'ampia varietà di trattamenti farmacologici empirici, tuttavia, vi sono poche prove scientifiche a sostegno di un tale approccio [170]. Il citrato di clomifene e il tamoxifene sono stati ampiamente utilizzati nell'OAT idiopatica: una meta-analisi ha riportato un miglioramento della qualità dello sperma e del tasso di gravidanza spontanea [172]. Gli androgeni, la bromocriptina, gli α-bloccanti, i corticosteroidi sistemici e l'integrazione di magnesio non sono efficaci nel trattamento della sindrome OAT. Anche se le gonadotropine (HMG/rFSH/hpFSH) potrebbero essere utili nel migliorare il tasso di gravidanza e il tasso di natalità nella infertilità maschile idiopatica, tuttavia, il loro uso deve essere cauto per l'alto rischio di bias ed eterogeneità degli studi disponibili [173]. In un'analisi Cochrane, gli uomini che assumevano antiossidanti per via orale presentavano un concomitante aumento significativo dei parametri dello sperma [174] e dei tassi di natalità mediante IVF [175]. Per quanto riguarda la concezione naturale, il ruolo degli antiossidanti necessita di ulteriori indagini [176].

5.7.2 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Fornire un trattamento medico per l'infertilità maschile nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo	Forte
Non può essere fatta nessuna raccomandazione chiara per il trattamento con gonadotropine, anti-estrogeni e antiossidanti nei pazienti con infertilità idiopatica	Forte

5.8 – Contraccezione maschile

Lo sviluppo di metodi contraccettivi maschili è importante perché fino al 40% delle donne falliscono nel loro programma di panificazione familiare, con circa 80 milioni di donne ogni anno che hanno gravidanze indesiderate o indesiderate [177]. Tre dei quattro metodi di contraccezione maschile sono in uso da centinaia di anni (cioè preservativi, astinenza periodica e coito interrotto). Il tasso d'insuccesso nel primo anno dei tradizionali metodi contraccettivi maschili sono elevati (coito interrotto del 19%, astinenza periodica del 20% e preservativi 3-14%) rispetto allo 0,1-3% per i moderni metodi reversibili femminili [178]. Per gli uomini, i metodi contraccettivi maschili devono essere accettabili, economici, reversibili ed efficaci. Il metodo più vicino a tali richieste e generalmente disponibile clinicamente è la contraccezione maschile ormonale, che si basa sulla soppressione delle gonadotropine e sulla sostituzione del testosterone per mantenere la funzione sessuale maschile, la mineralizzazione ossea e per prevenire la degenerazione muscolare [179]. Sono stati sviluppati e testati vari regimi contraccettivi, tra cui la monoterapia con testosterone, le combinazioni androgeno/progestinico, il testosterone con analoghi del GnRH e i modulatori selettivi di androgeni e progestinici [180]. Bisogna notare però che esistono differenze razziali nella risposta agli androgeni in monoterapia. Tuttavia, una combinazione di testosterone con progestinico porta a una completa soppressione della spermatogenesi in tutte le razze e fornisce un'efficace contraccezione, equivalente ai metodi ormonali femminili [181].

5.8.1 – Vasectomia

La vasectomia è un metodo efficace di sterilizzazione maschile permanente effettuato chirurgicamente [189]. Approfondite linee guida su tale metodica sono state pubblicate dalla EAU dal 2012 [2]. Prima della vasectomia, la coppia dovrebbe essere pienamente informata sui benefici e sui rischi, in particolare da quando un sondaggio telefonico australiano ha rilevato che il 9,2% degli intervistati si è pentito di essersi sottoposto a una vasectomia [182].

Tecniche chirurgiche

Varie tecniche sono state descritte per eseguire una vasectomia. L'approccio meno invasivo è la vasectomia senza bisturi ("No-Scalpel Vasectomy"- NSV) che presenta anche un basso tasso di complicanze [183, 184]. La tecnica occlusiva più efficace è la cauterizzazione del lume del dotto deferente e l'interposizione della fascia deferenziale [185-187]. La maggior parte delle tecniche può essere eseguita in sicurezza con un'anestesia locale e in un regime ambulatoriale.

Complicanze

La vasectomia non altera in modo significativo la spermatogenesi e la funzione delle cellule di Leydig. Il volume di eiaculato rimane invariato. Non sono stati dimostrati potenziali effetti sistemici della vasectomia, compresa l'aterosclerosi, e non vi è evidenza di un aumento significativo di qualsiasi malattia sistemica dopo vasectomia. Non è stato rilevato un aumento del tasso di cancro alla prostata negli uomini sottoposti a vasectomia [188, 189]. Le complicanze locali acute associate alla vasectomia comprendono ematoma, infezione della ferita e epididimite fino al 5% dei casi [189]. Le potenziali complicazioni a lungo termine (per esempio, dolore testicolare cronico) [190] devono essere discusse con il paziente prima della procedura.

Fallimento della vasectomia

Se viene utilizzata una tecnica efficace, il rischio di recidiva dopo vasectomia dovrebbe essere <1% [191]. Tuttavia, i pazienti prima dell'intervento devono essere informati del fatto che, sebbene raramente, possa verificarsi a lungo termine una ricanalizzazione [192]. Nessuno spermatozoo mobile deve essere rilevato tre mesi dopo la vasectomia. La persistenza di motilità è segno di fallimento della vasectomia e la procedura dovrà essere ripetuta. E' ancora discussa una "special clearance" per spermatozoi non mobili <100.000 / ml [193].

Counseling

Il *counseling* del paziente che decide di sottoporsi alla vasectomia deve affrontare i seguenti aspetti:

- La vasectomia deve essere considerata irreversibile;
- La vasectomia è associata a un basso tasso di complicanze; tuttavia, poiché si tratta di un'operazione elettiva, è necessario spiegare anche i rischi minori, perché gli uomini (e i loro partner) possano prenderli in considerazione prima di dare il consenso alla procedura;
- La vasectomia può fallire, sebbene la possibilità che questo accada sia bassa;
- Le coppie devono essere avvisate di continuare con altri contraccettivi efficaci fino a quando non viene confermata la clearance degli spermatozoi:
- Tutti i dati disponibili indicano che la vasectomia non è associata ad effetti collaterali gravi a lungo termine [194];
- La vasectomia eseguita mediante la cauterizzazione e l'interposizione della fascia, sembra essere la tecnica più efficace nella prevenzione della recidiva precoce [185, 191, 195].

Reversibilità della vasectomia

Sono stati pubblicati ampi range sul tasso di successo chirurgico dell'intervento di inversione della vasectomia (fino al 90%), e tale variabilità dipende dal tempo tra la vasectomia e la sua reversione, dal tipo di vasectomia (per esempio, aperta o con interposizione), tipo di inversione (vasovasostomia o vasoepididostomia) e se l'inversione sia unilaterale o bilaterale. La tecnica di scelta dovrebbe essere quella microchirurgiche [196].

Periodo di tempo dalla vasectomia

I risultati della vasovasostomia hanno mostrato tassi di pervietà fino al 90%. Più lungo è l'intervallo dalla vasectomia all'inversione, minore è il tasso di gravidanza. In uno studio condotto su 1,469 uomini sottoposti a inversione di vasectomia microchirurgica, i tassi di pervietà e di gravidanza erano del 97% e del 76%, rispettivamente, in un intervallo di tempo fino a tre anni dopo la vasectomia; 88% e 53% da tre a otto anni, 79% e 44% da nove a quattordici anni, e il 71% e il 30% per >15 anni [197].

Tubulovasostomia

Il rischio di un'ostruzione secondaria dell'epididimo dopo vasectomia aumenta con il tempo. Dopo un intervallo di dieci anni, il 25% degli uomini sembra avere un blocco dell'epididimo. Se si verifica un'ostruzione epididimale secondaria, è necessaria la tubulovasostomia per invertire la vasectomia (vedi Capitolo 5.3) [198].

Inversione di vasectomia microchirurgica vs. recupero di sperma epididimale o testicolare e ICSI

Da una valutazione dei costi di esecuzione dell'inversione della vasectomia rispetto al recupero degli spermatozoi / ICSI, risulta chiaro che l'inversione della vasectomia ha un costo notevolmente più basso con percentuali maggiori di successo [85, 118, 199, 200]. Per ottenere dei costi uguali all'inversione della vasectomia, il recupero degli spermatozoi con successiva ICSI dovrebbero fornire un tasso di gravidanza dell'81% per ciclo.

5.8.2 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	LE
La vasectomia soddisfa egregiamente i criteri della contraccezione maschile, in termini di efficacia, sicurezza ed effetti collaterali	1a
Tutti i dati disponibili indicano che la vasectomia non è associata ad alcun effetto collaterale grave a lungo termine	1b
L'inversione microchirurgica della vasectomia è un una procedura a basso rischio e conveniente per ripristinare la fertilità	1a
I metodi di contraccezione maschile diversi dalla vasectomia sono associati a tassi di fallimento elevati o sono ancora sperimentali (per es. approccio ormonale)	3

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Usare la cauterizzazione e l'interposizione fasciale perché sono le tecniche più efficaci per prevenire la recidiva precoce	Forte

Informare i pazienti che cercano la vasectomia sulla tecnica chirurgica, il rischio di insuccesso, la potenziale irreversibilità, la necessità di contraccezione post-procedura fino alla conferma del buon esito della procedura e il rischio di complicanze	Forte
Per avere una gravidanza, l'aspirazione microchirurgica dello sperma dall'epididimo/ aspirazione percutanea degli spermatozoi dall'epididimo/estrazione spermatica testicolare - insieme all'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi, sono da considerarsi opzioni di seconda linea da suggerire agli uomini che rifiutano un'inversione della vasectomia e a quelli con fallita chirurgia di inversione della vasectomia	Debole

5.9 – Patologie infettive delle ghiandole accessorie maschili (MAGIs) e infertilità

5.9.1 – Introduzione

Le infezioni del tratto urogenitale maschile sono cause, potenzialmente curabili, di infertilità maschile [125, 201, 202]. L'OMS considera l'uretrite, la prostatite, l'orchite e l'epididimite come infezioni delle ghiandole accessorie maschili (MAGI) [125]. Tuttavia, non sono disponibili dati specifici a conferma del fatto che queste malattie abbiano un'influenza negativa sulla qualità dello sperma e sulla fertilità maschile in generale.

5.9.2 – Valutazioni diagnostiche

Analisi dell'eiaculato

L'analisi dell'eiaculato (vedi capitolo 4.2) permette di chiarire un eventuale coinvolgimento della prostata come parte di una più generale MAGI e fornisce informazioni sulla qualità dello sperma. Inoltre, l'analisi dei leucociti consente la differenziazione tra la sindrome da dolore pelvico cronico infiammatorio e non infiammatorio (CP / CPPS) (classificazione NIH IIa vs. NIH 3b National Institutes of Health per CP / CPPS).

Esami microbiologici

Dopo aver escluso una uretrite e un'infezione della vescica, il riscontro di >106 globuli bianchi positivi alla perossidasi (WBC) per millilitro di eiaculato indicano un processo infiammatorio. In questo caso, deve essere eseguita una coltura per patogeni comuni del tratto urinario. Una concentrazione di patogeni del tratto urinario > 103 cfu /mL nell'eiaculato è indicativa di una significativa batteriospermia. Il tempo impiegato per il campionamento e la sua analisi, può influenzare il tasso positivo di microrganismi nello sperma e la frequenza di isolamento di ceppi diversi [203]. Il test diagnostico ideale per la Chlamydia trachomatis nello sperma non è ancora stato stabilito [204]. Contrariamente ai risultati sierologici nelle donne, i test anticorpali per C. trachomatis nel plasma seminale non sono indicativi se non vengono utilizzati metodi type-specific [198]. Ureaplasma urealyticum è patogeno solo in alte concentrazioni (> 103 cfu/mL eiaculato). Non più del 10% dei campioni analizzati per l'ureaplasma supera questa concentrazione [205]. Utilizzando come campione l'eiaculato, la normale colonizzazione dell'uretra ostacola la chiara identificazione delle infezioni urogenitali associate a micoplasma [206].

Leucociti

Il significato clinico di una maggiore concentrazione di leucociti nell'eiaculato è controverso [207].L'infezione è indicata solo da un aumento del livello dei leucociti. Sebbene la leucocitospermia sia un segno di infiammazione, non è necessariamente associata a infezioni batteriche o virali [208]. Secondo la classificazione dell'OMS, la leucocitospermia è definita come una concentrazione >106 WBC / mL. Solo due studi hanno analizzato le alterazioni dei globuli bianchi nell'eiaculato di pazienti con diagnosi certa di prostatite [209, 210]. Entrambi gli studi hanno rilevato più leucociti negli uomini con prostatite rispetto a quelli senza infiammazione (CPPS, tipo NIH 3B).

Qualità dello sperma

Gli effetti deleteri della prostatite cronica (CP/CPPS) sulla densità dello sperma, la motilità e la morfologia sono stati confermati in una recente revisione sistematica basata su studi caso-controllati [211].

Alterazioni del plasma seminale

La elastasi plasmatica seminale è un indicatore biochimico dell'attività dei linfociti polimorfonucleati nell'eiaculato [202, 212, 213], con un livello di cut-off suggerito di circa 600 ng/mL [202]. Diverse citochine sono coinvolte nell'infiammazione e possono influenzare la funzione dello sperma. Diversi studi hanno studiato l'associazione tra concentrazione di interleuchina (IL), leucociti e funzione spermatica [214-216], ma non sono state trovate correlazioni. La prostata è il principale sito di origine di IL-6 e IL-8 nel plasma seminale. Le citochine, in particolare l'IL-6, svolgono un ruolo importante nel processo infiammatorio della ghiandola accessoria maschile [217]. Tuttavia, livelli elevati di citochine non dipendono dal numero di leucociti nella secrezione prostatica espressa (EPS) [218].

Disfunzione secretoria ghiandolare

Le infezioni delle ghiandole sessuali possono compromettere la loro funzione escretoria. Diminuzione delle quantità di acido citrico, fosfatasi, fruttosio, zinco e attività α-glutamil-transferasi sono indicatori dell'alterazione dei parametri secretori prostatici [202]. La concentrazione ridotta di fruttosio indica una compromissione della funzione vescicolare [205, 219].

Specie reattive dell'ossigeno

Le specie reattive dell'ossigeno sembrerebbero aumentare nelle infezioni urogenitali croniche associate ad un aumento del numero dei leucociti [220]. Tuttavia, il loro significato biologico nella prostatite rimane poco chiaro [202].

Gestione della malattia

Il trattamento della prostatite cronica di solito mira ad alleviare i sintomi [221, 222]. Gli obiettivi della terapia per le alterazioni del liquido seminale presenti nell'annessite maschile sono:

- riduzione o eradicazione di microrganismi nelle secrezioni prostatiche e nello sperma;
- normalizzazione dei parametri infiammatori (per es. leucociti) e secretori;
- miglioramento dei parametri dello sperma per contrastare il peggioramento della fertilità [223].

La terapia antibiotica della prostatite batterica cronica (NIH II secondo la classificazione) è la sola ad aver fornito un sollievo sintomatico, l'eradicazione dei microrganismi e una diminuzione dei parametri infiammatori cellulari e umorali delle secrezioni urogenitali. Sebbene gli antibiotici possano migliorare la qualità dello sper-

ma [223], non vi è evidenza che il trattamento della prostatite cronica aumenti la probabilità di concepimento naturale [202, 224].

5.9.3 – Epididimite

L'infiammazione dell'epididimo provoca dolore unilaterale e gonfiore, di solito con esordio acuto. Tra gli uomini sessualmente attivi <35 anni, l'epididimite è più spesso causata da C. trachomatis o Neisseria gonorrhea [225, 226]. L'epididimite trasmessa sessualmente è solitamente accompagnata da uretrite. L'epididimite non sessualmente trasmissibile è associata ad infezione del tratto urinario e si verifica più spesso negli uomini di età >35 anni [227].

Valutazione diagnostica

Analisi dell'eiaculato
L'analisi dell'eiaculato secondo i criteri dell'OMS, potrebbe dare indicazioni su un'attività infiammatoria persistente. Vengono osservati la riduzione transitoria dei valori della conta spermatica e la motilità [225, 228, 229]. La spermocoltura potrebbe aiutare a identificare i microrganismi patogeni. Lo sviluppo della stenosi nel dotto dell'epididimo, la riduzione del numero di spermatozoi e l'azoospermia sono più importanti nel follow-up dell'epididimite bilaterale (vedi capitolo 5.3).

Gestione delle malattie
La terapia antibiotica è indicata prima che i risultati colturali siano disponibili.

Il trattamento dell'epididimite si traduce in:

- cura microbiologica dell'infezione;
- miglioramento dei segni e dei sintomi clinici;
- prevenzione del potenziale danno testicolare;
- prevenzione della trasmissione;
- diminuzione delle potenziali complicanze (ad es. Infertilità o dolore cronico).

Ai pazienti con epididimite sospetta o realmente causata da N. gonorrhoeae o C. trachomatis deve essere detto di riferire ai loro partner sessuali di sottoporsi alle valutazioni cliniche del caso ed eventualmente al trattamento [230].

5.9.4 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	LE
L'uretrite e la prostatite non sono chiaramente associate a una compromissione della concezione naturale	3
Il trattamento antibiotico spesso eradica solo i microrganismi; non ha alcun effetto positivo sulle alterazioni infiammatorie e non può invertire i deficit funzionali e le disfunzioni anatomiche	2a
Sebbene il trattamento antibiotico per MAGI possa fornire un miglioramento della qualità dello sperma, non necessariamente aumenta la probabilità di concepimento	2a

Raccomandazioni	Forza della Raccomandazione
Istruire i pazienti con epididimite sospetta o realmente causata da N. gonorrhoeae o C. trachomatis sull'importanza che i loro partner sessuali si sottopongano alle valutazioni cliniche del caso ed eventualmente al trattamento	Forte

5.10 – Neoplasie delle cellule germinali e microcalcificazioni testicolari

5.10.1 – Neoplasia delle cellule germinali e infertilità maschile

Il tumore delle cellule germinali testicolari (TGCT) è la neoplasia più comune negli uomini caucasici di età compresa tra i 15 e i 40 anni e colpisce circa l'1% degli uomini sub-fertili. Il rischio per la vita del TGCT varia tra i gruppi etnici e paesi. La più alta incidenza annuale di TGCT si verifica nei caucasici e varia da 10/100.000 (per es. In Danimarca e Norvegia) a 2/100.000 (per esempio, in Finlandia e nei paesi baltici). Generalmente, i seminomi e i nonseminomi sono preceduti da un CIS e un ITGCNU non trattato alla fine diventerà un cancro invasivo [231, 232]. L'evidenza più convincente a dimostrazione del declino generale della salute riproduttiva maschile è l'aumento dei casi di tumore ai testicoli osservato nei paesi occidentali [233, 234]. In quasi tutti i paesi con registri cancerogeni affidabili, l'incidenza del cancro ai testicoli è aumentata [74, 235]. Criptorchidismo e ipospadia sono associati a un aumentato rischio di cancro ai testicoli; gli uomini con criptorchidismo e/o ipospadia sono molto più frequenti nei pazienti con cancro ai testicoli. Gli uomini con testicoli disgenici hanno un aumentato rischio di sviluppare il cancro ai testicoli nell'età adulta. Questi tumori derivano da gonociti o cellule CIS premaligne [236]. Le microcalcificazioni testicolari (TM), viste ecograficamente, possono essere associate a GCT e CIS dei testicoli.

5.10.2 – Tumore delle cellule germinali testicolare e funzione riproduttiva

Gli uomini con TGCT hanno una peggiore qualità dello sperma, che si evidenzia anche prima che il cancro venga diagnosticato, infatti si riscontra azoospermia in circa il 5-8% dei casi [237]. Si raccomanda la crioconservazione dello sperma prima dell'orchiectomia (vedere il Capitolo 5.12). In caso di azoospermia, lo sperma testicolare può essere recuperato per salvaguardare la fertilità del paziente (Onco-TESE) [238]. I principi della Onco-TESE non differiscono da quelli della TESE e un approccio multifocale dovrebbe essere utilizzato per il lato controlaterale.

Il trattamento del TGCT può comportare un'ulteriore compromissione della qualità dello sperma [239] e un aumento dell'aneuploidia spermatica almeno fino a due anni dopo la terapia gonadotossica [240]. Oltre al fallimento della spermatogenesi, i pazienti con TGCT hanno una disfunzione delle cellule di Leydig, che si manifesta anche nel testicolo controlaterale [241]. Il rischio di ipogonadismo potrebbe pertanto essere aumentato negli uomini trattati per TGCT. Il dosaggio dei livelli di testosterone, SHBG, LH e estradiolo prima della terapia, potrebbe aiutare ad anticipare l'ipogonadismo post-trattamento. Gli uomini che hanno avuto TGCT e hanno bassi livelli di androgeni dovrebbero ricevere un follow-up a lungo termine perché sono a rischio di sviluppare un ipogonadismo a causa di una diminuzione della produzione di testosterone correlata all'età [242]. Il rischio di ipogonadismo è maggiore nei pazienti affetti da TGCT trattati con più di tre cicli di chemioterapia o irradiazione dei linfonodi retroperitoneali. Tuttavia, questo rischio è maggiore a distanza di 6-12 mesi dal trattamento. Ciò suggerisce che potrebbe esserci qualche miglioramento nella funzione delle cellule di Leydig,

e spiega perché è ragionevole prevedere l'inizio della terapia androgenica sostitutiva anche dopo due anni di follow-up, fino a quando il paziente mostra segni continui di deficit di testosterone [231]. Risulta aumentato anche il rischio di bassa libido e disfunzione erettile nei pazienti con TGCT [243].

5.10.3 – Microcalcificazioni testicolari (TM)

Le microcalcificazioni all'interno del parenchima testicolare possono essere riscontrate nello 0,6-9% degli uomini sottoposti a ecografia ai testicoli negli Stati Uniti [244, 245]. Sebbene la vera incidenza delle microcalcificazioni nella popolazione generale sia sconosciuta, è probabilmente rara. Tuttavia, la scoperta durante l'esame ecografico di TM è comune negli uomini con TGCT, criptorchidismo, disgenesia testicolare, infertilità, torsione testicolare e atrofia, sindrome di Klinefelter, ipogonadismo, pseudoermafroditismo maschile, varicocele, cisti dell'epididimo, microcalcificazioni polmonari e linfoma non Hodgkin. L'incidenza riportata sembra essere più elevata quando l'esame ecografico viene eseguito con uno strumento ad alta frequenza [246]. La relazione tra la MT e l'infertilità non è chiara, ma probabilmente è correlata alla disgenesia dei testicoli, con la presenza di cellule degenerate che occupano un tubulo seminifero ostruito e conseguente fallimento da parte delle cellule di Sertoli di fagocitarne i detriti.

Successivamente, si sviluppa una calcificazione. Le microcalcificazioni testicolari si trovano in testicoli che sono a rischio di sviluppare una malattia maligna. L'incidenza riportata di TM negli uomini con TGCT è del 6-46% [247-249]. La TM dovrebbe quindi essere considerata una condizione pre-maligna. Le biopsie testicolari di uomini con TM hanno trovato una prevalenza più elevata di CIS, specialmente in quelli con microcalcificazioni bilaterali [250]. Tuttavia, la TM si trova più spesso negli uomini con una condizione testicolare benigna e quindi microcalcificazione in se stessa non è maligna. Ulteriori indagini sull'associazione tra TM e CIS richiederanno biopsie testicolari in un'ampia serie di uomini senza segni di TGCT. Tuttavia, i dati disponibili indicano che gli uomini nei quali la TM viene trovata all'esame ecografico e che hanno un aumentato rischio di TGCT, dovrebbero essere sottoposti a biopsia testicolare per il rilevamento di CIS. L'elenco dei pazienti ad alto rischio comprende uomini con infertilità e TM bilaterale, testicoli atrofici, testicoli ritenuti, una storia di TGCT e TM controlaterale [234].

5.10.4 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Incoraggiare gli uomini con microcalcificazione testicolare (TM) a eseguire un autoesame anche senza fattori di rischio aggiuntivi, in quanto questo potrebbe permettere una diagnosi precoce del tumore a cellule germinali testicolari (TGCT)	Debole
Non eseguire biopsia testicolare, ecografia scrotale di follow-up, uso routinario di marcatori tumorali biochimici o tomografia computerizzata addominale o pelvica, in uomini con TM isolata senza fattori di rischio associati (per esempio infertilità, criptorchidismo, cancro ai testicoli e testicolo atrofico)	Forte
Eseguire la biopsia testicolare per uomini con TM, che appartengono a uno dei seguenti gruppi ad alto rischio: fallimento della spermatogenesi, TM bilaterali, testicoli atrofici (meno di 12 cc), anamnesi di testicoli ritenuti e TGCT	Forte

Se vi sono risultati sospetti all'esame obiettivo o all'ecografia in pazienti con TM e lesioni associate, eseguire l'esplorazione chirurgica con biopsia testicolare o orchiectomia	Forte
Seguire gli uomini con TGCT perché sono a maggior rischio di sviluppare ipogonadismo e disfunzione sessuale	Forte

5.11 – Disturbi dell'eiaculazione

Disturbi dell'eiaculazione sono rari, ma importanti cause di infertilità maschile.

5.11.1 – Classificazione ed eziologia

Aneiaculazione

L'aneiaculazione comporta la completa assenza di eiaculazione, sia essa anterograda o retrograda. È causata dall'insufficiente emissione di sperma dalle vescicole seminali, dai dotti prostatici ed eiaculatori nell'uretra [251]. La vera aneiaculazione è di solito associata a una normale sensazione orgasmica ed è sempre associata a disfunzione del sistema nervoso centrale o periferico o all'uso di farmaci [252] (Tabella 6).

Anorgasmia

L'anorgasmia è l'incapacità di raggiungere l'orgasmo e può causare aneiaculazione. L'anorgasmia è spesso una condizione primaria e la sua causa è di solito psicologica.

Eiaculazione ritardata

In eiaculazione ritardata, è necessaria una stimolazione anormale del pene in erezione per raggiungere l'orgasmo con eiaculazione [251]. L'eiaculazione ritardata può essere considerata una forma lieve di anorgasmia. Le cause dell'eiaculazione ritardata possono essere psicologiche, organiche (per esempio lesione incompleta del midollo spinale [253] o iatrogena del nervo penieno [254]), o farmacologiche (per esempio inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), antiipertensivi o antipsicotici) [255].

Eiaculazione retrograda

L'eiaculazione retrograda è l'assenza totale o talvolta parziale di eiaculazione anterograda, a causa del passaggio dello sperma, indietro attraverso il collo vescicale fin nella vescica. I pazienti sperimentano una sensazione orgasmica normale o ridotta. Le cause dell'eiaculazione retrograda possono essere suddivise in neurogene, farmacologiche, uretrali o da incompetenza del collo vescicale (Tabella 6).

Tabella 6. Eziologia dell'aneiaculazione e dell'eiaculazione retrograda

Neurogenica	Farmacologica
Lesioni del midollo spinale	Antipertensivi, diuretici tiazidici
Lesioni della Cauda equina	α1-antagonisti
Sclerosi multipla	Antipsicotici e antidepressivi
Neuropatia autonomica (diabete mellito)	Alcool
Linfadenectomia retroperitoneale	Antiandrogeni

Simpatectomia o chirurgia aorto-iliaca	Ganglioplegici
Chirurgia prostatica, colon-rettale o anale	**Endocrine**
Morbo di Parkinson	Ipotiroidismo
Diabete Mellito	Ipogonadismo
Psicologica/comportamentale	Iperprolattinemia
Uretrali	**Incompetenza del collo vescicale**
Ureterocele ectopico	Difetti congeniti/disfunzione dell'emitrigono
Stenosi uretrale	Resezione del collo vescicale (Resezione trans-uretrale di prostata)
Valvola uretrale o iperplasia del veromontanum	Prostatectomia
Deficit congenito di dopamina β-idrossilasi	

Eiaculazione astenica

L'eiaculazione astenica è caratterizzata da una fase propulsiva alterata, con una fase di emissione normale [255]. La sensazione orgasmica è ridotta e mancano le contrazioni tipicamente ritmiche associate all'eiaculazione. L'eiaculazione astenica di solito non influisce sulla qualità dello sperma.

Eiaculazione precoce

L'International Society for Sexual Medicine (ISSM) ha adottato la prima definizione evidence-based di eiaculazione precoce permanente (PE): "L'eiaculazione precoce è una disfunzione sessuale maschile caratterizzata da un'eiaculazione che si verifica sempre o quasi sempre prima o entro un minuto dalla penetrazione vaginale; l'incapacità di ritardare l'eiaculazione in tutte o quasi tutte le penetrazioni vaginali; conseguenze negative a livello personale, quali disagio, fastidio, frustrazione e tendenza all'evitamento dei rapporti sessuali". L'eiaculazione precoce può essere strettamente organica (ad es. Legata alla prostatite) o psicogena, associata al partner o non-selettiva e può essere associata a disfunzione erettile. Non compromette la fertilità, a condizione che si verifichi un'eiaculazione intravaginale.

5.11.2 – Valutazioni diagnostiche

La gestione diagnostica include le seguenti procedure raccomandate.

Storia clinica

Il paziente deve essere attentamente controllato per il diabete, la neuropatia, il trauma, l'infezione urogenitale, precedenti interventi chirurgici e i farmaci. Particolare attenzione deve essere rivolta alle caratteristiche della minzione e della eiaculazione (presenza di emissione notturna, capacità eiaculatoria in determinate circostanze e disordine primario o acquisito), nonché agli aspetti psicosessuali.

Esame fisico

Bisogna eseguire un attento esame dei genitali e del retto, compresa la valutazione della prostata, il riflesso bulbocavernoso e il tono dello sfintere anale.

Analisi delle urine post-eiaculatorie

L'analisi dell' urina post-eiaculatoria centrifugata può essere utilizzata per determinare se esiste eiaculazione retrograda totale o parziale.

Esame microbiologico

Bisogna raccogliere e mettere in coltura l'urina del mitto iniziale, del mitto intermedio, la secrezione prostatica e/o l'urina dopo massaggio prostatico per valutare la presenza di infezione prostatica.

In caso di aumento dei leucociti nello sperma, vengono anche suggeriti i test con marker biochimici di infezione o la spermiocoltura [257].

Esami diagnostici facoltativi

Questo processo diagnostico può includere:

- test neurofisiologici (riflesso bulbocavernoso evocato e potenziali somatosensoriali evocati del nervo dorsale);
- test per la neuropatia autonomica;
- valutazione psicosessuale;
- videocistometria;
- cistoscopia;
- ecografia transrettale;
- uroflussimetria;
- stimolazione vibratoria del pene.

5.11.3 – Gestione della malattia

L'infertilità causata da disturbi dell'eiaculazione è raramente trattata sulla base dell'eziologia. Il trattamento di solito comporta il recupero degli spermatozoi per l'uso nelle tecniche di riproduzione assistita (ART). I seguenti aspetti devono essere considerati nella scelta del trattamento:

- età del paziente e del suo partner;
- problemi psicologici del paziente e del suo partner;
- disponibilità e accettazione da parte delle coppie delle diverse procedure di fertilità;
- patologie associate;
- consulenza psicosessuale.

Trattamento eziologico

Quando possibile, qualsiasi trattamento farmacologico che interferisca con l'eiaculazione deve essere interrotto. Nell'eiaculazione dolorosa, la tamsulosina può essere somministrata durante il trattamento con antidepressivi [258]. Quando sono presenti infezioni urogenitali, il trattamento deve essere somministrato (i.e., in caso di eiaculazione dolorosa) [257]. La dapoxetina è un SSRI che è stato introdotto per la terapia del PE [259], poiché sembra che l'EP sia correlata ai livelli di serotonina. La psicoterapia di solito non è molto efficace.

Trattamento sintomatico

Eiaculazione precoce

L'eiaculazione precoce può essere trattata con l'SSRI dapoxetina o con agenti anestetici topici per aumentare il tempo di latenza eiaculatoria intravaginale, o con la terapia comportamentale e/o la psicoterapia.

Eiaculazione retrograda

In assenza di lesioni del midollo spinale, anomalie anatomiche dell'uretra o agenti farmacologici, deve essere usato un trattamento farmacologico per indurre l'eiaculazione anterograda (Tabella 7). In alternativa, il paziente può essere incoraggiato a eiaculare quando la sua vescica è piena per aumentare la chiusura del collo vescicale [260].

Tabella 7. Terapia farmacologica per l'eiaculazione retrograda

Farmaci	Dosaggio	Ref.
Eiaculazione retrograda		
Efedrina solfato	10-15 mg 4 volte al giorno	[261]
Pseudoefedrina	60 mg 4 volte al giorno	[262]
Midodrina	7.5-15 mg al giorno	[262]
Imipramina	25 mg 2 volte al giorno	[262]
Bromferinamina	8 mg 2 volte al giorno	[263]
Desipramina	5 mg a giorni alterni	[264]
Eiaculazione ritardata		
Midodrina	5-40 mg al giorno	[256]
Imioramina	25-75 mg al giorno	
Pseudoefedrina	60 mg – 1200 mg al giorno	
Yohimbina	20-45 mg prima del rapporto	
Ciproeptadina	4-12 mg prima del rapporto	
Amantadina	10-400 mg al giorno	
Cabergolina	0.5 mg due volte a settimana	

La raccolta dello sperma dall'urina post-orgasmica per l'uso nelle tecniche di PMA è raccomandata se:

- il trattamento farmacologico è inefficace o non tollerato a causa di effetti collaterali;
- il paziente ha una lesione del midollo spinale;
- la terapia farmacologica che induce l'eiaculazione retrograda non può essere interrotta.

Se la preparazione dello sperma biologico non è di qualità sufficiente per l'inseminazione intrauterina, la coppia deve sottoporsi a procedure riproduttive in vitro (per esempio ICSI). In caso la terapia farmacologica non sia efficace, è possibile utilizzare tecniche di recupero dello sperma testicolare (TESE o PESA) o epididimali (MESA) per la riproduzione assistita.

Aneiaculazione

Il trattamento farmacologico per l'aneiaculazione causata da linfoadenectomia e neuropatia, o la terapia psicosessuale per l'anorgasmia non sono molto efficaci. In tutti questi casi, e negli uomini che hanno una lesione del midollo spinale, la vibrostimolazione (cioè l'applicazione di un vibratore al pene) è una terapia di prima linea. Nell'aneiaculazione, la vibrostimolazione evoca il riflesso eiaculatorio [265], il quale richiede che il segmento del midollo spinale lombo-sacrale sia intatto. Se la qualità dello sperma è scarsa o l'eiaculazione è retrograda, la coppia può entrare in un programma di fecondazione in vitro. Se la vibrostimolazione fallisse, l'elettro-eiaculazione può essere la terapia di scelta [266]. Quando l'elettro-eiaculazione fallisce o non può essere eseguita, lo sperma può essere recuperato dai dotti seminali per aspirazione dal dotto deferente [267] (vedi capitolo 5.3) o wash-out del tratto seminale [268]. È possibile utilizzare la TESE [257, 269]. L'aneiaculazione che segue l'intervento chirurgico per il cancro del testicolo o l'escissione mesorettale totale può essere prevenuta usando la linfoadenectomia monolaterale o la conservazione del nervo autonomo [269], rispettivamente.

5.11.4 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	LE
I disordini dell'eiaculazione possono essere trattati utilizzando un'ampia gamma di farmaci e stimolazioni fisiche (per es. stimolazione vibratoria), con un alto livello di efficacia	3
La farmacoterapia comprende la dapoxetina on demand (un SSRI a breve durata d'azione che è l'unico trattamento farmacologico approvato per la PE) o altri antidepressivi off-label, cioè gli SSRI giornalieri e la clomipramina, che non sono prodotti per la somministrazione on demand. In alternativa utilizzare anestetici topici (LE: 1b) o tramadolo (LE: 2a)	1a
Negli uomini con lesione del midollo spinale, la vibrostimolazione e/o l'elettro-eiaculazione sono metodi efficaci di recupero dello sperma	2

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Offrire trattamenti specifici per i disturbi dell'eiaculazione prima di eseguire le tecniche di raccolta dello sperma e di riproduzione assistita (ART). L'eiaculazione precoce può essere trattata utilizzando dapoxetina (inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina a breve durata d'azione) e/o anestetici topici.	Forte

5.12 – Crioconservazione del liquido seminale

La crioconservazione è la conservazione di materiale biologico a temperature sotto zero [per esempio, - 80 o -196 °C (il punto di ebollizione dell'azoto liquido)], in cui i processi biochimici del metabolismo cellulare sono rallentati o interrotti. A -196 °C, le reazioni biochimiche che portano alla morte cellulare vengono interrotte.

5.12.1 – Indicazioni per l'archiviazione

La conservazione dello sperma è disponibile in molte cliniche per le seguenti indicazioni:

- Prima della eventuale sterilità dovuta alla chemioterapia o alla radioterapia per cancro (onco-TESE) o per malattie non oncologiche [270]. Nei pazienti adolescenti può essere offerta la crioconservazione dello

sperma e/o il recupero chirurgico [271]. Nei maschi in età prepuberale è possibile effettuare interventi di recupero e conservazione del tessuto testicolare, ma sono attualmente sperimentali [272];

- Prima di un intervento che potrebbe interferire con la fertilità (es. chirurgia del collo vescicale in un uomo giovane o rimozione di un testicolo in un uomo con neoplasia testicolare, o prima di vasectomia o chirurgia transgender);
- Per gli uomini con progressiva diminuzione della qualità dello sperma causata da malattie associate a conseguente azoospermia (es. macroadenoma pituitario, craniofaringioma, sindrome della sella vuota, nefropatia cronica, diabete mellito incontrollato e sclerosi multipla);
- Per gli uomini con paraplegia quando lo sperma è stato ottenuto mediante elettroeiaculazione o attraverso stimolazione vibratoria del pene;
- Per gli uomini con aneiaculazione psicogena, dopo che gli spermatozoi sono stati ottenuti con elettroeiaculazione o una procedura di recupero dello sperma;
- Dopo che il trattamento con gonadotropina ha indotto la spermatogenesi negli uomini con ipogonadismo ipogonadotropo;
- Per gli uomini con NOA, la possibilità di trovare spermatozoi usando la microTESE è ~ 50%. La crioconservazione può essere utilizzata con gli spermatozoi raccolti attraverso la TESE, evitando procedure ripetute di recupero dello sperma e l'iperstimolazione non necessaria della compagna:
- in qualsiasi situazione in cui lo sperma è stato ottenuto mediante una procedura di recupero dello sperma (per esempio, dopo il fallimento dell'intervento di inversione della vasectomia, o in alcuni casi di ostruzione epididimale non suscettibile di intervento chirurgico);
- Per la conservazione dello sperma del donatore, poiché la crioconservazione riduce il rischio di trasmissione di infezione da donatori di sperma. Secondo le direttive europee 2004/23 EC e 2006/17 EC, gli spermatozoi freschi possono essere donate solo ai partner.

5.12.2 – Precauzioni e tecniche

Processo di congelamento e scongelamento

Le tecniche di crioconservazione attualmente utilizzate non sono ancora ottimali in quanto durante la crioconservazione e la prolungata conservazione si verifica danno cellulare. La maggior parte dei danni si verifica durante il congelamento e lo scongelamento. Cause principali di danni durante il congelamento sono la formazione di cristalli di ghiaccio e la disidratazione cellulare, che distruggono la parete cellulare e organelli intracellulari. La morfologia dello sperma, la motilità e la vitalità diminuiscono significativamente dopo lo scongelamento, la crioconservazione aumenta il danno arrecato al DNA spermatico [273-276]. Ulteriori danni possono essere causati dalla contaminazione dei campioni con microrganismi e con alti livelli di radicali superossido [277, 278]. Per ridurre la formazione di cristalli di ghiaccio, prima del congelamento viene aggiunta una soluzione specifica per la crioconservazione. In commercio ci sono varie soluzioni per la crioconservazione, la maggior parte delle quali contengono proporzioni variabili di glicerolo e albumina. Dopo il congelamento, i campioni sono immersi in azoto liquido.

Sono state sviluppate diverse tecniche per cercare di ridurre i danni causati dal congelamento e dallo scongelamento, tra cui:

- metodo di congelamento a una fase [279, 280]: il campione viene tenuto nella fase di vapore per dieci minuti prima di essere immerso in azoto liquido;
- metodo lento o multi-step [281]: il campione viene gradualmente raffreddato nella fase vapore per circa 40 minuti. Successivamente viene usata una macchina per il congelamento automatico programmabile, che è pre-impostata per raffreddarsi ad una velocità di 1-10 °C per minuto.

Il metodo disponibile dipende dalle risorse del laboratorio. Qualunque sia la tecnica di congelamento, questa dovrebbe essere testata usando lo sperma di un donatore e l'analisi qualitativa del liquido seminale post-scongelamento dovrebbe essere regolarmente sottoposto a un programma di controllo della qualità. La probabilità di sopravvivenza dello sperma diminuisce con il processo di congelamento e di scongelamento ripetuti. Non è noto il tempo massimo di conservazione vitale per lo sperma umano.

Crioconservazione di un piccolo numero di spermatozoi

La crioconservazione standard in cannucce è un modo efficiente per conservare un gran numero di spermatozoi (per es. per un programma di inseminazione di donatori). Tuttavia, con la micro-TESE si possono ottenere pochi spermatozoi, la scelta è o quella di congelare il tessuto testicolare e recuperare gli spermatozoi dopo aver scongelato il tessuto, o congelare un piccolo numero di spermatozoi. Se lo sperma è congelato in cannucce, può essere difficile trovare uno spermatozoo dopo lo scongelamento. Invece, lo sperma dovrebbe essere congelato in un pellet [282] o in un contenitore [283].

Test per le infezioni e prevenzione della cross-contaminazione

Lo stoccaggio dello sperma in cannucce viene ampiamente utilizzato. Un gran numero di cannucce sono immagazzinate in contenitori, che vengono immersi in una pozza di azoto liquido. La contaminazione microbica del pool di azoto liquido determina la conseguente contaminazione delle pareti esterne di tutte le cannucce [284]. La protezione più diffusa è data dall'utilizzo della cosiddetta "cannuccia chiusa ad alta sicurezza". Secondo le direttive europee 2004/23 e 2006/17, i campioni dovrebbero essere testati per l'epatite B e C e il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). In caso di donazione non-partner, i campioni vengono anche testati per la C. trachomatis (con Nucleic Acid Testing [NAT]) e la sifilide, così come per la genetica, cioè cariotipo e disordini genetici più diffusi nella popolazione a cui il donatore non-partner appartiene. Fino a quando i risultati del test non sono noti, i campioni devono essere conservati in un singolo recipiente di quarantena (stoccaggio separato). Se si usano cannucce aperte (ad es. per scopi di vetrificazione) alcuni laboratori usano la protezione aggiuntiva del doppio avvolgimento delle cannucce prima del congelamento, sebbene questo sia più costoso. Alcuni centri eseguono il test sul citomegalovirus e conservano separatamente i campioni negativi e positivi. Notevoli problemi etici riguardano la conservazione dei campioni prima della chemioterapia antitumorale negli uomini che sono positivi ai virus dell'epatite o all'HIV. Poche cliniche dispongono di strutture di stoccaggio separate per campioni positivi all'HIV. Tuttavia, il successo del trattamento antiretrovirale sta aumentando il numero di uomini sieropositivi che potrebbero voler conservare lo sperma. C'è anche preoccupazione per la trasmissione dell'HIV ai bambini concepita usando lo sperma HIV-positivo, perché le tecniche di lavaggio dello sperma falliscono nel ~ 5% dei casi.

Precauzioni per evitare la perdita di materiali immagazzinati

Qualsiasi laboratorio che conserva a lungo termine materiali biologici umani deve disporre di procedure che proteggano dalla perdita accidentale di materiale causata dall'avaria dei contenitori di stoccaggio. Questo è

particolarmente importante per lo sperma conservato prima che il paziente diventi sterile a causa della chemioterapia, perché questi potrebbero non essere in grado di ottenere ulteriore sperma.

Campioni orfani

In caso di neoplasia e in altre situazioni, potrebbero passare diversi anni prima che i campioni conservati siano necessari. Inevitabilmente, durante questo periodo, i proprietari di alcuni campioni potrebbero scomparire o morire, lasciando dietro di sé campioni orfani per i quali il proprietario non è più contattabile. Gli obblighi del laboratorio e la proprietà legale di questi campioni possono creare notevoli problemi.

5.12.3 – Aspetti biologici

La crioconservazione provoca il deterioramento della qualità dello sperma. Dopo che il campione è stato scongelato, la motilità [285] e la morfologia [286, 287] risultano peggiorate, ed è presente anche un danno acrosomiale, mitocondriale e della coda dello spermatozoo [262]. Il congelamento degli spermatozoi diminuisce la motilità del 31%, l'attività mitocondriale del 36% e causa alterazioni morfologiche nel 37% degli spermatozoi [280]. La motilità è correlata maggiormente con la capacità di IVF del campione scongelato. Un ulteriore miglioramento può essere ottenuto selezionando la sottopopolazione dello sperma con la migliore motilità e integrità del DNA e congelando questi spermatozoi nel plasma seminale [282].

5.12.4 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	LE
Lo scopo della crioconservazione dello sperma è quello di consentire future procedure di PMA	1b
Le tecniche di crioconservazione non sono ottimali e sono necessari futuri sforzi per migliorare i risultati della conservazione dello sperma	3

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Bisogna offrire la crioconservazione dello sperma a tutti gli uomini che sono candidati a chemioterapia, radiazioni o interventi chirurgici che potrebbero interferire con la spermatogenesi o causare disordini eiaculatori	Forte
Bisogna offrire contestualmente la crioconservazione dello sperma nel momento in cui vengono eseguite biopsie testicolari per la diagnosi di fertilità	Forte
Se la crioconservazione non è disponibile in loco, bisogna informare i pazienti circa la possibilità di recarsi presso un'unità di crioconservazione prima dell'inizio della terapia	Forte
Bisogna prendere precauzioni per impedire la trasmissione di infezioni virali, trasmesse per via sessuale o di qualsiasi altra natura mediante materiali congelati dal donatore al ricevente e per prevenire la contaminazione dei campioni conservati. Queste precauzioni includono gli esami al paziente, l'uso di test rapidi e la quarantena dei campioni fino a quando i risultati dei test non sono noti. Non si devono conservare campioni di uomini positivi per i virus dell'epatite o dell'HIV nello stesso contenitore di campioni di uomini che sono risultati privi di infezione.	Forte

BIBLIOGRAFIA

1. Dohle, G.R., et al. EAU Guidelines on Male Infertility. Eur Urol, 2005. 48: 703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005562

2. Jungwirth, A., et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 *update.Eur* Urol, 2012. 62: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591628

3. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

4. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

5. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

6. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

7. Bruins M., et al. What is the effectiveness and harm of medical and/or nutritional therapy on the pregnancy rate in couples with idiopathic male infertility? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2016.
http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.asp?src=trip&ID=CRD42016032976

8. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en/

9. Greenhall, E., et al. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril, 1990. 54: 978.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2245856

10. Andrology, In: Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). Male reproductive health anddysfunction, in Male reproductive health and dysfunction. 2010, Springer Verlag: Berlin.

11. Snick, H.K., et al. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod, 1997. 12: 1582.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262301

12. Rowe, T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med, 2006. 51: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674009

13. Lotti, F., et al. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. Human Reprod Update, 2015. 21: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038770

14. WHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/

15. Hauser, R., et al. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. Fertil Steril, 1995. 63: 631.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851598

16. Martin-du-Pan, R.C., et al. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? Hum Reprod, 1995. 10: 1940.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8567817

17. Abdel-Meguid, T.A. Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. J Urol, 2012. 187: 222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100001

18. Colpi, G.M., et al. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. Minerva Urol Nefrol, 2005. 57: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951734

19. Kim, E.D., et al. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. J Urol, 1997. 157: 144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976237

20. Bernie, A.M., et al. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2015. 104: 1099.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26263080

21. Deruyver, Y., et al. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in nonobstructive azoospermia: a systematic review. Andrology, 2014. 2: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193894

22. Marconi, M., et al. Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the besttechnique for testicular sperm retrieval in “low-chance” nonobstructive azoospermia. Eur Urol, 2012. 62: 713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521095

23. Schlegel, P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod, 1999. 14: 131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10374109

24. Schwarzer, J.U., et al. No relationship between biopsy sites near the main testicular vessels or rete testis and successful sperm retrieval using conventional or microdissection biopsies in 220 nonobstructive azoospermic men. Asian J Androl, 2013. 15: 795.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24013619

25. Ben-Yosef, D., et al. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod, 1999. 14: 1794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402392

26. Borges, E., Jr., et al. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. Sao Paulo Med J, 2002. 120: 122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436160

27. Ghanem, M., et al. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. Int J Androl, 2005. 28: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679616

28. Gil Salom, M. [Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility]. Arch Esp Urol, 2004. 57: 1035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15624403

29. Schwarzer, J.U., et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmatic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. Urol Int, 2003. 70: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592040

30. Colpi, G.M., et al. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? Hum Reprod, 1997. 12: 2186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402280

31. Vernaeve, V., et al. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. Fertil Steril, 2003. 79: 529.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620435

32. Vloeberghs, V., et al. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? Hum Reprod, 2015. 30: 1790.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082482

33. Belva, F., et al. Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. Hum Reprod, 2011. 26: 1752.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511713

34. Carrell, D.T. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. J Androl, 2008. 29: 124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881765

35. Johnson, M.D. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril, 1998. 70: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757865

36. Clementini, E., et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. Hum Reprod, 2005. 20: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567875

37. Vincent, M.C., et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. J Androl, 2002. 23: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780918

38. Dul, E.C., et al. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. Hum Reprod, 2012. 27: 36.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22081244

39. Davila Garza, S.A., et al. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013. 25: 229.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587797

40. Wang, C., et al. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 1975. 4: 399.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1157343

41. Staessen, C., et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. Hum Reprod Update, 2003. 9: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926526

42. Chevret, E., et al. Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. Hum Genet, 1996. 97: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8566948

43. Martini, E., et al. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. Hum Reprod, 1996. 11: 1638.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921108

44. Cozzi, J., et al. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. Hum Genet, 1994. 93: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270252

45. Estop, A.M., et al. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. Hum Reprod, 1998. 13: 124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512242

46. Foresta, C., et al. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435442

47. Guttenbach, M., et al. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. Hum Genet, 1997. 99: 474.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099836

48. Aksglaede, L., et al. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. Eur J
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504510

49. Groth, K.A., et al. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23118429

50. Gies, I., et al. Spermatogonial stem cell preservation in boys with Klinefelter syndrome: to bank or not to bank, that's the question. Fertil Steril, 2012. 98: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608314

51. Franik, S., et al. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. Hum Reprod, 2016. 31: 1952.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27412247

52. Nguyen, M.H., et al. Balanced complex chromosome rearrangement in male infertility: case report and literature review. Andrologia, 2015. 47: 178.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612408

53. Siffroi, J.P., et al. Assisted reproductive technology and complex chromosomal rearrangements: the limits of ICSI. Mol Hum Reprod, 1997. 3: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395262

54. Gianaroli, L., et al. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. Hum Reprod, 2005. 20: 2140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845594

55. Pang, M.G., et al. The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. Hum Reprod, 2005. 20: 1688.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734753

56. Tempest, H.G., et al. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009. 21: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424064

57. Baccetti, B., et al. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. Hum Reprod, 2005. 20: 2295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878922

58. Miyagawa, Y., et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. J Urol, 2005. 173: 2072.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879837

59. Ferlin, A., et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 65: 606.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054461

60. Gottlieb, B., et al. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. Reprod Biomed Online, 2005. 10: 42.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705293

61. Rajender, S., et al. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. Asian J Androl, 2007. 9: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586

62. Tincello, D.G., et al. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. Mol Hum Reprod, 1997. 3: 941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433918

63. Giwercman, A., et al. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85: 2253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852459

64. Wang, P.J. X chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction. Trends Endocrinol Metab, 2004. 15: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036254

65. Nuti, F., et al. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. Reprod Biomed Online, 2008. 16: 504.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413059

66. Stouffs, K., et al. Male infertility and the involvement of the X chromosome. Hum Reprod Update, 2009. 15: 623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515807

67. Krausz, C., et al. High resolution X chromosome-specific array-CGH detects new CNVs in infertile males. PLoS One, 2012. 7: e44887.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056185

68. Tuttelmann, F., et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cellonly syndrome. PLoS One, 2011. 6: e19426.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559371

69. Vogt, P.H., et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet, 1996. 5: 933.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817327

70. Krausz, C., et al. Spermatogenic failure and the Y chromosome. Hum Genet, 2017. 136: 637.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720375

71. Skaletsky, H., et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature, 2003. 423: 825.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815422

72. Tyler-Smith, C., et al. The will-o'-the-wisp of genetics--hunting for the azoospermia factor gene. N Engl J Med, 2009. 360: 925.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246366

73. Krausz, C., et al. The Y chromosome and male fertility and infertility. Int J Androl, 2003. 26: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641824

74. Krausz, C., et al. Y chromosome and male infertility: update, 2006. Front Biosci, 2006. 11: 3049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720375

75. Krausz, C., et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology, 2014. 2: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357628

76. Stuppia, L., et al. A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. Hum Genet, 1998. 102: 566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654206

77. Le Bourhis, C., et al. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. Mol Hum Reprod, 2000. 6: 688.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908277

78. Siffroi, J.P., et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. Hum Reprod, 2000. 15: 2559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098026

79. Patsalis, P.C., et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. Lancet, 2002. 360: 1222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401251

80. Repping, S., et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. Nat Genet, 2003. 35: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528305

81. Giachini, C., et al. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. Hum Genet, 2008. 124: 399.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18807255

82. Navarro-Costa, P., et al. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. Hum Reprod Update, 2010. 16: 525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304777

83. Stouffs, K., et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and metaanalysis. Hum Reprod Update, 2011. 17: 197.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959348

84. Nathanson, K.L., et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. Am J Hum Genet, 2005. 77: 1034.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380914

85. Pavlovich, C.P., et al. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril, 1997. 67: 133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8986698

86. Zhang, F., et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. J Med Genet, 2007. 44: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17412880

87. Donat, R., et al. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. Br J Urol, 1997. 79: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043501

88. Chillon, M., et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med, 1995. 332: 1475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7739684

89. De Braekeleer, M., et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. Mol Hum Reprod, 1996. 2: 669.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9239681

90. Krausz, C., et al. Genetic risk factors in male infertility. Arch Androl, 2007. 53: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612870

91. Augarten, A., et al. Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. Lancet, 1994. 344: 1473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968122

92. Drake, M.J., et al. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. Br J Urol, 1996. 77: 756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689131

93. Tuttelmann, F., et al. Gene polymorphisms and male infertility--a meta-analysis and literature review. Reprod Biomed Online, 2007. 15: 643.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18062861

94. Davies, M.J., et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med, 2012. 366: 1803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22559061

95. Van Steirteghem, A., et al. Follow-up of children born after ICSI. Hum Reprod Update, 2002. 8: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099626

96. Krausz, C., et al. Genetics of male infertility: from research to clinic. Reproduction, 2015. 150: R159.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447148

97. Zini, A., et al. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. J Androl, 2009. 30: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059901

98. Hendry, W., Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility, in Hargreave TB (ed). Male Infertility. 1997, Springer Verlag: Berlin.
https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4471-1029-3_17#page-1

99. Hendry, W.F., et al. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. Br J Urol, 1983. 55: 785.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6652453

100. Jequier, A.M. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. Clin Reprod Fertil, 1985. 3: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3978535

101. Oates, R.D., et al. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl, 1994. 15: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8188533

102. Pierik, F.H., et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83: 3110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745412

103. Handelsman, D.J., et al. Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. N Engl J Med, 1984. 310: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6689737

104. Schoysman, R. Vaso-epididymostomy--a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. Acta Eur Fertil, 1990. 21: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2132475

105. Silber, S.J., et al. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. J Androl, 2004. 25: 845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477352

106. Jarvi, K., et al. Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. J Urol, 1998. 160: 1410.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751365

107. Matthews, G.J., et al. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. J Urol, 1995. 154: 2070.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500460

108. Borovikov, A., Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). Surgery of Male Infertility. 1995, WB Saunders: Philadelphia.

109. Shin, D., et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. Ann Surg, 2005. 241: 553.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798455

110. Schlegel, P.N., et al. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol, 1996. 155: 1644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627844

111. Elder, J.S., et al. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. J Urol, 1984. 132: 768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6471229

112. Schuhrke, T.D., et al. Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). J Urol, 1978. 119: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814

113. Surya, B.V., et al. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. Br J Urol, 1988. 62: 491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3208033

114. Schroeder-Printzen, I., et al. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. Hum Reprod, 2000. 15: 1364.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831570

115. Kuligowska, E., et al. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. Radiology, 1992. 185: 353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1410338

116. Colpi, G.M., et al. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. Acta Eur Fertil, 1987. 18: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3125711

117. Silber, S.J., et al. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. Fertil Steril, 1988. 50: 525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410105

118. Esteves, S.C., et al. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. Int Braz J Urol, 2011. 37: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099268

119. Schroeder-Printzen, I., et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. Hum Reprod, 2000. 15: 2531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098022

120. Van Peperstraten, A., et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD002807.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855991

121. Peng, J., et al. Pregnancy and live birth rates after microsurgical vasoepididymostomy for azoospermic patients with epididymal obstruction. Hum Reprod, 2017. 32: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24218402

122. Kolettis, P.N., et al. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol, 1997. 158: 467.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224325

123. Ruiz-Romero, J., et al. A new device for microsurgical sperm aspiration. Andrologia, 1994. 26: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042769

124. Fisch, H., et al. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. World J Urol, 2006. 24: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077974

125. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/

126. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. Fertil Steril, 1992. 57: 1289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601152

127. Agarwal, A., et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 2007. 70: 532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905111

128. Zini, A., et al. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? Fertil Steril, 2011. 96: 1283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035729

129. Baazeem, A., et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. Eur Urol, 2011. 60: 796.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733620

130. Esteves, S.C., et al. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: Systematic review and meta-analysis. Asian J Androl, 2016. 18: 246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26680033

131. Yamamoto, M., et al. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. J Urol, 1996. 155: 1636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627841

132. Kroese, A.C., et al. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD000479.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076888

133. Kirby, E.W., et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2016. 106: 1338.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526630

134. Ding, H., et al. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int, 2012. 110: 1536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642226

135. Tauber, R., et al. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. J Urol, 1994. 151: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8283530

136. Sigmund, G., et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. Radiology, 1987. 164: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588899

137. Lenk, S., et al. Comparison of different methods of treating varicocele. J Androl, 1994. 15 Suppl: 34S.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721674

138. Seyferth, W., et al. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. Radiology, 1981. 139: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7220877

139. Ivanissevich, O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. J Int Coll Surg, 1960. 34: 742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13718224

140. Palomo, A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. J Urol, 1949. 61: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18114752

141. Goldstein, M., et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol, 1992. 148: 1808.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433614

142. Jungwirth, A., et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. Andrologia, 2001. 33: 71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350369

143. Miersch, W.D., et al. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. Br J Urol, 1995. 76: 636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535687

144. Tan, S.M., et al. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br J Urol, 1995. 75: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788264

145. Bianco, S.D., et al. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol, 2009. 5: 569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707180

146. Krausz, C. Genetic aspects of male infertility. Eur Urol Rev, 2009. 3.
http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-48461-5_1

147. Dwyer, A.A., et al. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015. 29: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617175

148. Rastrelli, G., et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. Andrology, 2014. 2: 794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271205

149. Schopohl, J., et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. Fertil Steril, 1991. 56: 1143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1743335

150. Andersson, A.M., et al. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: 3161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240588

151. Lanfranco, F., et al. Klinefelter's syndrome. Lancet, 2004. 364: 273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106

152. Manning, M., et al. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. Lancet, 1998. 352: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9800753

153. Finkelstein, J., Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd edition, in Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 1998, Springer Verlag: Berlin. p. 187.

154. Dohle, G., et al., Guidelines on Male Hypogonadism, in In: EAU Guidelines, edn. presented on the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012. 2012.

155. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics, 1993. 92: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100060

156. Skakkebaek, N.E., et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod, 2001. 16: 972.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331648

157. Gracia, J., et al. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. Br J Urol, 1995. 75: 697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613821

158. Hadziselimovic, F., et al. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. Horm Res, 2007. 68: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17356291

159. Kolon, T.F., et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. J Urol, 2014. 192 (2): 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857650

160. Tekgül, S., et al. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. EAU Guidelines edn. presented at the 31st EAU Annual Congress, London 2017.
https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/

161. Yavetz, H., et al. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. Andrologia, 1992. 24: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356318

162. Wilkerson, M.L., et al. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. Horm Res, 2001. 55: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423737

163. Giwercman, A., et al. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. J Urol, 2000. 163: 1255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737515

164. Giwercman, A., et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol, 1989. 142: 998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738

165. Pettersson, A., et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med, 2007. 356: 1835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476009

166. Bloom, D.A. Two-step orchiopexy with pelviscopic clip ligation of the spermatic vessels. J Urol, 1991. 145: 1030.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1673160

167. Jones, P.F. Approaches to orchidopexy. Br J Urol, 1995. 75: 693.
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07372.x/abstract

168. Heidenreich, A. Contralateral testicular biopsy in testis cancer: current concepts and controversies. BJU Int, 2009. 104: 1346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489055

169. Pierik, F.H., et al. The advantages of standardized evaluation of male infertility. Int J Androl, 2000. 23: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114979

170. Tournaye, H., et al. Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017. 5: 554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27395770

171. Salas-Huetos, A., et al. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. Hum Reprod Update, 2017. 23: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28333357

172. Chua, M.E., et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. Andrology, 2013. 1: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970453

173. Santi, D., et al. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A metaanalysis. Endocrine Connections, 2015. 4: R46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26113521

174. Imamovic Kumalic, S., et al. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. [Review]. BioMed Research International, 2014. 426951.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24800224

175. Showell, M.G., et al. Antioxidants for male subfertility. The Cochrane database of systematic reviews, 2014. 12: CD007411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504418

176. Ross, C., et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reprod Biomed Online, 2010. 20: 711.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378409

177. WHO. Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly. 2004.
http://who.int/reproductivehealth/publications/general/RHR_04_8/en/

178. Handelsman, D.J., et al., Tradional *methods.In*: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). Andrology for the Clinician, in Andrology for the Clinician. 2006, Springer Verlag: Berlin.

179. Matthiesson, K.L., et al. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? Hum Reprod Update, 2006. 12: 463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597629

180. Kogan, P., et al. Male contraception: History and development. Urologic Clinics of North America, 2014. 41 (1): 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286773

181. Handelsman, D., et al., Hormonal male contraception. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). Andrology for the Clinician, in Andrology for the Clinician. 2006, Springer Verlag: Berlin.

182. Holden, C.A., et al. Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: Men in Australia, Telephone Survey (MATeS). Hum Reprod, 2005. 20: 3429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172145

183. Cook, L.A., et al. Scalpel versus no-scalpel incision for vasectomy [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014. 3: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683021

184. Li, S.Q., et al. The no-scalpel vasectomy. J Urol, 1991. 145: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988727

185. Barone, M.A., et al. Effectiveness of vasectomy using cautery. BMC Urol, 2004. 4: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260885

186. Rubio C, et al. Improvement of clinical outcome in severe male factor infertility with embryo selection based on array-CGH: A randomized controlled trial. Fertility and sterility, 2014. 102: e24.
http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)00718-3/abstract

187. Sharlip, I.D., et al. Vasectomy: AUA guideline. J Urol, 2012. 188: 2482.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098786

188. Bernal-Delgado, E., et al. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. Fertil Steril, 1998. 70: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696205

189. Schwingl, P.J., et al. Safety and effectiveness of vasectomy. Fertil Steril, 2000. 73: 923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721203

190. Christiansen, C.G., et al. Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. J Androl, 2003. 24: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721203

191. Nirapathpongporn, A., et al. No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. Lancet, 1990. 335: 894.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969992

192. Verhulst, A.P., et al. Paternity after bilateral vasectomy. BJU Int, 1999. 83: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233494

193. Korthorst, R.A., et al. Clearance after vasectomy with a single semen sample containing < than 100000 immotile sperm/mL: analysis of 1073 patients. BJU Int, 2010. 105: 1572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002679

194. Sokal, D., et al. A comparison of vas occlusion techniques: cautery more effective than ligation and excision with fascial interposition. BMC Urol, 2004. 4: 12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509302

195. Sokal, D., et al. Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial [ISRCTN77781689]. BMC Med, 2004. 2: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056388

196. Schroeder-Printzen, I., et al. Vasovasostomy. Urol Int, 2003. 70: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592037

197. Belker, A.M., et al. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. J Urol, 1991. 145: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997700

198. Chan, P.T., et al. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. BJU Int, 2005. 96: 598.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104917

199. Cook, L.A., et al. Vasectomy techniques for male sterilization: systematic Cochrane review of randomized controlled trials and controlled clinical trials. Hum Reprod, 2004. 19: 2431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496598

200. Heidenreich, A., et al. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/ testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A costbenefit analysis. Eur Urol, 2000. 37: 609.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765102

201. Purvis, K., et al. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. Int J Androl, 1993. 16: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468091

202. Weidner, W., et al. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. Hum Reprod Update, 1999. 5: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582781

203. Liversedge, N.H., et al. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. Hum Reprod, 1996. 11: 1227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671429

204. Taylor-Robinson, D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. Hum Reprod, 1997. 12: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433967

205. Weidner, W., et al. Ureaplasmal infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. Urol Int, 1985. 40: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3883615

206. Taylor-Robinson, D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. Clin Infect Dis, 1996. 23: 671.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909826

207. Aitken, R.J., et al. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? Hum Reprod, 1995. 10: 1736.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8582971

208. Trum, J.W., et al. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. Fertil Steril, 1998. 70: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696227

209. Krieger, J.N., et al. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. J Androl, 1996. 17: 310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792222

210. Weidner, W., et al. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. Arch Androl, 1991. 26: 173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872650

211. Condorelli, R.A., et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488229

212. Wolff, H. The biologic significance of white blood cells in semen. Fertil Steril, 1995. 63: 1143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7750580

213. Wolff, H., et al. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. J Androl, 1991. 12: 331.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1765569

214. Dousset, B., et al. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. Hum Reprod, 1997. 12: 1476.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262280

215. Huleihel, M., et al. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. Fertil Steril, 1996. 66: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8752625

216. Shimonovitz, S., et al. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. Hum Reprod, 1994. 9: 653.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8046017

217. Zalata, A., et al. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. Hum Reprod, 1995. 10: 3161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8822435

218. Alexander, R.B., et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 1998. 52: 744.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801092

219. Comhaire, F., et al. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. Int J Androl, 1980. 3: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7409893

220. Depuydt, C.E., et al. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. J Androl, 1996. 17: 699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016401

221. Schaeffer, A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med, 2006. 355: 1690.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050893

222. Wagenlehner, F.M., et al. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. Andrologia, 2008. 40: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336459

223. Weidner, W., et al. Therapy in male accessory gland infection--what is fact, what is fiction? Andrologia, 1998. 30 Suppl 1: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629448

224. Comhaire, F.H., et al. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. Int J Androl, 1986. 9: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3539821

225. Berger, R., Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). Sexually Transmitted Diseases, in Sexually Transmitted Diseases. 1984, McGraw-Hill: New York.

226. Berger, R.E., et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 1979. 121: 750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

227. Weidner, W., et al. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. Drugs, 1987. 34 Suppl 1: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/379366

228. National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). Sex Transm Infect, 1999. 75 Suppl 1: S51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616385

229. Weidner, W., et al., Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds) Encyclopedia of Reproduction, in Encyclopedia of Reproduction. 1999, Academic Press: San Diego.

230. Robinson, A.J., et al. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. Br J Urol, 1990. 66: 642.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2265337

231. Skakkebaek, N.E. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. Histopathology, 1978. 2: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27442

232. von der Maase, H., et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. 293: 1398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026550

233. Jacobsen, R., et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. BMJ, 2000. 321: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009515

234. van Casteren, N.J., et al. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. Int J Androl, 2009. 32: 279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207616

235. Huyghe, E., et al. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol, 2003. 170: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635

236. Giwercman, A., et al. Carcinoma in situ of the undescended testis. Semin Urol, 1988. 6: 110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903524

237. Petersen, P.M., et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. J Clin Oncol, 1999. 17: 941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071288

238. Schrader, M., et al. “Onco-tese”: testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? Urology, 2003. 61: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597960

239. Eberhard, J., et al. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. Hum Reprod, 2004. 19: 1418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105386

240. Chatziparasidou, A., et al. Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. Andrologia, 2015. 47: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352353

241. Willemse, P.H., et al. Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. Acta Endocrinol (Copenh), 1983. 102: 616.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6133401

242. Nord, C., et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. Eur Urol, 2003. 44: 322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932930

243. Skinner, R., et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. Lancet Oncol, 2017. 18: e75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214419

244. Richenberg, J., et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. Eur Radiol, 2015. 25: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316054

245. Pedersen, M.R., et al. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 1079.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27007613

246. Pierik, F.H., et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? J Urol, 1999. 162: 1618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524881

247. Derogee, M., et al. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. Urology, 2001. 57: 1133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377326

248. Miller, F.N., et al. Does testicular microlithiasis matter? A review. Clin Radiol, 2002. 57: 883.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413911

249. Giwercman, A., et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. J Urol, 1991. 145: 77.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738

250. de Gouveia Brazao, C.A., et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. J Urol, 2004. 171: 158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665866

251. Buvat, J., Glossaire. [Disruptions in ejaculation] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions.], in Ejaculation and its Disruptions. 1984, SIMEP: Lyon-Villeurbanne.

252. Wang, R., et al., Ejaculatory dysfunction. In: Comhaire FH (ed). Male Infertility:Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment, in Male Infertility:Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment. 1996, Chapman Hall: London.

253. Pryor, J., Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility, in Male Infertility. 1997, Springer Verlag: Berlin.

254. Yachia, D. Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. J Androl, 1994. 15 Suppl: 63S.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721682

255. Rudkin, L., et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database Syst Rev, 2004: CD003382.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495050

256. Shin, D.H., et al. The Evaluation and Treatment of Delayed Ejaculation. Sex Med Rev, 2014. 2: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784563

257. Abdel-Hamid, I.A., et al. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. Int J Impot Res, 2001. 13: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839

258. Demyttenaere, K., et al. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. Eur Neuropsychopharmacol, 2002. 12: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126873

259. McMahon, C.G., et al. Oral agents for the treatment of premature ejaculation: review of efficacy and safety in the context of the recent International Society for Sexual Medicine criteria for lifelong premature ejaculation. J Sex Med, 2011. 8: 2707.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771283

260. Crich, J.P., et al. Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. Fertil Steril, 1978. 30: 572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/720646

261. Gilja, I., et al. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. Eur Urol, 1994. 25: 226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8200405

262. Mehta, A., et al. Management of the dry ejaculate: A systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. Fertility and Sterility, 2015. 104: 1074.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432530

263. Schill, W.B. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. Arch Androl, 1990. 25: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389987

264. Hendry, W.F. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. Br J Urol, 1998. 82: 331.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9772867

265. Brindley, G.S. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. Paraplegia, 1981. 19: 299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279433

266. Elliott, S., et al., Treatment of anejaculation. In: Colpi GM, Balerna M (eds). Treating Male Infertility: New Possibilities, in Treating Male Infertility: New Possibilities. 1994, Karger AG: Basel.

267. Waldinger, M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol, 2002. 168: 2359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918

268. Jankowicz, E., et al. [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia)]. Neurol Neurochir Pol, 2001. 35: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732267

269. Maurer, C.A., et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. Br J Surg, 2001. 88: 1501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683749

270. Tournaye, H., et al. Fertility preservation in men with cancer. Lancet, 2014. 384: 1295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283570

271. Coward, R.M., et al. Fertility Preservation in Young Men Treated for Malignancies: Options for Precancer Treatment. Sex Med Rev, 2013. 1: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784551

272. Picton, H.M., et al. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. Hum Reprod, 2015. 30: 2463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358785

273. Askari, H.A., et al. Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. Arch Androl, 1994. 33: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979804

274. Chohan, K.R., et al. Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. Andrologia, 2004. 36: 321.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458552

275. Desrosiers, P., et al. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. Fertil Steril, 2006. 85: 1744.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643911

276. Donnelly, E.T., et al. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. Fertil Steril, 2001. 76: 892.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704107

277. Agarwal, A., et al. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. BJU Int, 2005. 95: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705068

278. Smith, K.D., et al. Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. JAMA, 1973. 223: 774.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4739258

279. Grischenko, V.I., et al. Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. Cryo Letters, 2003. 24: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819827

280. Sherman, J.K., et al. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. Proc Soc Exp Biol Med, 1953. 82: 686.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13055973

281. Sawada, Y., et al. Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. Fertil Steril, 1967. 18: 775.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6073928

282. Bahadur, G., et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. Hum Reprod, 2002. 17: 3157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456617

283. Hallak, J., et al. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. J Urol, 1998. 159: 1217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507838

284. Clarke, G.N. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? Hum Reprod, 1999. 14: 2941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601075

285. O'Connell, M., et al. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. Hum Reprod, 2002. 17: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870124

286. Watson, P.F. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. Reprod Fertil Dev, 1995. 7: 871
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711221

287. Woolley, D.M., et al. Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. J Reprod Fertil, 1978. 53: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/567693

Capitolo

IPOGONADISMO MASCHILE

G.R. Dohle *(Chair)*
S. Arver
C. Bettocchi
T.H. Jones
S. Kliesch

Traduzione a cura di:

Coordinatore:
P. Verze

Hanno collaborato:
L. Boeri
P. Capogrosso

1. INTRODUZIONE

1.1 – Obiettivi

Gli androgeni svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo e nel mantenimento delle funzioni riproduttive e sessuali maschili, nella composizione corporea, nell'eritropoiesi, nella salute dei muscoli e delle ossa e nelle funzioni cognitive. Bassi livelli di androgeni circolanti durante la vita fetale possono causare disturbi nello sviluppo sessuale maschile, con conseguenti anomalie congenite dell'apparato riproduttivo maschile, come disfunzione testicolare, maldescensus testicolare e ipospadia. Più tardi nella vita, questo può comportare una ridotta fertilità maschile, disfunzioni sessuali, diminuzione della formazione muscolare e della mineralizzazione ossea, disturbi del metabolismo dei grassi e disfunzione cognitiva e può contribuire allo sviluppo di tumori testicolari. I livelli di testosterone diminuiscono leggermente come un processo di invecchiamento. I fattori di rischio per lo sviluppo dell'ipogonadismo dell'adulto sono: obesità, malattie croniche e scarsa salute generale. I pazienti ipogonadici sintomatici possono trarre beneficio dal trattamento con testosterone. Questo documento presenta le Linee Guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) sulla diagnosi e il trattamento dell'ipogonadismo maschile, con lo scopo di fornire raccomandazioni pratiche su come affrontare forme primarie e secondarie di ipogonadismo, il declino correlato all'invecchiamento del testosterone negli uomini, così come il trattamento delle carenze di testosterone.

Va sottolineato che le Linee Guida cliniche presentano le migliori prove disponibili per gli esperti. Tuttavia, seguire le raccomandazioni delle Linee Guida non porterà necessariamente al risultato migliore. Le Linee Guida non possono mai sostituire l'esperienza clinica quando si prendono decisioni terapeutiche per i singoli pazienti, ma piuttosto aiutano a focalizzare le decisioni, tenendo conto anche dei valori personali e delle preferenze/circostanze individuali dei pazienti. Le Linee Guida non sono obbligatorie e non pretendono di essere uno standard legale di cura.

1.2 – Storia delle pubblicazioni

Queste Linee Guida sono una serie di revisioni della prima edizione delle Linee Guida EAU sull'ipogonadismo maschile pubblicate nel 2012 [1].

1.3 – Composizione del Panel

Il Panel EAU per l'ipogonadismo maschile è costituito da un gruppo multidisciplinare di esperti composto da urologi specializzati in andrologia ed endocrinologi.

2. METODI

2.1 – Introduzione

In occasione dell'edizione 2018, l'Ufficio delle Linee Guida ha adottato, per tutte le 20 Linee Guida, il sistema GRADE modificato [2, 3]. Per ogni raccomandazione all'interno delle Linee Guida c'è un modulo di valutazione della forza della raccomandazione basata su una serie di elementi chiave:

- La qualità complessiva delle evidenze esistenti per la raccomandazione, la bibliografia utilizzata nel testo è classificata secondo il sistema di classificazione modificato basato sull' Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence [4]
- La grandezza dell'effetto (effetti individuali o combinati)
- La certezza dei risultati (precisione, coerenza, eterogeneità e altri dati statistici o fattori correlati allo studio)
- L'equilibrio tra risultati desiderabili e indesiderabili
- L'impatto del valore attribuito dal paziente all'intervento e della preferenza del paziente
- La certezza dei valori e delle preferenze dei pazienti

Questi elementi chiave rappresentano la base utilizzata dai vari panel per definire il grado della forza di ciascuna raccomandazione. La forza di ogni raccomandazione è rappresentata dalle parole "forte" o "debole" [5]. La forza di ciascuna raccomandazione è determinata dall'equilibrio tra le conseguenze auspicabili e indesiderabili delle alternative terapeutiche, la qualità delle prove (compresa la certezza delle stime) e la natura e variabilità dei valori e delle preferenze del paziente. I moduli di valutazione della forza saranno resi disponibili online. Informazioni aggiuntive possono essere trovate nella sezione Metodologia generale di questa stampa e online sul sito web di EAU http://www.uroweb.org/guideline/.

Le raccomandazioni fornite in queste Linee Guida si basano su una ricerca e una revisione sistematica della letteratura eseguita dai membri del panel nel 2016. Per l'aggiornamento 2018, è stata eseguita una ricerca d'ambito, che copre tutte le aree della linea guida e sono stati usati i seguenti termini di ricerca: 'ipogonadismo', 'eugonadico o ipogonadismo o ipogonadico o gonadico' e 'testosterone basso o ridotto', a partire da aprile 2016 con una data limite di luglio 2017. Sono stati interrogati i seguenti database: Embase, Medline e Cochrane Central Register of Controlled Trials, con una limitazione a recensioni o meta-analisi di studi randomizzati controllati (RCT). Sono stati identificati 542 record, valutati per rilevanza. Una strategia di ricerca dettagliata è disponibile online: ttp://www.uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/.

2.2 – Revisione

Questo documento è stato sottoposto a peer review prima della pubblicazione nel 2015.

2.3 – Direzioni future

I risultati di revisioni sistematiche in corso e nuove saranno inclusi nell'aggiornamento 2019 delle Linee Guida sull'Ipogonadismo maschile.

Le revisioni sistematiche in corso sono:

- Quali sono i rischi dei principali eventi cardiovascolari derivanti dalla terapia sostitutiva con testosterone (TRT)? [6].
- Quali sono i benefici e i danni del trattamento con testosterone per la disfunzione sessuale maschile? [7].

3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E PATOLOGIA

3.1 – Epidemiologia

Definizione: l'ipogonadismo maschile è una sindrome clinica causata da carenza di androgeni che può inficiare la funzione di diversi organi e la qualità di vita (QoL) dei soggetti [8]. Per una corretta diagnosi di ipogonadismo maschile devono essere presenti sia sintomi clinici persistenti sia l'evidenza biochimica di carenza di testosterone [9].

La carenza di androgeni aumenta lievemente con l'età anche in uomini apparentemente sani [10, 11]. In uomini di mezza età l'incidenza di ipogonadismo biochimico varia tra 2.1 - 12.8% [12]. L'incidenza di ridotto testosterone e sintomi di ipogonadismo in uomini tra 40-79 anni varia tra 2.1 – 5.7% [11, 12]. La prevalenza dell'ipogonadismo è maggiore in uomini anziani, in quelli affetti da obesità e con maggiori comorbidità legate alla salute e in uomini con ridotto stato di salute globale.

3.1.1 – Ruolo del testosterone nella salute riproduttiva maschile

Gli androgeni, prodotti dai testicoli e dai surreni, hanno un ruolo fondamentale nella funzione riproduttiva e sessuale maschile. Sono fondamentali per lo sviluppo degli organi riproduttivi maschili, come i testicoli, gli epididimi, i vasi deferenti, le vescicole seminali, la prostata e il pene. Inoltre sono necessari per lo sviluppo puberale, per la fertilità maschile, la funzione sessuale, lo sviluppo muscolare, la composizione corporea, la mineralizzazione delle ossa, il metabolismo dei grassi e per le funzioni cognitive [13].

3.1.2 – Fisiologia

Lo sviluppo sessuale maschile inizia tra la settima e la dodicesima settimana di gestazione. Le gonadi, inizialmente indifferenziate, diventano testicoli a livello fetale grazie all'espressione di molteplici geni, tra cui la regione determinante il sesso del cromosoma Y (complesso di geni SRY) e i geni SOX [14]. I testicoli fetali producono tre ormoni: il testosterone, il peptide insulin-like 3 (INSL3) e l'ormone anti Mülleriano (AMH). Il testosterone è necessario per il mantenimento dei dotti di Wolff, responsabili della formazione degli epididimi, dei vasi deferenti e delle vescicole seminali. Il ruolo dell'ormone anti Mülleriano è di promuovere la regressione dei dotti Mülleriani (Figura 1). Il peptide insulin-like 3, l'AMH e il testosterone regolano la discesa del testicolo nella borsa scrotale.

Grazie alla presenza del testosterone intra-testicolare, il numero di gonociti per tubulo aumenta di tre volte durante il periodo fetale [15]. Inoltre, il testosterone è necessario per lo sviluppo della prostata, del pene e dello scroto. Tuttavia, in questi organi, il testosterone è convertito nel suo metabolita più potente, 5α-dihydrotestosterone (DHT), dall'enzima 5α-reduttasi. Il testosterone e il DHT sono necessari allo sviluppo penieno poiché entrambi attivano i recettori androgenici [16].

Durante la pubertà il testosterone intra-testicolare è necessario per iniziare e in seguito mantenere la spermatogenesi e inibire l'apoptosi delle cellule germinali [17]. I tubuli seminiferi dei testicoli sono esposti a concentrazioni di testosterone 20 – 25 volte maggiori rispetto ai fisiologici livelli circolanti. La soppressione delle gonadotropine (es. in caso di abuso di assunzione di testosterone) comporta una riduzione del numero di

spermatozoi nell'eiaculato e ipospermatogenesi [18]. La completa inibizione del testosterone intra-testicolare porta all'arresto completo della meiosi fino al livello di spermatidi rotondi [19, 20].

Il testosterone non agisce direttamente sulle cellule germinali, ma tramite le cellule del Sertoli attraverso l'espressione del recettore per gli androgeni (AR) e influenzando il microambiente dei tubuli seminiferi [19]. Il testosterone può anche essere metabolizzato in estradiolo dall'enzima aromatasi che è presente nel tessuto adiposo, nella prostata, nei testicoli e nelle ossa. Anche l'estradiolo è essenziale per la mineralizzazione ossea negli uomini [21]. A livello fetale la produzione di testosterone è regolata dalla gonadotropina corionica placentare (hCG) mentre dopo la nascita è regolata dall'ormone luteinizzante (LH), prodotto dall'ipofisi. Immediatamente dopo la nascita i livelli di testosterone sierico raggiungono le concentrazioni tipiche dell'adulto per diversi mesi (mini pubertà). In seguito a questo periodo e fino alla pubertà i livelli di testosterone si mantengono bassi, prevenendo la virilizzazione maschile. La pubertà inizia con la produzione di gonadotropine stimolata dalla secrezione dell'ormone rilasciante gonadotropine (GnRH) da parte dell'ipotalamo e si caratterizza per la produzione di testosterone, l'inizio della spermatogenesi e lo sviluppo dei caratteri sessuali maschili [22].

La Figura 1 mostra lo sviluppo del sistema riproduttivo maschile.

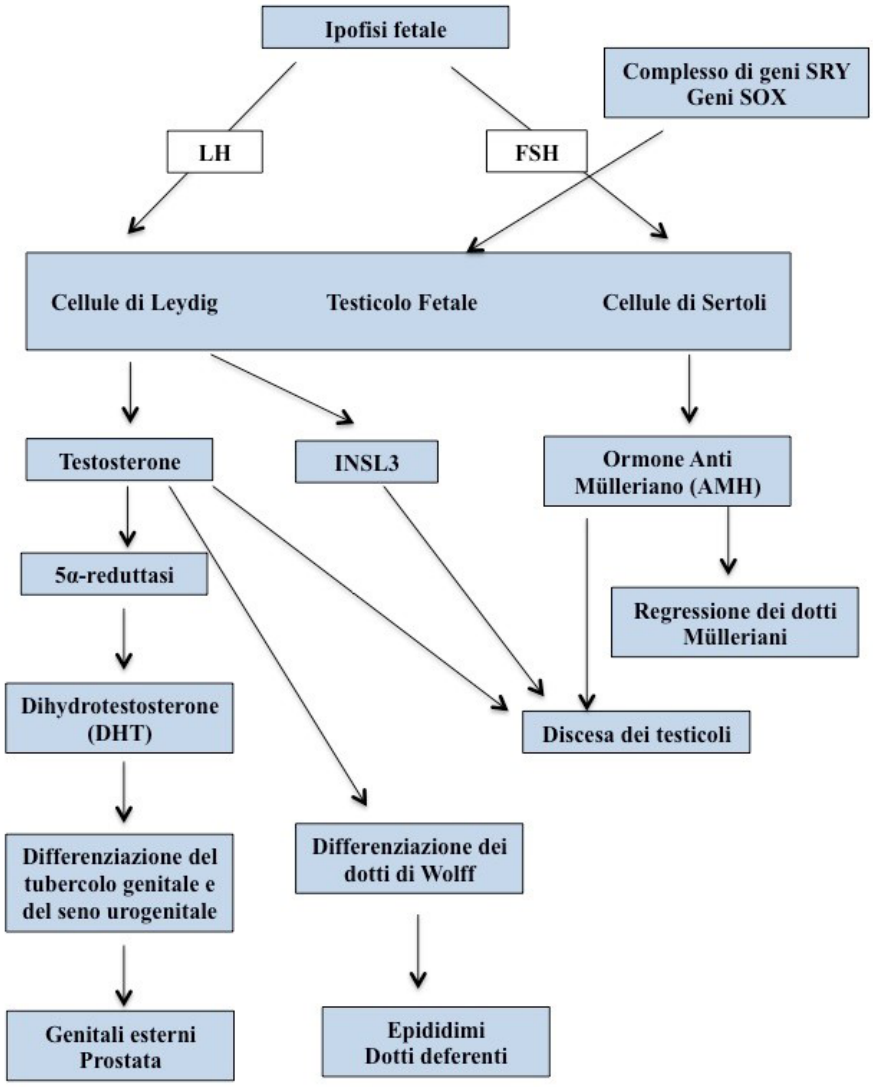
3.1.3 – Il recettore degli androgeni

Il testosterone esercita la propria azione attraverso il recettore per gli androgeni (AR) che è localizzato nel citoplasma e nel nucleo delle cellule target. Durante il periodo fetale il testosterone aumenta il numero degli ARs sia aumentando il numero di cellule che contengono il recettore, sia aumentando il numero di ARs in ogni singola cellula [16, 21]. Il gene dell'AR è localizzato sul cromosoma X (Xq 11-12): difetti o mutazioni del gene dell'AR possono comportare alterazioni nello sviluppo sessuale maschile che possono, a loro volta, condurre a femminizzazione testicolare o ridotta virilizzazione (disordini dello sviluppo sessuale (DSD)). Mutazioni meno severe del gene dell'AR possono provocare forme lievi di resistenza agli androgeni o infertilità maschile [23]. Nell'esone 1 del gene, il dominio di trans-attivazione è costituito da un tratto tri-nucleotidico (ripetizioni di citosina-adenina-guanina (CAG)) di lunghezza variabile. La sensibilità agli androgeni può essere influenzata dalla lunghezza delle ripetizioni di CAG nell'esone 1 del gene AR [23]. Ripetizioni di CAG più corte sono state associate a un aumentato rischio di patologie prostatiche mentre ripetizioni di CAG più lunghe a una ridotta azione degli androgeni in vari tessuti [24]. Il numero di ripetizioni di CAG può influenzare gli effetti fenotipici degli androgeni anche in caso di normali livelli di testosterone [25].

3.1.4 – Sintesi delle evidenze

Sintesi delle evidenze
Il testosterone è essenziale per il fisiologico sviluppo maschile.

Figura 1: Sviluppo del sistema riproduttivo maschile



FSH = ormone follicolo stimolante; LH = ormone luteinizzante; SRY = regione determinante il sesso del cromosoma Y; INSL3 = peptide insulin-like 3

3.2 – Eziologia

L'ipogonadismo può essere dovuto a un difetto a livello testicolare oppure a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (Figura 2).

L'ipogonadismo maschile si può classificare in base alla sede del difetto:

- Testicolo (ipogonadismo primario)
- Ipotalamo e ipofisi (ipogonadismo secondario)
- Ipotalamo/ipofisi e testicolo (tipico dell'ipogonadismo che esordisce in età adulta)
- Organi target degli androgeni (insensibilità o resistenza periferica agli androgeni).

3.2.1 – Classificazione

3.2.1.1 – Ipogonadismo maschile di origine testicolare (ipogonadismo primario)

Il difetto primario a livello testicolare è la causa più frequente di ipogonadismo e comporta alterazione della spermatogenesi, ridotti livelli di testosterone e rialzo dei livelli di gonadotropine circolanti (elevato FSH e LH). L'infertilità maschile è associata all'ipogonadismo fino al 32% dei casi e, a sua volta, l'infertilità rappresenta un fattore di rischio per l'ipogonadismo in misura differente a seconda della severità e delle cause sottostanti [26, 27]. Le forme cliniche più comuni di ipogonadismo primario sono la sindrome di Klinefelter e i tumori testicolari.

- La sindrome di Klinefelter è presente nello 0.2% della popolazione maschile e rappresenta la causa più frequente di ipogonadismo maschile e di aberrazione numerica dei cromosomi (47,XXY nel 90% dei casi) [28]. E' dovuta alla non disgiunzione durante la divisione meiotica materna o paterna delle cellule germinali [29].
- I tumori testicolari più frequenti in giovani adulti dopo la pubertà sono i tumori a cellule germinali. I fattori di rischio principali sono il criptorchidismo, storia di tumori germinali al testicolo controlaterale, disgenesia gonadica, infertilità, atrofia testicolare e famigliarità per tumori germinali. Circa 25% dei pazienti con tumore testicolare sviluppa deficit di testosterone dopo il trattamento [30-32].

Le principali cause di ipogonadismo primario sono riassunte nella Tabella 1.

3.2.1.2 – Ipogonadismo maschile di origine ipotalamica/ipofisaria (ipogonadismo secondario)

L'ipogonadismo secondario è dovuto a difetti a livello centrale dell'ipotalamo e dell'ipofisi. Una diagnosi precoce e accurata è fondamentale perché può essere dovuto a patologie ipofisarie (tra cui il prolattinoma) e può portare a infertilità maschile. Nei pazienti con ipogonadismo secondario la fertilità può essere recuperata nella maggior parte dei casi grazie alla stimolazione ormonale.

Le forme più importanti di ipogonadismo secondario sono:

- Iperprolattinemia (HP): può essere causata da adenomi ipofisari secernenti prolattina (prolattinomi) (microprolattinoma < 10 mm di diametro vs. macroprolattinoma) o essere dovuto a farmaci (per effetti dopanimo antagonisti da parte di sostanze come fenotiazine, imipramina, risperidone e metoclopramide). Altre cause di HP possono essere l'insufficienza renale cronica o l'ipotiroidismo. I livelli di testosterone possono essere normali nonostante la presenza di prolattinomi [33].
- Ipogonadismo ipogonadotropo isolato o congenito (IHH, CHH).
- Sindrome di Kallmann (ipogonadismo ipogonadotropo con anosmia, geneticamente determinato con prevalenza di 1 su 10,000 maschi).

Questi disordini sono caratterizzati da alterata secrezione ipotalamica (bassi livelli di ormone rilasciante le gonadotropine, seguito da bassi livelli di gonadotropine circolanti FSH e LH). La sindrome di Kallmann è dovuta ad un difetto di migrazione dei neuroni deputati alla secrezione di GnRH [34, 35]. Il sintomo principale è il ritardo dello sviluppo puberale, rappresentando la principale causa di ritardo di pubertà (pubertà tarda) [36].

Altre forme rare di ipogonadismo secondario sono riportate nella Tabella 2.

3.2.1.3 – Ipogonadismo maschile dovuto a difetti misti di ipotalamo/ipofisi e gonadi (ipogonadismo a insorgenza in età adulta)

La combinazione di deficit primari e secondari comporta la presenza di ridotti livelli di testosterone e livelli variabili di gonadotropine. I valori delle gonadotropine dipendono prevalentemente dal difetto primario o secondario. Quelli che vengono chiamati ipogonadismi a insorgenza ritardata o legati all'età fanno parte di questi due tipi di ipogonadismi [37-39].

3.2.1.4 – Ipogonadismo maschile dovuto a difetti degli organi bersaglio degli androgeni

Queste forme di ipogonadismo sono dovute a difetti primitivi rari e non verranno discussi ulteriormente in queste Linee Guida. Esistono difetti dell'AR che comportano sindromi da insensibilità androgenica completa, parziale o minima; la sindrome di Reifenstein; l'atrofia muscolare bulbospinale (malattia di Kennedy); deficit delle 5α-reduttasi (per review vedi anche Nieschlag et al. 2010) [40].

La classificazione dell'ipogonadismo ha implicazioni terapeutiche. In pazienti con ipogonadismo secondario la stimolazione ormonale con hCG e FSH o in alternativa il trattamento con GnRH pulsatile può portare al recupero della fertilità nella maggior parte dei casi [41, 42]. Una diagnosi accurata può portare ad esempio al riscontro di tumori ipofisari, malattie sistemiche o tumori testicolari (vedi Tabella 2). Forme combinate di ipogonadismo primario e secondario possono essere riscontrate con l'aumentare dell'età, soprattutto in uomini obesi, in cui la concomitante riduzione di testosterone dovuta all'invecchiamento si accompagna a quella dovuta a difetti testicolari e ipotalamo/ipofisari.

Tabella 1: Forme di ipogonadismo primario

Malattia	Cause del difetto
Criptorchidismo o testicoli ectopici	Deficit di discesa del testicolo, deficit di sviluppo del testicolo [43]
Sindrome di Klinefelter 47, XXY	Non disgiunzione dei cromosomi sessuali nelle cellule germinali
Tumori a cellule germinali	Alterazioni dello sviluppo testicolare
Orchiti	Orchite virale o aspecifica
Anorchia acquisita	Traumi, tumori, torsioni, infiammazioni, forme iatrogene, rimozione chirurgica
Disfunzioni testicolari secondarie	Farmaci, droghe, sostanze tossiche, varicocele, malattie sistemiche
Atrofia/disgenesia testicolare (idiopatica)	Infertilità maschile (idiopatica o aspecifica)
Anorchia congenita (bilaterale in 1/20,000 maschi, unilaterale quattro volte più frequente)	La torsione intra testicolare è la causa più probabile
46, XY disordini dello sviluppo sessuale (DSD) (pseudoermafroditismo maschile)	Alterazione della sintesi del testosterone dovuto a difetti enzimatici della biosintesi degli steroidi (difetti della 17,20-idrossilasi e 17beta-idrossisteroidea deidrogenasi)
Disgenesia gonadica	La disgenesia gonadica XY può essere causata da mutazioni in diversi geni

Sindrome 46,XX per gli uomini (prevalenza 1/10,000-20,000)	Maschi con presenza di informazioni genetiche dal cromosoma Y dopo la traslocazione di un segmento di DNA dell'Y sul cromosoma X durante la meiosi paterna.
Sindrome di Noonan (prevalenza tra 1/1,000 e 1/5,000)	Bassa statura, difetti cardiaci congeniti, criptorchidismo
Mutazioni inattivanti il recettore LH, ipoplasia delle cellule di Leydig (prevalenza tra 1/1,000,000 e 1/20,000)	Impossibilità allo sviluppo delle cellule di Leydig dovuto a molteplici mutazioni [44]

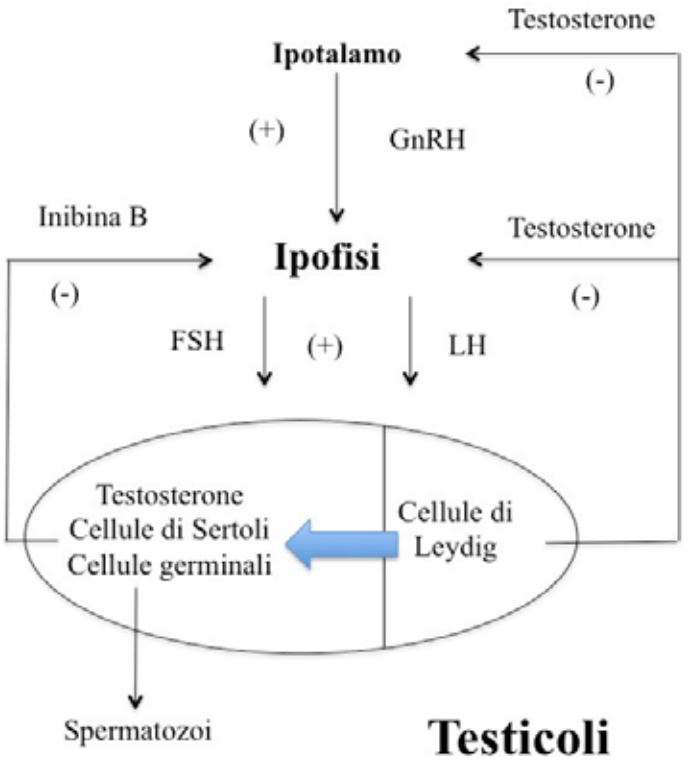
Tabella 2: Forme di ipogonadismo secondario

Malattia	Cause del difetto
Iperprolattinemia	Adenoma ipofisario secernente prolattina (prolattinoma) o dovuto a farmaci
Ipogonadismo ipogonadotropo isolato (congenito) (IHH/CHH)	Mutazioni specifiche (o sconosciute) determinanti deficit di sintesi e azione di GnRH
Sindrome di Kallmann (ipogonadismo ipogonadotropo con anosmia, prevalenza 1/10,000)	Deficit di GnRH e anosmia, geneticamente determinata
Deficit secondario di GnRH	Farmaci, sostanze tossiche, malattie sistemiche
Ipopituitarismo	Radioterapia, traumi, infezioni, emocromatosi e deficit vascolari o congeniti
Adenomi ipofisari	Adenomi secernenti ormoni, adenomi ipofisari ormoni inattivanti, metastasi ipofisarie
Emocromatosi, Talassemia	La seconda anomalia endocrinologica più frequente dell'emocromatosi in uno stadio avanzato di accumulo di ferro
Sindrome di Prader-Willi (PWS) (detta anche Sindrome di Prader-Labhart-Willi, prevalenza di 1/10,000 individui)	Disturbi congeniti di secrezione di GnRH
Ipoplasia congenita surrenalica con ipogonadismo ipogonadotropo (prevalenza di 1/12,500 individui)	Malattie recessive del cromosoma X, dovuta a mutazioni del gene DAX1 nella maggior parte dei pazienti
Sindrome di Pasqualini	Deficit di LH isolato

3.2.1.5 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Differenziare le due forme di ipogonadismo (primario e secondario) attraverso la misurazione dei livelli di FSH e LH in quanto questo ha implicazioni per la valutazione e il trattamento dei pazienti e rende possibile l'identificazione di pazienti con associati problemi di salute e infertilità	Forte

Figura 2: L'asse ipotalamo – ipofisi - gonadi



FSH = ormone follicolo stimolante; LH = ormone luteinizzante; GnRH = ormone rilasciante gonadotropine

4. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

La diagnosi di ipogonadismo si basa sulla presenza persistente di sintomi e segni legati alla carenza di androgeni e sulla concomitante riduzione dei livelli di testosterone circolante (in almeno due misurazioni) misurata con una metodica affidabile [12, 46-49]. E' importante ricordare che, nel corso del tempo, una quota di soggetti tende a migliorare rispetto a una condizione di ipogonadismo secondario, sottolineando l'importanza di una rivalutazione soprattutto nel caso in cui sia stata impostata una terapia sostitutiva con testosterone in uomini senza una accertata patologia ipotalamica o ipofisaria [50].

4.1 – Manifestazione clinica ed esami di laboratorio

Ridotti livelli di androgeni circolanti possono essere associati a vari segni e sintomi (Tabella 3) [12, 51, 52].

Tabella 3: Sintomi e segni suggestivi di deficit di androgeni

Sintomi e segni clinici suggestivi di deficit di androgeni:
Ridotto volume testicolare
Infertilità
Riduzione della peluria corporea
Ginecomastia
Riduzione della massa corporea magra e della forza muscolare
Obesità viscerale
Sindrome metabolica
Diabete mellito di tipo 2 e resistenza all'insulina
Riduzione della densità minerale ossea (osteoporosi) con aumentato rischio di fratture per traumi minori
Anemia lieve
Sintomi sessuali:
Riduzione del desiderio sessuale e della frequenza dei rapporti sessuali
Disfunzione erettile
Riduzione delle erezioni notturne
Sintomi cognitivi e psico-vegetativi:
Vampate di calore
Alterazione dell'umore, astenia e rabbia
Disturbi del sonno
Depressione
Riduzione delle funzioni cognitive

I principali sintomi dell'ipogonadismo maschile negli uomini anziani sono la riduzione del desiderio e della frequenza dei rapporti sessuali, la disfunzione erettile, riduzione della forza e cambiamenti di umore [12, 52].

Altri fattori spesso associati a ridotti valori di testosterone sono l'obesità e un ridotto stato di salute globale dell'individuo [12]. I segni e sintomi del deficit di androgeni variano a seconda dell'età di esordio, della durata e severità della carenza ormonale. I range di riferimento per la definizione del più basso valore normale di testosterone (2.5%) derivano da tre grandi studi di comunità e hanno suggerito un cut-off di 12.1 nmol/L per il testosterone sierico totale e 243 pmol/L per il testosterone libero, per distinguere tra livelli normali e livelli suggestivi di carenza di testosterone [53]. I sintomi indicativi di ipogonadismo [12, 52] sono riportati nella Tabella 3. Tuttavia bisogna ricordare che questi sintomi possono essere presenti anche in uomini con valori di testosterone normali e possono anche essere dovuti a cause diverse dalla carenza di androgeni.

In uomini di età tra 40-79 anni è stato identificato come valore limite di testosterone totale per riscontrare una riduzione dei pensieri sessuali 8 nmol/L, per la disfunzione erettile 8.5 nmol/L, per ridotta frequenza di erezioni mattutine 11 nmol/L e 13 nmol/L per riduzione della forza fisica [54, 55]. Il più importante fattore predittivo di ipogonadismo in questo gruppo era la presenza di tre sintomi sessuali (riduzione dei pensieri sessuali, riduzione delle erezioni mattutine, disfunzione erettile) e la presenza di valori di testosterone totale <8 nmol/L oppure testosterone sierico nel range tra 8-11 nmol/L e testosterone libero <220 pmol/L. Questi dati si basano su misurazioni di testosterone effettuate al mattino, quando i livelli medi sono più alti e più riproducibili nei soggetti giovani [56].

I test di laboratorio del testosterone dovrebbero riflettere la variazione diurna dell'ormone. In molti casi due misurazioni mattutine (tra le 7.00 a.m. e le 11.00 a.m.) sono sufficienti ma dovrebbero portare a ulteriori approfondimenti se la differenza tra le due è >20% [57]. Sia l'immuno-assay che la spettrometria di massa sono affidabili per la misurazione del testosterone. La valutazione dovrebbe essere basata su valori di riferimento per uomini sani forniti dal laboratorio che ha eseguito la misurazione.

Il testosterone libero (FT) dovrebbe essere analizzato in caso di discrepanza tra i livelli misurati di testosterone totale e i sintomi clinici. Per la sua determinazione è consigliata anche la misurazione della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

L'ipogonadismo può essere subdolo e non sempre evidente dai bassi livelli di testosterone. Ad esempio uomini con deficit primario testicolare possono avere normali livelli di testosterone ma alti valori di LH. Questa è considerata una forma di ipogonadismo subclinico o compensata. Le conseguenze cliniche di un isolato rialzo dell'LH non sono ancora state chiarite, ma questi uomini sono a rischio di sviluppare ipogonadismo in futuro.

Per differenziare tra forme primarie e secondarie di ipogonadismo e per chiarire l'ipogonadismo in età adulta è necessaria la misurazione dell'LH sierico. Sia il testosterone che l'LH dovrebbero essere misurati due volte entro 30 giorni, preferibilmente a digiuno [58].

4.2 – Raccolta anamnestica e questionari

I sintomi dell'ipogonadismo sono riportati in Tabella 3 e 4 e dovrebbero essere sempre indagati durante la raccolta anamnestica di un paziente. Lo sviluppo precoce di ipogonadismo provoca la mancanza o una riduzione dello sviluppo puberale, la mancanza di sviluppo dei caratteri sessuali secondari, lo sviluppo di proporzioni corporee eunucoidi e voce acuta. Questi segni e sintomi suggeriscono fortemente la presenza di ipogonadismo secondario. L'ipogonadismo ad insorgenza in età adulta si caratterizza per disfunzione erettile, obesità e perdita di vigor. I questionari validati attualmente a disposizione sono poco affidabili, hanno ridotta specificità e non sono efficaci per l'identificazione puntuale dei soggetti ipogonadici [59-62]. E' importante indagare ed escludere malattie sistemiche, segni di malnutrizione e malassorbimento, così come la presenza di malattie

acute. Occorre inoltre indagare eventuali terapie con corticosteroidi, abuso di sostanze come marihuana, abuso di steroidi anabolizzanti, oppioidi e alcolici e trattamenti pregressi o in corso con testosterone [63, 64].

4.3 – Esame obiettivo

L'esame obiettivo deve includere il calcolo dell'indice di massa corporea (BMI), il rapporto giro-vita e anca (o circonferenza vita), la valutazione della peluria corporea, il pattern di perdita di capelli, la presenza di ginecomastia, la dimensione testicolare (con orchidometro o ecografia) e l'esame del pene, così come l'esplorazione rettale (DRE) della prostata.

4.4 – Sintesi delle evidenze e raccomandazioni

Sintesi delle evidenze
La diagnosi di ipogonadismo maschile si basa sulla presenza di segni e sintomi di carenza di androgeni, insieme al riscontro persistente di ridotti livelli sierici di testosterone.

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Limitare la diagnosi di deficit di testosterone a uomini con sintomi persistenti suggestivi per ipogonadismo (Tabelle 3 e 4)	Forte
Misurare il testosterone al mattino prima delle ore 11.00, preferibilmente a digiuno.	Forte
Ripetere la misurazione del testosterone almeno due volte utilizzando una metodica di misura affidabile. Inoltre misurare il testosterone libero in uomini con: Livelli sierici di testosterone totale vicino al livello inferiore di normalità (8-12 nmol/L), per rinforzare il riscontro laboratoristico. In casi di certa o sospetta anormalità dei livelli di SHBG	Forte
Considerare la misurazione del testosterone in uomini con malattie o in corso di trattamenti che possono provocare carenza di testosterone o in quelli in cui il trattamento con testosterone è indicato. Questo include uomini con: • Disfunzione sessuale • Diabete mellito di tipo 2 • Sindrome metabolica • Obesità • Masse ipofisarie, in seguito a radioterapia nella regione sellare o altre malattie dell'ipotalamo e della regione sellare. • In corso di terapia con farmaci che sopprimono la produzione di testosterone – es. corticosteroidi e oppiacei. • Malattia polmonare cronica ostruttiva moderata – severa • Infertilità • Osteoporosi o storia di fratture da traumi minori • Infezione da HIV con sarcopenia	Forte

Misurare i livelli sierici di FSH e LH per distinguere l'ipogonadismo primario da quello secondario.	Forte

4.5 – Conseguenze cliniche dell'ipogonadismo

Le conseguenze cliniche dell'ipogonadismo dipendono dall'età di insorgenza e dalla severità dell'ipogonadismo.

4.5.1 – Deficit androgenico prenatale

La presenza del testosterone è fondamentale per la corretta virilizzazione dei genitali esterni maschili durante le prime quattordici settimane di gestazione. La carenza androgenica o la resistenza agli androgeni dovuta a deficit dell'AR o alterata funzione del recettore per l'LH durante questa fase della vita possono portare a un alterato sviluppo dei genitali, dall'ipospadia alla presenza di genitali esterni femminili con testicoli intra-addominali. Tipicamente i pazienti con DSD sono diagnosticati in giovane età per la presenza di abnormi genitali esterni. Tuttavia, pazienti a entrambi gli estremi dello spettro fenotipico, possono sfuggire alla diagnosi in giovane età ed essere riconosciuti durante la pubertà a causa dello sviluppo puberale ritardato.

4.5.2 – Insorgenza pre-puberale di deficit androgenico

All'inizio della pubertà, il rialzo delle gonadotropine provoca l'aumento del volume testicolare, l'attivazione della spermatogenesi e la produzione di testosterone. Durante la pubertà l'aumento dei livelli di testosterone porta allo sviluppo dei caratteri sessuali maschili secondari tra cui, aumento dei peli terminali, sviluppo della peluria in aree genitali specifiche, alterazione della voce che diventa più profonda, sviluppo della barba, aumento delle dimensioni peniene, aumento della massa muscolare, aumento della dimensione e della massa ossea, induzione dello sprut di crescita ed eventualmente chiusura degli epididimi.

In aggiunta, il testosterone induce specifici effetti psicosessuali tra cui l'aumento della libido. La pubertà ritardata si definisce come l'assenza di aumento della dimensione testicolare all'età di quattordici anni [65]. Dato che si tratta di una definizione "statistica", ossia basata su un range di riferimento di inizio della pubertà in soggetti sani, la pubertà ritardata non necessariamente indica la presenza di una malattia. La manifestazione clinica dell'ipogonadismo a insorgenza pre puberale è evidente in caso di carenza severa di androgeni (Tabella 4) e la sua diagnosi e il trattamento devono essere immediati. In giovani individui con un sospetto di ipogonadismo ipogonadotropo (congenito), la principale difficoltà è differenziare questa condizione con un ritardo di pubertà costituzionale e decidere quando iniziare la terapia androgenica sostitutiva. In casi di carenza androgenica moderata, come nei pazienti con Sindrome di Klinefelter, lo sviluppo puberale può essere normale, incompleto o ritardato, portando quindi a diversi spettri fenotipici. In questi pazienti, diversi indizi possono orientare verso la diagnosi di ipogonadismo: testicoli piccoli, storia di criptorchidismo, ginecomastia, scarsi peli corporei, atteggiamento eunucoide, ridotta massa ossea e sub-fertilità [66].

Tabella 4: Sintomi e segni suggestivi di ipogonadismo ad insorgenza prepuberale

Ritardo puberale
Testicoli piccoli
Criptorchidismo
Ginecomastia

Voce acuta
Mancata chiusura degli epididimi
Sviluppo lineare in età adulta
Atteggiamento eunucoide
Scarsità di peli corporei/barba
Infertilità
Ridotta massa ossea
Perdita della massa muscolare
Riduzione del desiderio e delle attività sessuali

4.5.3 – Ipogonadismo a insorgenza in età adulta

L'ipogonadismo ad insorgenza in età adulta si definisce come la carenza di testosterone, tipicamente associata a segni e sintomi clinici di ipogonadismo in un individuo che ha avuto un normale sviluppo puberale e, di conseguenza, ha sviluppato fisiologicamente i caratteri sessuali secondari.

A seconda della causa sottostante l'ipogonadismo, il declino della funzione gonadica può essere graduale e parziale. L'immagine clinica che ne deriva può essere variabile e i segni e sintomi della patologia possono essere oscurati dalla variazione fenotipica. I sintomi associati all'ipogonadismo in età adulta sono riportati nella Tabella 3. Molti di questi hanno eziologia multi fattoriale, ricordano i sintomi tipici dell'invecchiamento e possono essere riscontrati anche in uomini con livelli di testosterone normali [10]. Di conseguenza, i segni e sintomi dell'ipogonadismo in età adulta possono essere aspecifici e rendono necessaria una conferma del sospetto clinico mediante misurazione dei livelli sierici ormonali. Per molti dei sintomi riportati, la probabilità della loro presenza aumenta con il diminuire dei valori di testosterone circolante. La maggior parte degli studi indica un valore limite sotto al quale la prevalenza dei sintomi inizia ad aumentare [52, 67]. Questo valore è vicino al limite inferiore del range di normalità del testosterone in soggetti giovani, ma esiste una grande variabilità tra individui, e anche nello stesso individuo, il valore limite può essere differente per diversi organi bersaglio. L'attività del recettore per gli androgeni può contribuire a questa variabilità [68, 69].

4.5.4 – Ipogonadismo in pazienti con diabete mellito di tipo 2

La prevalenza di ipogonadismo in soggetti con diabete mellito di tipo 2 è molto elevata [70-72]. Il sintomo più comune e il principale indicatore per il trattamento è la disfunzione erettile. La disfunzione erettile è stata osservata fino al 70% dei casi in soggetti con diabete mellito ma può essere causata da diverse combinazioni di eziologie (vasculopatia, neuropatia, farmaci e fattori psicologici) così come l'ipogonadismo nel 30% dei casi. La terapia sostitutiva con testosterone da sola può non essere sufficiente e talvolta può essere necessaria la combinazione con gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5Is). La carenza di testosterone si associa anche a una maggiore probabilità di fallimento della terapia con PDE5Is [73]. Studi clinici randomizzati con almeno sei mesi di terapia con testosterone hanno dimostrato miglioramenti significativi in termini di desiderio sessuale, ma non di funzione erettile [74-76] in uomini con diabete mellito di tipo 2, anche se uno studio non ha riscontrato beneficio in termini di desiderio sessuale [77].

La carenza di testosterone è associata a un alto rischio di sviluppare malattie cardiovascolari in soggetti con diabete mellito di tipo 2 e la terapia sostitutiva con testosterone può migliorare la resistenza insulinica, il controllo glicemico, può ridurre la percentuale di grasso corporeo, ridurre la circonferenza vita e i valori di cole-

sterolo totale, LDL, lipoproteina a, così come possono avvenire anche piccole riduzioni di colesterolo HDL. Ci sono anche poche evidenze di riduzione della mortalità in soggetti che assumono terapia sostitutiva con testosterone (TRT) [76, 78, 79]. Questi benefici, tuttavia, non sono considerati come indicazioni valide per impostare una TRT in soggetti con diabete mellito di tipo 2 e richiedono ulteriori approfondimenti ma possono essere considerati un valore aggiunto soprattutto se la terapia è usata in associazione con altri farmaci per il trattamento della disfunzione erettile [80].

4.5.5 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Indagare la carenza di testosterone solo in uomini con multipli e persistenti sintomi e segni riportati in Tabella 3	Debole
Soggetti giovani con disfunzione testicolare e uomini di età maggiore di 50 anni con ridotti valori di testosterone dovrebbero essere indagati anche per osteoporosi	Forte

5. GESTIONE CLINICA

5.1 – Indicazioni e controindicazioni al trattamento

La terapia con testosterone ha lo scopo di riportare i livelli di testosterone nel range fisiologico in pazienti con valori costantemente al di sotto di norma associati a sintomi di ipogonadismo. Il trattamento a base di testosterone mira a recuperare le funzioni legate agli androgeni come il benessere generale, la funzione sessuale, la forza muscolare e la densità ossea.

La tabella 5 riporta le principali indicazioni alla terapia con testosterone.

La tabella 6 elenca le controindicazioni al trattamento.

Tabella 5: principali indicazioni alla terapia con testosterone

Ritardo di pubertà (costituzionale o congenito (HH, sindrome di Kallmann)
Sindrome di Klinefelter con ipogonadismo
Disfunzione sessuale associata a testosterone basso, refrattaria a terapia con PDE5Is
Ridotta densità ossea in ipogonadismo
Paziente con bassi livelli di testosterone, consistenti e multipli segni e sintomi di ipogonadismo, dopo inefficace trattamento dell'obesità e delle comorbidità (elencate in Tabella 3)
Ipopituitarismo

Tabella 6: Controindicazioni alla terapia con testosterone

Tumore della prostata metastatico localmente avanzato
Tumore della mammella
Paziente con desiderio di paternità
Ematocrito > 54%
Scompenso cardiaco severo (New York Hearth Association Class IV)

5.2 – Benefici del trattamento

Nell'ipogonadismo (HH) congenito, la stimolazione ormonale con hCG e FSH o in alternativa il trattamento pulsatile con GnRH può indurre la pubertà, restaurare la fertilità in molti casi e normalizzare la mineralizzazione ossea [42, 81, 82]. Se la genitorialità non è l'obiettivo principale del trattamento, è raccomandata una terapia sostitutiva con testosterone a lungo termine [83].

Nei pazienti con ipogonadismo dell'adulto la terapia con il testosterone può migliorare i sintomi, tuttavia molti soggetti ipogonadici sono affetti da obesità ed altre comorbidità: la riduzione del peso, le modifiche dello stile di vita e l'adeguato trattamento delle comorbidità risultano più importanti del solo trattamento con testoste-

rone [84, 85]. La riduzione del BMI in pazienti obesi, per esempio, è associata a un significativo incremento dei valori di testosterone [86].

Il trattamento con testosterone può portare numerosi benefici in termini di composizione corporea, controllo metabolico, parametri psicologici e sessuali, anche se con effetti modesti. Trial clinici osservazionali mostrano una correlazione tra il recupero di livelli fisiologici di testosterone e la massa e forza muscolare misurata tramite valutazione con "leg press" e volume dei quadricipiti [51, 87-89]. I bassi valori di testosterone sono comuni ins- oggetti con insufficienza renale cronica in emodialisi, i quali possono presentare un peggioramento della prognosi associata al ridotto testosterone sierico. Non vi sono, tuttavia, studi interventistici che valutino i benefici della terapia con testosterone in questo gruppo di pazienti [90]. Allo stesso modo, meta-analisi volte allo studio dell'influenza del testosterone esogeno sulla densità minerale ossea hanno mostrato risultati positivi: è evidente come la terapia con testosterone migliori la densità ossea a livello della colonna lombare, inducendo una riduzione dei marker di riassorbimento osseo. I trial disponibili non sono riusciti a dimostrare un simile effetto anche a livello del collo del femore. Allo stato attuale tuttavia, la densità minerale ossea resta un marker surrogato di salute ossea e non ci sono RCT che dettaglino il rischio reale di frattura [88, 91-93]. Inoltre, è stato dimostrato un miglioramento della densità minerale e della struttura ossea in soggetti con sindrome di Klinefelter [94]. La composizione ossea è influenzata dalla terapia con testosterone nei soggetti ipogonadici, con conseguente riduzione della massa grassa ed aumento della massa magra corporea [88, 95]. I soggetti ipogonadici sono considerati ad aumentato rischio di osteoporosi ed osteopenia. I giovani con disfunzione testicolare e i soggetti con età maggiore di 50 anni con testosterone basso dovrebbero essere studiati per osteoporosi [96].

Numerosi studi osservazionali basati sul testosterone undecanoato, mostrano una riduzione significativa della massa grassa a livello del tronco e dell'addome e un evidente riduzione della circonferenza vita [97-99]. Negli stessi studi, la somministrazione di testosterone undecanoato ha mostrato un miglioramento del peso corporeo, del BMI e del profilo lipidico dopo tre mesi di terapia [97].

Meta-analisi e studi retrospettivi hanno dimostrato una forte correlazione tra ridotti livelli di testosterone ed un'aumentata mortalità cardiovascolare, mostrando che valori normali di testosterone totale ed FT siano associati a una riduzione del rischio di mortalità [100-106]. E' stato suggerito che il testosterone basso possa essere un marker di uno scarso stato di salute generale e di aumentato rischio cardiovascolare [107]. Inoltre, la terapia con testosterone (trans-dermica) per tre anni, comparata a placebo, non ha mostrato modifiche nello sviluppo della placca aterosclerotica nella tonaca intima delle carotidi [108]. La normalizzazione dei livelli di testosterone dopo terapia sostitutiva sembra essere anche associata a una riduzione dell'incidenza di fibrillazione atriale [109].

Un recente studio in doppio-cieco, controllato con placebo su soggetti di 65 anni o più ha mostrato che nei pazienti con bassi valori di testosterone, la terapia sostituiva aumenta significativamente i valori di emoglobina correggendo l'anemia da causa nota o idiopatica [110].

5.2.1 – Disfunzioni sessuali e terapia con testosterone

Le disfunzioni sessuali maschili sono i segni maggiormente predittivi di ipogonadismo: dal 23 al 36% degli uomini con disfunzioni sessuali presenta ipogonadismo [111]. E' stato dimostrato che la terapia con testosterone migliora moderatamente la funzione sessuale di soggetti ipogonadici [112]. In un ampio RCT, la terapia con testosterone ha portato a un miglioramento significativo del desiderio sessuale, dell'interesse e della motivazione sessuale [113]. Due RCT hanno dimostrato che la terapia con testosterone porta a un miglioramento della funzione sessuale in soggetti con diabete di tipo 2 [14]. In una recente meta-analisi di RCT sugli effetti del trattamento con testosterone sulla funzione sessuale, la terapia ha dimostrato di avere un'influenza positiva

sulla funzione sessuale solo in soggetti chiaramente ipogonadici (testosterone <8 nmol/L) [115]. In un recente RCT su soggetti anziani con calo della libido e bassi valori di testosterone, il miglioramento del desiderio sessuale e dell'attività sessuale in risposta alla terapia con testosterone è risultato proporzionale all'incremento dei livelli sierici di testosterone. Non è stato osservato un effetto significativo sulla funzione erettile [116]. Il miglioramento dei disturbi legati alla sfera sessuale dipende maggiormente dall'eziologia della disfunzione: la terapia con testosterone in soggetti con normali valori androgenici non è efficace ma può aiutare a migliorare la risposta ai PDE5Is in soggetti ipogonadici [117], sebbene una recente meta-analisi di studi focalizzati sulla terapia quotidiana con PDE5Is, ha mostrato che i PDE5Is erano ugualmente efficaci in soggetti con valori normali o ridotti di testosterone [118]. Il vantaggio dell'utilizzo dei PDE5Is per il trattamento della disfunzione erettile risiede nell'elevata efficacia e rapidità d'azione di questi farmaci. Al contrario, il trattamento della disfunzione erettile con testosterone può richiedere diversi mesi prima di essere efficace. Inoltre, la terapia con PDE5Is può contribuire ad incrementare i livelli di testosterone sierico[119].

In un piccolo RCT, la terapia con testosterone non ha mostrato un miglioramento delle funzioni cognitive ma ha mostrato effetti positivi sulla memoria e sui sintomi depressivi [120]. Tuttavia, un recente e importante studio controllato con placebo, non ha mostrato un miglioramento significativo della memoria e delle altre funzioni cognitive in soggetti anziani con ipogonadismo sintomatico, dopo un anno di terapia con testosterone [121]. Un recente studio randomizzato ha dimostrato un miglioramento della sintomatologia depressiva in soggetti trattati con testosterone undecanoato [74]. Una meta-analisi eseguita su dati di trial randomizzati controllati con placebo ha mostrato un impatto positivo del testosterone sull'umore [122].

5.2.2 – Sintesi delle evidenze e raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	Livello di Evidenza
Il trattamento con testosterone potrebbe migliorare i sintomi, ma molti soggetti ipogonadici sono affetti da patologie croniche e obesità. La riduzione del peso, le modifiche dello stile di vita e il corretto trattamento delle comorbidità possono aumentare il testosterone e ridurre i rischi associati a diabete e patologie cardiovascolari.	2
Il trattamento con testosterone può migliorare la composizione corporea, la mineralizzazione ossea, la sindrome metabolica, le disfunzioni sessuali maschili, il controllo glicemico, la memoria ed i sintomi depressivi	3
La riduzione del BMI e della circonferenza vita, il miglioramento del controllo glicemico e del profilo lipidico sono stati osservati in soggetti ipogonadici trattati con testoterone	2a

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Migliorare lo stile di vita, ridurre il peso in caso di obesità e trattare le comorbidità prima di iniziare la terapia con testosterone	Forte
Iniziare una terapia con inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5I) come prima linea di trattamento e aggiungere testosterone in caso di scarsa risposta ai PDE5Is in soggetti ipogonadici con disfunzione erettile	Forte

5.3 – Scelta della terapia

Lo scopo del trattamento con testosterone è riportare il livello di testosterone a valori fisiologici in soggetti ipogonadici [123]. Sono disponibili diverse preparazioni farmacologiche, che differiscono riguardo alla via di somministrazione, al profilo farmacocinetico e agli effetti collaterali; la scelta dovrebbe essere effettuata sulla base di una decisione congiunta tra il paziente e il curante [124]. Le preparazioni a breve durata d'azione sono da preferirsi a quelle depot a lunga durata nella fase iniziale di trattamento, così che gli eventuali effetti collaterali possano essere precocemente individuati e il trattamento possa essere interrotto, se necessario [125]. I farmaci attuali sono disponibili in formulazione orale, iniezione intramuscolare e gel transdermico.

5.3.1 – Preparazioni

5.3.1.1 – Testosterone undecanoato

Il testosterone undecanoato (TU) è il farmaco per via orale più largamente utilizzato. Molto raramente può indurre incremento dei livelli di testosterone al di sopra dell'intervallo medio; per questo motivo è raramente associato ad effetti collaterali [123]. Nella somministrazione orale, l'assorbimento del farmaco dipende dalla simultanea assunzione di cibi grassi. Il testosterone undecanoato è anche disponibile sotto forma d'iniezione intramuscolare a lunga durata (con intervalli fino a tre mesi). Questa lunga durata di azione assicura una normale concentrazione di testosterone sierico per un lungo periodo, ma il tempo di eliminazione del farmaco relativamente lungo può essere problematico nel caso dovessero presentarsi complicanze [126]. Nel recente studio IPASS, una popolazione di 1,438 soggetti è stata studiata per 9-12 mesi di terapia con TU iniettabile: il TU si è dimostrato efficace e ben tollerato, con importanti miglioramenti di numerose funzioni psicosessuali e riduzione della circonferenza vita. Gli effetti collaterali e le reazioni avverse alla terapia (le più comuni: aumento dell'ematocrito, aumento del PSA e dolore in sede di iniezione) sono state riscontrate nel 12 e 6% dei casi rispettivamente, prevalentemente di grado da lieve a moderato e non si è osservato un aumento dell'incidenza di tumore della prostata [99]. Un recente RCT ha mostrato che gli effetti positivi sulla funzione sessuale sono evidenti soprattutto in pazienti con ipogonadismo severo (< 8nmol/L): miglioramenti della soddisfazione legata al rapporto e del desiderio sessuale si sono osservati a partire dalla sesta settimana di trattamento, mentre miglioramenti della funzione erettile sono comparsi dopo almeno 30 settimane di terapia [75].

5.3.1.2 – Testosterone cipionato ed enantato

Il testosterone cipionato ed enantato sono entrambe formulazioni a breve durata d'azione somministrate per via intramuscolare (ad intervalli di 2-3 settimane) e rappresentano valide e sicure preparazioni. Tuttavia, queste formulazioni causano fluttuazioni di testosterone sierico che può andare da livelli elevati a livelli inferiori alla norma e sono conseguentemente associate a periodi di benessere alternati a periodi di scarsa risposta clinica [127, 128]. Entrambi i farmaci sono stati anche associati ad elevata prevalenza di eritrocitosi. Infatti, le iniezioni intramuscolari a breve durata d'azione hanno la più alta incidenza di eritrocitosi (circa il 40%). La fisiopatologia di questo effetto è ancora sconosciuta. Nei pazienti a rischio (diabetici tipo 2, fumatori, obesi, pazienti con patologie trombofiliche) occorre prestare attenzione nel prescrivere le formulazioni intramuscolari a breve durata [129].

5.3.1.3 – Testosterone transdermico

Il testosterone transdermico è disponibile in gel dall'1 al 2%. Queste formulazioni consentono di raggiungere un livello di testosterone normale e uniforme per 24 ore (intervallo giornaliero). L'effetto collaterale più comune è il rischio di trasferire il farmaco da soggetto a soggetto nel caso non vengano adottate appropriate precauzioni [130, 131]. In un recente studio open-label di fase III, una formulazione di testosterone gel al 2% si è dimostrata efficace nel normalizzare i livelli sierici di testosterone già alla prima dose in più della metà

dei soggetti e in più dell'85% dei casi entro il terzo mese di terapia. Gli effetti collaterali sono stati di grado lieve-moderato, tuttavia occorre cautela nella scelta del dosaggio da somministrate per evitare di ottenere livelli di testosterone sierici al di sopra di norma [132]. Occorre sottolineare che i pazienti con BMI elevato potrebbero necessitare di più alte dosi in quanto l'obesità sembra influire sulla farmacocinetica delle preparazioni di testosterone transdermico [133, 134].

5.3.1.4 – Prospettive future

Uno studio randomizzato di fase II ha analizzato l'efficacia e la tollerabilità della terapia con Enclomifene Citrato (EC) come alternativa alle preparazioni con testosterone attualmente disponibili. L'Enclomifene Citrato dovrebbe fornire un adeguato supplemento di testosterone prevenendo così l'oligospermia con un buon profilo di tollerabilità. Attualmente è usato come terapia off-label per l'ipogonadismo maschile [135-138].

5.4 – Ipogonadismo e problematiche di fertilità

Il testosterone esogeno riduce la produzione di testosterone endogeno per via del feedback negativo esercitato sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Se l'ipogonadismo coincide con problematiche di fertilità, il trattamento con hCG dovrebbe essere preso in considerazione, soprattutto in pazienti con ridotti livelli di gonadotropine (ipogonadismo secondario). La gonadotropina umana corionica stimola la produzione di testosterone da parte delle cellule di Leydig. Livelli ormonali fisiologici possono essere raggiunti con un dosaggio standard di 1,500-5,000 UI somministrate per via intramuscolare o sottocutanea due volte a settimana. In pazienti con ipogonadismo secondario il trattamento con hCG viene associato alla terapia con FSH (solitamente 150 UI tre volte alla settimana per via intramuscolare o sottocutanea) sia in soggetti adulti che negli adolescenti [43, 139]. Nel prossimo futuro, saranno disponibili delle formulazioni di FSH a lunga durata d'azione [140]. Nei casi di forme lievi di ipogonadismo secondario o in casi selezionati di ipogonadismo primario, l'induzione della sintesi di testosterone da parte della sola hCG può portare alla soppressione dell'FSH (feedback negativo della produzione di testosterone) e pertanto deve essere associata al trattamento con FSH se necessario.

La terapia con gonadotropina umana corionica ha costi maggiori della terapia con testosterone. Non abbiamo dati sufficienti circa l'efficacia e gli effetti collaterali del trattamento con hCG a lungo termine. Questo tipo di terapia non dovrebbe quindi essere raccomandata per un lungo periodo nei soggetti con ipogonadismo, eccetto in pazienti in cui è indicato un trattamento dell'infertilità. Un precedente trattamento con testosterone non sembra influire sull'efficacia della terapia con gonadotropina [82, 83]. Gli anti-estrogeni e gli inibitori delle aromatasi sono altre opzioni di trattamento per i pazienti con desiderio di genitorialità, nonostante le evidenze scientifiche siano limitate [141].

Tabella 7: Formulazioni di testosterone per terapia sostitutiva.

Formulazione	Somministrazione	Vantaggi	Svantaggi
Testosterone undecanoato	Orale; 2-6 cp ogni 6 ore	Assorbimento per via linfatica, con conseguente scarso coinvolgimento del fegato	Livelli variabili di testosterone al di sopra e al di sotto dei valori medi [123]. Necessita di diverse dosi giornaliere da associarsi ad assunzione di cibi grassi.

Testosterone cipionato	Intramuscolare; 1 iniezione ogni 2-3 settimane.	Preparazioni a breve durata d'azione che consentono di interrompere la terapia in caso di comparsa di effetti collaterali	Possibili fluttuazioni dei livelli di testosterone [127].
Testosterone enantato	Intramuscolare; 1 iniezione ogni 2-3 settimane.	Preparazioni a breve durata d'azione che consentono di interrompere la terapia in caso di comparsa di effetti collaterali	Fluttuazioni dei livelli di testosterone [126, 127].
Testosterone undecanoato	Intramuscolare; 1 iniezione ogni 2-3 mesi	Livelli di testosterone stabili senza fluttuazioni	La preparazione a lunga durata d'azione non consente di interrompere la terapia in caso di comparsa di effetti collaterali [128].
Testosterone transdermico	Gel; applicazione giornaliera	Livelli di testosterone stabili senza fluttuazioni	Rischio di trasferimento inter-personale [130, 131].
Depositi sub-dermici	Impianti sub-dermici ogni 5-6 mesi	Lunga durata e livelli di testosterone sierici costanti	Rischio di infezione ed estrusione degli impianti [123, 142, 143].

5.5 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Informare esaustivamente il paziente circa i benefici attesi e gli effetti collaterali delle varie opzioni di terapia. Selezionare la preparazione in accordo con il paziente	Forte
Utilizzare preparazioni a breve durata d'azione piuttosto che a lunga durata all'inizio del trattamento, così che la terapia possa essere calibrata o interrotta in caso di effetti collaterali	Debole
Non prescrivere terapia con testosterone in pazienti maschi infertili o con desiderio di genitorialità perché sopprimerebbe la spermatogenesi	Forte
Utilizzare solo la gonadotropina umana corionica per pazienti ipogonadici (ipergonadotropici) che necessitano anche di un trattamento dell'infertilità.	Forte
In pazienti con ipogonadismo a insorgenza in età adulta, prescrivere solo il trattamento con testosterone in soggetti con numerosi sintomi e se la perdita di peso, le modifiche dello stile di vita ed un buon trattamento delle comorbidità si siano dimostrati inefficaci	Forte

5.6 – Fattori di rischio nel trattamento con testosterone

I medici sono spesso riluttanti a proporre una terapia con testosterone specialmente in soggetti anziani, dati i potenziali rischi associati al trattamento. I dubbi più comuni sono rappresentati dalle possibili conseguenze sulla prostata e sul rischio cardiovascolare.

5.6.1 – Tumore della mammella maschile

Il tumore della mammella maschile è una patologia rara con un'incidenza inferiore all'1% di tutti i tumori maschili [144]. Tale incidenza è maggiore in soggetti con sindrome di Klinefelter. La terapia con testosterone è controindicata in soggetti con storia pregressa di tumore alla mammella [39]. L'associazione tra il trattamento con testosterone e lo sviluppo di tumore alla mammella non è supportato da forti evidenze, sebbene ci gli studi disponibili sono stati effettuati su un ridotto numero di pazienti [145].

5.6.2 – Rischio di tumore della prostata

Lo sviluppo di tumore prostatico può essere influenzato dal testosterone: alcuni studi mostrano che l'ipogonadismo è associato ad una minore incidenza di tumore della prostata, ma se la neoplasia compare in un uomo ipogonadico spesso si presenta in stadio avanzato con un elevato Gleason score [146, 147]. Trial randomizzati a breve termine supportano l'ipotesi di un assenza di modifiche istologiche a livello prostatico dopo terapia con testosterone e di un incremento non significativo del testosterone intraprostatico e del DHT [148, 149]. Studi osservazionali indicano che la terapia con testosterone non aumenta il rischio di sviluppare un tumore della prostata o un tumore maggiormente aggressivo [99, 148, 150, 151]. In una recente meta-analisi non è stato osservato un peggioramento dell'International Prostate Symptom Score (IPSS), un aumento del numero di pazienti con PSA al di sopra di norma o un aumento del rischio di sviluppare tumore della prostata associato a terapia con testosterone [152].

Il trattamento con testosterone è chiaramente controindicato in soggetti con tumore della prostata avanzato. Un argomento molto dibattuto è l'utilizzo della terapia con testosterone in soggetti ipogonadici con una storia di tumore della prostata e nessuna evidenza di malattia attiva. Fino ad oggi, sono stati pubblicati solo studi che includevano un numero limitato di pazienti ed un relativamente breve periodo di follow-up che indicano un rischio aumentato di recidiva del tumore della prostata [153, 154]. Secondo un recente studio retrospettivo su soggetti ipogonadici con pregressa storia di tumore della prostata, trattati con testosterone dopo la diagnosi, il trattamento non è risultato associato a un aumento della mortalità globale e tumore-specifica, tuttavia la terapia era stata prescritta prevalentemente a soggetti sottoposti a prostatectomia radicale per tumori ben-differenziati [155]. Non sono attualmente disponibili studi non-randomizzati controllati con placebo che documentino la sicurezza del trattamento con testosterone a lungo termine in questi pazienti [123]. Pazienti ipogonadici sintomatici trattati chirurgicamente per tumore della prostata localizzato senza sospetto di malattia attiva (i.e. PSA dosabile, esplorazione rettale anormale, evidenza di metastasi ossee/viscerali) possono essere considerati per una terapia con testosterone [156]. Nello specifico, il trattamento dovrebbe essere riservato ai pazienti con basso rischio di recidiva tumorale (i.e. Gleason score < 8; stadio patologico pT1-2; PSA pre-operatorio < 10 ng/mL). E' preferibile non iniziare la terapia prima di 1 anno dopo l'intervento chirurgico previa conferma di assenza di recidiva biochimica [157].

I pazienti sottoposti a brachiterapia o radioterapia a fasci esterni (EBRT) per tumore della prostata a basso rischio possono essere candidati a trattamento con testosterone in caso di ipogonadismo sintomatico, monitorando con attenzione la comparsa di eventuali recidive [155, 157, 158], sebbene non vi siano dati sulla sicurezza di questa terapia a lungo termine.

5.6.3 – Malattie cardiovascolari

Forti evidenze dimostrano che il deficit di testosterone e la disfunzione erettile sono entrambi marker indipendenti, ma non necessariamente causa, di patologie cardiovascolari e di mortalità globale e cardiovascolare [159]. Livelli di testosterone endogeno nei valori medi sono associati a un minor rischio di mortalità [106].

Due studi hanno dimostrato che soggetti con livelli di testosterone nel quartile superiore dell'intervallo di normalità presentavano una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari rispetto a soggetti con testosterone nei tre quartili inferiori [160, 161]. Pazienti con ipogonadismo e disfunzione erettile dovrebbero pertanto essere valutati per il rischio cardiovascolare ed eventualmente inviati ad accertamenti cardiologici. Fattori di rischio cardiovascolari individuali in (per esempio: stile di vita, dieta, esercizio fisico, fumo, ipertensione, diabete,dislipidemia) dovrebbero essere modificati nei soggetti con pregressa patologia cardiovascolare. In questi casi, la prevenzione secondaria dovrebbe essere ottimizzata al meglio possibile.

La terapia con testosterone ha anche mostrato dei benefici sui fattori di rischio cardiovascolari in alcuni studi [162]. In pazienti con una malattia coronarica evidenziata allo studio angiografico, quelli con testosterone basso hanno mostrato un aumentato rischio di mortalità [163, 164]. Da quando è disponibile la terapia con testosterone, non è stato pubblicato nessuno studio clinico in letteratura che abbia mostrato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) a parte lo scompenso cardiaco [165]. Esempi di eventi cardiovascolari maggiori sono l'infarto acuto non fatale, le sindromi coronariche acute, l'ictus e lo scompenso cardiaco. Tuttavia, tre recenti studi (uno studio controllato con placebo [166] e due osservazionali [167, 168]) hanno suggerito che la terapia con testosterone potrebbe essere associata a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e che l'effetto del testosterone era prevalentemente associato al tipo di fonte. Questi studi sono stati recentemente revisionati dall'FDA che ha concluso che "ognuno di questi studi presenta importanti limitazioni che non permettono di trarre delle conclusioni definitive" [169]. Questa posizione è stata supportata dalle lettere scritte in risposta allo studio di Vigen et al. [170]. La controversia è stata ulteriormente alimentata dalla meta-analisi di Xu et al. [171] su 27 piccoli studi che includevano un totale di 2,994 soggetti prevalentemente anziani, che ha dimostrato che la terapia con testosterone aumentava il rischio di eventi cardiovascolari e che l'effetto del testosterone era prevalentemente associata al tipo di fonte di finanziamento dello studio che non al livello basale di testosterone [172, 173]. Altri studi hanno dimostrato che il trattamento con testosterone non è pro-aterogeno [174]. Per poter superare alcune delle limitazioni dell'analisi di Xu et al., Corona et al. hanno condotto una revisione sistematica e meta-analisi aggiornata di RCTs sul trattamento con testosterone, usando una definizione di eventi cardiovascolari più convenzionale e simile a quella usata dalle autorità preposte alla verifica della sicurezza di nuovi farmaci registrati (incluso MACE). I risultati di questa analisi non supportano un ruolo causale tra il trattamento con testosterone e gli eventi cardiovascolari avversi [101].

Studi recenti hanno chiarito l'impatto della terapia con testosterone sugli eventi cardiovascolari. In un ampio studio retrospettivo (n=83,010, follow-up medio fino a > 4.7 anni) soggetti con testosterone basso che avevano ricevuto terapia sostitutiva fino a raggiungere normali valori ormonali, presentavano una riduzione del rischio di infarto miocardico, mentre soggetti trattati con testosterone ma che non avevano raggiunto una normalizzazione dei valori non avevano mostrato alcun beneficio [175]. In una seconda analisi retrospettiva di MACE a tre anni (n=4,736) in un gruppo di soggetti trattati per normalizzare il livello di testosterone, sono stati confrontati pazienti con bassi, normali ed alti valori di testosterone. I risultati hanno mostrato che valori normali di testosterone riducevano il rischio di MACE e morte [176]. Un terzo ampio studio (studio di popolazione che confrontava 10,311 TRT vs. 28,029 controlli) con 5 anni di follow-up, ha mostrato che soggetti nel terzile più alto di esposizione a trattamento di testosterone mostravano un ridotto rischio di eventi cardiovascolari e ridotta mortalità [105]. Questi studi dimostrano che la terapia con testosterone deve essere gestita adeguatamente in modo tale da normalizzare i livelli ormonali e ottenere la compliance del paziente.

L'agenzia europea del farmaco (EMA) ha stabilito che "The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh), un organo regolatore che rappresenta gli stati membri dell'UE, ha raggiunto un consenso circa l'inconsistente evidenza scientifica di un aumentato rischio di problematiche cardiache associate a trattamento con testosterone in soggetti con carenza ormonale (condizione nota come ipogonadismo). Tuttavia, le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate in linea con le più attuali evidenze disponibili sulla sicurezza, e con le avvertenze che il deficit di testosterone deve essere confermato da segni, sintomi ed analisi di laboratorio prima di iniziare la terapia ormonale".

Una recente e dettagliata meta-analisi di studi randomizzati, controllati con placebo, ha concluso che i dati attuali non supportano un ruolo causale tra la terapia con testosterone e gli eventi cardiovascolari [101]. Non ci sono, tuttavia, studi a lungo termine che possano fornire una risposta definitiva al quesito. Studi osservazionali riportano che il trattamento con testosterone migliora la sopravvivenza se comparato con soggetti non trattati [78, 177]. Questi risultati sono supportati da ampie analisi retrospettive su 6,355 soggetti trattati con testosterone e confrontati con 19,065 controlli che non mostrano un rischio aumentato di infarto miocardico associato al trattamento [178]. Uno studio di registrazione ha riportato che il trattamento con testosterone è associato a un miglioramento dei fattori di rischio cardio-metabolici e ad una riduzione della mortalità cardiovascolare dopo un follow-up medio di 6.5 anni [179]. Un secondo studio di registrazione (RHYME) non ha mostrato nessun evento cardiovascolare associato a trattamento con testosterone in pazienti seguiti fino a tre anni [180].

Un'ampia analisi retrospettiva di 76,639 soggetti ha dimostrato che la terapia con testosterone normalizzante i livelli ormonali portava a una riduzione significativa dell'incidenza di fibrillazione atriale, l'aritmia cardiaca più comune associata a rischio di ictus ischemico, dell'incidenza di complicanze cardiache e di morte [109].

La terapia deve essere somministrata, tuttavia, con cautela in soggetti con pregressa malattia cardiovascolare. In primo luogo, l'ipogonadismo deve essere accertato oltre ogni ragionevole dubbio. Secondo, se viene prescritta una terapia con testosterone, i livelli ormonali non devono superare l'intervallo medio normale e l'ematocrito non deve superare lo 54% [181]. Potrebbe essere necessario un aggiustamento di dose o eseguire dei salassi (500 mL) se l'ematocrito supera lo 0.54%. Valori di ematocrito superiori al 54% sono stati associati ad aumentata mortalità cardiovascolare nel Framingham Hearth Study [182]; il dato è stato recentemente confermato in un altro studio [183]. Lo stesso valore soglia è anche supportato dal noto aumentato rischio di trombosi nella condizione congenita di eritropoiesi idiopatica [184]. La maggior parte dei pazienti con malattie cardiovascolari è trattata con terapia anti-aggregante. Può essere utile far eseguire al paziente un elettrocardiogramma prima di iniziare un trattamento con testosterone.

In contrasto con i dati sopra riportati, un recente studio in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in nove centri ospedalieri accademici negli Stati Uniti, ha mostrato che la terapia con testosterone gel per un anno è associata ad un significato aumento del volume di placca non-calcifica nelle arterie coronariche, misurato tramite coro-TC. Tuttavia, il significato clinico di questi dati resta da determinarsi [185]. Due ampi studi retrospettivi non hanno mostrato nessuna evidenza che la terapia con testosterone sia associata ad un aumentato rischio di tromboembolia venosa [186, 187]. In uno studio su soggetti in terapia con testosterone è stata osservata una tromboembolia venosa in 42 (38 soggetti) casi, 40 dei quali avevano una problematica trombofilica (tra cui deficit del Fattore V di Leiden, mutazioni della protrombina, omocisteinuria), di cui 39 sono state diagnosticate dopo l'evento tromboembolico [188]. Il rischio di tromboembolia venosa aumenta subito dopo l'inizio della terapia con testosterone e raggiunge un picco nei primi sei mesi di trattamento [189]. Inoltre, livelli elevati di testosterone endogeno e/o estradiolo non sono stati associati a un aumentato rischio di tromboembolia venosa [186. 187, 190].

Una recente meta-analisi di RCTs non ha supportato un aumentato rischio cardiovascolare associato alla terapia sostitutiva con testosterone. Inoltre, la meta-analisi ha concluso che non vi è relazione tra terapia con testosterone e tromboembolismo venoso, suggerendo che i casi riportati di tromboembolia sono spesso associati a un pregresso stato trombofilico non noto [191].

5.6.4 – Scompenso cardiaco

La terapia con testosterone è controindicata in soggetti con grave scompenso cardiaco, in quanto la ritenzione di liquidi può portare ad un peggioramento della malattia. Alcuni studi di durata da uno a 12 mesi hanno mostrato che soggetti con scompenso cardiaco cronico moderato (NYHA classe III) potrebbero beneficiare di basse dosi di testosterone, che riportino il testosterone a valori medi di normalità [87, 192, 193]. Se si decide per una terapia con testosterone in soggetti con scompenso cardiaco cronico, è essenziale seguire il paziente con attenzione eseguendo controlli clinici e dosaggi di testosterone sierico ed ematocrito regolari. Un dato interessante è che il deficit di testosterone aumenta il rischio di ospedalizzazione e mortalità in soggetti con scompenso cardiaco [104].

5.6.5 – Sindrome da apnee notturne

Non vi sono evidenze consistenti che correlino la terapia con testosterone alla sindrome da apnee notturne. Inoltre, non c'è nessun dato che dimostri che il trattamento con testosterone possa peggiorare la malattia [194].

5.6.6 – Ipogonadismo anabolico steroido-indotto

Gli steroidi androgeni anabolizzanti (AAS) sono utilizzati per ottenere un incremento delle prestazioni atletiche. L'uso di AAS induce ipogonadismo ipogonadotropico per via del feedback inibitorio sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) sopprimendo la secrezione pulsatile di GnRH e inducendo una conseguente riduzione di LH e FSH. La durata di questa inibizione e il conseguente ipogonadismo sintomatico sono altamente variabili e dovuti a diversi fattori che includono differenze nella scelta dei farmaci, dosaggio utilizzato, e durata del trattamento. Dopo una valutazione globale endocrino-metabolica, tale condizione può essere trattata con hCG e modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM) [195], fino al recupero di una normale funzione dell'asse endocrino riproduttivo. Una prima revisione sistematica e meta-analisi sugli effetti degli AAS su atleti e utenti occasionali ha mostrato che l'interruzione dell'assunzione di AAS induce un recupero dei valori di gonadotropine dopo 13-24 settimane, mentre il testosterone sierico non sembra recuperare, restando a bassi livelli perfino 16 settimane dopo l'interruzione. Inoltre, l'utilizzo di AAS è associato a modifiche persistenti delle caratteristiche degli spermatozoi (8-30 settimane dopo l'interruzione), alla riduzione del volume testicolare (fino a 16 settimane dopo la sospensione) e ginecomastia (spesso irreversibile) [196].

5.7 – Sintesi delle evidenze e raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	Livello di Evidenza
Casi clinici e piccoli studi di coorte suggeriscono una possibile correlazione tra terapia con testosterone e sviluppo di tumore alla mammella, ma non vi sono forti evidenze a riguardo	3
Studi randomizzati controllati supportano l'ipotesi che il trattamento con testosterone non porta a modifiche dell'istologia prostatica	1b

Studi recenti indicano che la terapia con testosterone non aumenta il rischio di tumore della prostata, ma non sono ancora disponibili dati a lungo termine	3
Non ci sono evidenze di una correlazione tra terapia con testosterone e sindrome da apnee notturne	3
Non ci sono evidenze consistenti che mostrino che la terapia con testosterone, mantenendo valori ormonali su livelli fisiologici, sia associata ad eventi cardiovascolari maggiori	1a
La terapia con testosterone in soggetti ipogonadici ha mostrato un impatto positivo sul rischio cardiovascolare	1b

Raccomandazioni	**Forza delle raccomandazioni**
Eseguire valutazioni ematologiche, cardiovascolari ed escludere tumore mammario o prostatico prima di iniziare il trattamento	Forte
Monitorare il testosterone, l'ematocrito, l'emoglobina e il PSA durante la terapia con testosterone	Forte
Prescrivere la terapia con testosterone con cautela in soggetti ipogonadici sintomatici che sono stati trattati chirurgicamente per tumore alla prostata localizzato e che attualmente non hanno evidenza di malattia attiva (i.e. PSA dosabile, esplorazione rettale patologica, evidenza di metastasi ossee/viscerali): il trattamento dovrebbe essere riservato ai pazienti con un basso rischio di recidiva tumorale (i.e. Gleason score <8; stadio patologico pT1-2; PSA pre-operatorio <10 ng/mL) e non dovrebbe iniziare prima di un anno dall'intervento chirurgico	Debole
Valutare i fattori di rischio cardiovascolari prima di iniziare un trattamento con testosterone e ottimizzare la prevenzione secondaria in soggetti con pregressa malattia cardiovascolare	Forte
Trattare con cautela soggetti ipogonadici con pregressa malattia cardiovascolare, tromboembolismo venoso o scompenso cardiaco cronico che necessitano del trattamento con testosterone, monitorando attentamente le condizioni cliniche, l'ematocrito (che non deve superare lo 54%) e i livelli di testosterone che devono rimanere il più possibile nel range fisiologico per età	Forte

6. FOLLOW-UP

6.1 – Sorveglianza del paziente in terapia sostitutiva con testosterone

I pazienti in terapia con testosterone devono essere controllati regolarmente, in quanto potrebbero presentarsi dei sintomi legati allo stimolo androgenico. Gli effetti collaterali della terapia con testosterone sono limitati, ma la loro incidenza e rilevanza clinica non è del tutto chiara. Lo scopo principale della terapia è alleviare i sintomi e risolvere il deficit di testosterone. Il monitoraggio attento delle modifiche della condizione clinica del paziente è quindi elemento essenziale della visita di follow-up. Gli effetti della terapia con testosterone sul desiderio sessuale potrebbero comparire già dopo tre settimane di trattamento, e raggiungere un plateu a sei settimane [88]. I miglioramenti della funzione erettile e dell'eiaculazione potrebbero richiedere sino a sei mesi [88]. Gli effetti sulla QoL e sui sintomi depressivi, potrebbero manifestarsi entro un mese, ma il raggiungimento della massima efficacia richiede più tempo [88].

6.2 – Livelli di testosterone

Non ci sono dati sufficienti per definire quali siano i livelli ottimali di testosterone sierico da mantenere durante il trattamento. L'opinione degli esperti del settore è che il trattamento con testosterone dovrebbe riportare i livelli ormonali nel range medio di normalità relativo all'età specifica del paziente, che solitamente è sufficiente ad alleviare la maggior parte dei disturbi associati al deficit. Il monitoraggio ottimale dei livelli di testosterone sierico dipende anche dal tipo di formulazione di testosterone utilizzata. E' importante valutare la regressione dei sintomi e l'assenza di risposta deve indurre l'interruzione della terapia e l'eventuale rivalutazione diagnostica.

6.3 – Densità ossea

La densità minerale ossea (BMD) dovrebbe essere monitorata sono nei soggetti in cui la BMD era anormale prima dell'inizio della terapia con testosterone. Un aumento del BMD a livello della colonna lombare potrebbe essere evidente già dopo sei mesi di trattamento e potrebbe continuare per più di tre anni [88].

6.4 – Ematocrito

E' importante evitare di occludere il vaso durante il prelievo venoso per la valutazione dell'ematocrito [184]. L'ematocrito elevato è l'effetto collaterale più frequente della terapia con testosterone. L'impatto clinico dell'ematocrito elevato non è chiaro, ma potrebbe essere associato ad iperviscosità e trombosi [190]. L'effetto sull'eritropoiesi potrebbe essere evidente a partire dai 3 mesi di terapia e raggiungere un picco a dodici mesi [88].

6.5 – Salute prostatica

La terapia sostitutiva con testosterone induce un aumento marginale del PSA e del volume prostatico, che raggiungono un plateau a dodici mesi [88]. I vecchi timori riguardo a un rischio aumentato di tumore della

prostata legato al trattamento con testosterone sono stati fugati da numerose meta-analisi [124, 148, 153, 197]. Tuttavia, non ci sono dati sufficienti a lungo termine che permettano di trarre delle conclusioni definitive sulla sicurezza della terapia con testosterone relativamente al rischio di sviluppare tumore prostatico. Il monitoraggio prostatico resta pertanto indicato. I soggetti con un aumento sostanziale e costante del PSA dovrebbero essere studiati per escludere il rischio di tumore della prostata.

6.6 – Monitoraggio cardiovascolare

I pazienti con pregresse patologie cardiovascolari devono essere monitorati con attenzione. Nei soggetti con scompenso cardiaco cronico, la terapia con testosterone può portare a ritenzione idrica e peggioramento delle condizioni cliniche [192, 193]. Se si sceglie di trattare l'ipogonadismo in soggetti con patologie cardiache cronice, è essenziale che i pazienti siano seguiti attentamente con regolari valutazioni cliniche, dosaggi del testosterone e dell'ematocrito.

6.7 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Valutare la risposta alla terapia con testosterone a tre, sei e dodici mesi dopo l'inizio, e dopo annualmente	Forte
Monitorare i livelli di testosterone ed ematocrito a tre, sei e dodici mesi, quindi annualmente. Ridurre il dosaggio di testosterone o cambiare il tipo di formulazione da intramuscolo a topica o eseguire un salasso se l'ematocrito supera lo 54%. Se l'ematocrito resta elevato, interrompere la terapia con testosterone e riprenderla a un più basso dosaggio una volta che l'ematocrito si è normalizzato.	Forte
Valutare la salute prostatica tramite esplorazione rettale e PSA prima e dopo l'inizio della terapia con testosterone. Monitorare il PSA a tre, sei e dodici mesi e dopo annualmente.	Forte
Valutare la presenza di eventuali sintomi cardiovascolari in pazienti con storia di malattie cardiovascolari, prima di cominciare il trattamento con testosterone ed eseguire un monitoraggio clinico regolare	Forte

REFERENZE

1. Dohle, G.R., et al., EAU Guidelines Panel on Male Hypogonadism, Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2012: Arnhem, the Netherlands.
http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/

2. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? Bmj, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

3. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

4. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

5. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. Bmj, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

6. 't Hoen, L., et al. What are the risks of major cardiovascular events (MACE) from testosterone replacement therapy (TRT)? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2016.
http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.asp?src=trip&ID=CRD42016035584

7. Van den Broeck T., et al. What are the benefits and harms of testosterone treatment for male sexual dysfunction? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2015.
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015028029

8. Nieschlag, E., et al., Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd edn. 2010, Heidelberg.
http://www.springer.com/us/book/9783540783541

9. Khera, M., et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2016. 13: 1787.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914560

10. Kaufman, J.M., et al. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev, 2005. 26: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901667

11. Wu, F.C., et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93: 2737.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270261

12. Hall, S.A., et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93: 3870.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664536

13. Nieschlag, E., et al., Testosterone: action, deficiency, substitution. 2004, Cambridge.
http://www.andrology.org/books/37-isa-library/books/114-testosterone-action-deficiency-substitution

14. Parker, K.L., et al. Genes essential for early events in gonadal development. Cell Mol Life Sci, 1999. 55: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412366

15. Brinkmann, A.O. Molecular mechanisms of androgen action--a historical perspective. Methods Mol Biol, 2011. 776: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796517

16. Bentvelsen, F.M., et al. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. Mol Cell Endocrinol, 1994. 105: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821714

17. Singh, J., et al. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. Endocrinology, 1995. 136: 5311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588276

18. Sun, Y.T., et al. The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. Endocrinology, 1989. 125: 1000.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2502373

19. McLachlan, R.I., et al. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. J Androl, 2002. 23: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868805

20. Weinbauer, G.F., et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. Hum Reprod, 1993. 8 Suppl 2: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276968

21. de Ronde, W., et al. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. Reprod Biol Endocrinol, 2011. 9: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693046

22. Brinkmann, A.O. Molecular basis of androgen insensitivity. Mol Cell Endocrinol, 2001. 179: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420135

23. Zitzmann, M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. Nat Clin Pract Urol, 2007. 4: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347661

24. Rajender, S., et al. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. Asian J Androl, 2007. 9: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586

25. Canale, D., et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 63: 356.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117826

26. Bobjer, J., et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 85: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857217

27. Latif, T., et al. Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. Am J Epidemiol, 2017. 186: 910.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28498890

28. Bojesen, A., et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88: 622.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574191

29. Tuttelmann, F., et al. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. Mol Hum Reprod, 2010. 16: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228051

30. Abouassaly, R., et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. Eur Urol, 2011. 60: 516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684072

31. Eberhard, J., et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. Eur J Endocrinol, 2008. 158: 561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362304

32. Puhse, G., et al. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. Int J Androl, 2011. 34: e351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062302

33. Shimon I., et al. Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. Pituitary, 2014. 17: 246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756784

34. Behre, H., et al., Andrology - male reproductive health and dysfunction. 3rd edn., in Springer. 2010: Berlin.
http://www.springer.com/us/book/9783540783541

35. Pitteloud, N., et al. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Front Horm Res, 2010. 39: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20389092

36. Sedlmeyer, I.L., et al. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87: 5581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466356

37. Kelsey, T.W., et al. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. PLoS One, 2014. 9: e109346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25295520

38. Nieschlag, E., et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur Urol, 2005. 48: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951102

39. Wang, C., et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. Eur Urol, 2009. 55: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364

40. Nieschlag, E., et al., Disorders at the testicular level. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). Andrology - male reproductive health and dysfunction. 3rd edn., in Andrology - male reproductive health and dysfunction. 2010, Springer: Berlin.
http://www.springer.com/us/book/9783540783541

41. Buchter, D., et al. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. Eur J Endocrinol, 1998. 139: 298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758439

42. Sykiotis, G.P., et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 3019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382682

43. Rohayem, J., et al. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. Endocrine, 2017. 55: 914.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28070708

44. Huhtaniemi, I., et al. Gonadotrophin resistance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. 20: 561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332

45. El Osta, R., et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. Basic & Clinical Andrology, 2017. 27: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332

46. Bhasin, S., et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 2536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525905

47. Rosner, W., et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090633

48. Rosner, W., et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 4542.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926540

49. Wang, C., et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764758

50. Rastrelli G., et al. Development of and Recovery from Secondary Hypogonadism in Aging Men: Prospective Results from the EMAS. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100: 3172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000545

51. Bhasin, S., et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. 281: E1172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701431

52. Wu, F.C., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med, 2010. 363: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979

53. Bhasin, S., et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96: 2430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697255

54. Ahern T., et al. New horizons in testosterone and the ageing male. Age Ageing, 2015. 44: 188.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25666224

55. Vesper, H.W., et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. Steroids, 2009. 74: 498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428438

56. Bremner, W.J., et al. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. J Clin Endocrinol Metab, 1983. 56: 1278.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6841562

57. Morales A. Testosterone Deficiency Syndrome: An overview with emphasis on the diagnostic conundrum. Clin Biochem. 2014. 47: 960.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355693

58. Berookhim B, et al. Intra-individual variations in serum total testosterone among men presenting for evaluation of hypogonadism. J Urol, 2014. 191 (41) e334, 2014.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01201-4/abstract

59. Buvat, J., et al. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. J Urol, 1997. 158: 1764.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334596

60. Moore, C., et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. Eur Urol, 2004. 46: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183551

61. Morley, J.E., et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism, 2000. 49: 1239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016912

62. Smith, K.W., et al. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. 53: 703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155092

63. Basaria S., et al. Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. Pain, 2015. 156: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599449

64. Birthi P., et al. Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: A systematic review. J Opioid Manag, 2015. 11: 255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985810

65. Traggiai, C., et al. Delayed puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002. 16: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11987904

66. Lanfranco, F., et al. Klinefelter's syndrome. Lancet, 2004. 364: 273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106

67. Zitzmann, M., et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91: 4335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926258

68. Schneider, G., et al. Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. Psychoneuroendocrinology, 2010. 35: 578.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804943

69. Zitzmann, M., et al. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. Int J Androl, 2003. 26: 76.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641825

70. Dhindsa, S., et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: 5462.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531498

71. Ding, E.L., et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Jama, 2006. 295: 1288.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537739

72. Kapoor, D., et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. Diabetes Care, 2007. 30: 911.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392552

73. Kalinchenko, S.Y., et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. Aging Male, 2003. 6: 94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898793

74. Giltay, E.J., et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. J Sex Med, 2010. 7: 2572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524974

75. Hackett G, et al. - Testosterone Undecanoate improves Sexual Function in Men with Type 2 diabetes and Severe Hypogonadism: Results from a 30 week randomized placebo controlled study. BJU Int , 2016 Apr 28., 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124889

76. Jones, T.H., et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). Diabetes Care, 2011. 34: 828.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386088

77. Gianatti, E.J., et al. Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99: 3821.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978674

78. Muraleedharan, V., et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol, 2013. 169: 725.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23999642

79. Rao, P.M., et al. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. Nat Rev Endocrinol, 2013. 9: 479.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797822

80. Grossmann, M., et al. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. 83: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557752

81. Dwyer A. A., et al. Psychosexual Development in Men with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism on Long-Term Treatment: A Mixed Methods Study. Sex Med, 2015. 3: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844173

82. Rastrelli G, et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. Andrology, 2014. 2: 794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271205

83. Rohayem, J., et al. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. Clin Endocrinol (Oxf), 2017. 86: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467188

84. Camacho, E.M., et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. Eur J Endocrinol, 2013. 168: 445.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425925

85. Kumagai, H., et al. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. Endocr J, 2015. 62: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753766

86. Eriksson, J., et al. Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. PLoS ONE [Electronic Resource], 2017. 12: e0176277.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448539

87. Caminiti, G., et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. J Am Coll Cardiol, 2009. 54: 919.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712802

88. Saad, F., et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. Eur J Endocrinol, 2011. 165: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753068

89. Storer, T.W., et al. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. J Am Geriatr Soc, 2008. 56: 1991.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795988

90. Bello A. K., et al. Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 2014. 63: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896484

91. Irwig, M.S. Bone health in hypogonadal men. Curr Opin Urol, 2014. 24: 608.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144148

92. Isidori, A.M., et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 63: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117815

93. Tracz, M.J., et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91: 2011.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720668

94. Shanbhogue V. V, et al. - Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in Klinefelter syndrome. Journal of Bone & Mineral Research. 29(11):2474 82, 2014 Nov., 2014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096924

95. Kelly, D.M., et al. Testosterone and obesity. Obes Rev, 2015. 16: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982085

96. Gaffney, C.D., et al. Osteoporosis and Low Bone Mineral Density in Men with Testosterone Deficiency Syndrome. Sex Med Rev, 2015. 3: 298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784602

97. Saad, F., et al. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. Obesity (Silver Spring), 2013. 21: 1975.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512691

98. Traish, A.M., et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. Int J Clin Pract, 2014. 68: 314.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127736

99. Zitzmann, M., et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. J Sex Med, 2013. 10: 579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22812645

100. Araujo, A.B., et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96: 3007.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816776

101. Corona, G., et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf, 2014. 13: 1327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139126

102. Haring, R., et al. Association of low testosterone levels with all-cause mortality by different cut-offs from recent studies. Eur Heart J, 2010. 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20164245

103. Morgentaler, A. Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. J Sex Med, 2014. 11: 1362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787518

104. Santos M. R, et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. Arq Bras Cardiol, 2015. 105:256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200897

105. Wallis, C.J., et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016. 4: 498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165609

106. Yeap, B.B., et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99: E9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257908

107. Zarotsky V, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. Andrology, 2014. 2: 819.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269643

108. Basaria S., et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2015. 314: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262795

109. Sharma, R., et al. Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc, 2017. 6: 09.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28487389

110. Roy, C.N., et al. Association of testosterone levels with anemia in older men a controlled clinical trial. JAMA Intern Med, 2017. 177: 480.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241237

111. Isidori A. M, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment - A systematic review. Eur Urol, 2014. 65: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050791

112. Snyder, P.J., et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med, 2016. 374: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886521

113. Brock G, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. J Urol, 2016. 195: 699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498057

114. Hackett, G., et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. J Sex Med, 2013. 10: 1612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262795

115. Corona, G., et al. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. Eur Urol, 2017. 20: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434676

116. Cunningham, G.R., et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol and Metab, 2016. 101: 3096.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355400

117. Corona G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. J Sex Med, 2014. 11: 1577.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697970

118. Mulhall J. P, et al. Impact of Baseline Total Testosterone Level on Successful Treatment of Sexual Dysfunction in Men Taking Once-Daily Tadalafil 5 mg for Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: An Integrated Analysis of Three Randomized Controlled Trials. J Sex Med, 2016. 13: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017071

119. Spitzer M, et al. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. Andrology, 2013. 1: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106072

120. Cherrier M. M, et al. Testosterone Treatment of Men With Mild Cognitive Impairment and Low Testosterone Levels. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2015. 30: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392187

121. Resnick, S.M., et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. JAMA, 2017. 317: 717.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241356

122. Amanatkar, H.R., et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. Ann Clin Psychiatry, 2014. 26: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501728

123. Bassil, N., et al. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. Ther Clin Risk Manag, 2009. 5: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707253

124. Calof, O.M., et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. 60: 1451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333

125. Parsons, J.K., et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. 14: 2257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172240

126. Wang, C., et al. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. J Androl, 2010. 31: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133964

127. Bhasin, S., et al. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989221

128. Comhaire, F.H. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. Eur Urol, 2000. 38: 655.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111180

129. Ohlander, S.J., et al. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. Sex Med Rev, 2017. 16: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526632

130. Lakshman, K.M., et al. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. Clin Interv Aging, 2009. 4: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966909

131. Swerdloff, R.S., et al. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. J Endocrinol Invest, 2005. 28: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042369

132. Belkoff, L., et al. Efficacy and safety of testosterone replacement gel for treating hypogonadism in men: phase III open-label studies. Andrologia, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295450

133. Dobs A, et al. Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. J Sex Med, 2014. 11: 857.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283410

134. Winter A, et al. Predictors of poor response to transdermal testosterone therapy in men with metabolic syndrome. J Urol, 2014. 191: e528.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01736-4/abstract

135. Ramasamy, R., et al. Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. J Urol, 2014. 192: 875.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657837

136. Wiehle R, et al. Testosterone restoration using enclomiphene citrate in men with secondary hypogonadism: A pharmacodynamic and pharmacokinetic study. BJU Int, 2013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875626

137. Wiehle, R.D., et al. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. Fertil Steril, 2014. 102: 720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044085

138. Wiehle R. D, et al. Enclomiphene citrate stimulates serum testosterone in men with low testosterone within 14 days. J Mens Health, 2014. 11: 1.
https://www.researchgate.net/publication/271134289

139. Zitzmann M, et al. Gonadotropin Treatment in Male Infertility. J Reproduktionsmed Endokrinol, 2013. 10 (Sonderheft 1) : 23.
http://www.kup.at/kup/pdf/11275.pdf

140. Nieschlag, E., et al. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. Reprod Biol Endocrinol, 2017. 15: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270212

141. Ho C. C. K, et al. Treatment of the hypogonadal infertile male - A review. Sex Med Rev, 2013. 1: 42.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784559

142. Jockenhovel, F., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. 45: 61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796140

143. Kelleher, S., et al. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. 55: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678837

144. Johansen Taber, K.A., et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). Oncol Rep, 2010. 24: 1115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878100

145. Medras, M., et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. Breast Cancer Res Treat, 2006. 96: 263.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418796

146. Severi, G., et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. 15: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434592

147. Stattin, P., et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. Int J Cancer, 2004. 108: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648709

148. Marks, L.S., et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with lateonset hypogonadism: a randomized controlled trial. JAMA, 2006. 296: 2351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798

149. Thirumalai A, et al. - Stable Intraprostatic Dihydrotestosterone in Healthy Medically Castrate Men Treated with Exogenous Testosterone. J Clin Endocrinol Metab, 2016 101: 2937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172434

150. Cooper, C.S., et al. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. J Urol, 1998. 159: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649259

151. Baillargeon, J., et al. Long-term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer. J Urol, 2015. 194: 1612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066403

152. Corona, G., et al. Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. World J Mens Health, 2017. 35: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497912

153. Shabsigh, R., et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. Int J Impot Res, 2009. 21: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633357

154. Kaplan, A.L., et al. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. Eur Urol, 2016. 69: 894.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443943

155. Kaplan, A.L., et al. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. J Sex Med, 2014. 11: 1063.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443943

156. Aversa, A., et al. Cardiometabolic complications after androgen deprivation therapy in a man with prostate cancer: effects of 3 years intermittent testosterone supplementation. Front Endocrinol (Lausanne), 2012. 3: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645517

157. Kaufman, J.M., et al. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. J Urol, 2004. 172: 920.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998

158. Sarosdy, M.F. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. Cancer, 2007. 109: 536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557

159. Muraleedharan, V., et al. Testosterone and mortality. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. 81: 477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041142

160. Ohlsson, C., et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. J Am Coll Cardiol, 2011. 58: 1674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982312

161. Soisson, V., et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. Maturitas, 2013. 75: 282.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706278

162. Jones, T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? Trends Endocrinol Metab, 2010. 21: 496.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381374

163. Corona, G., et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. Eur J Endocrinol, 2011. 165: 687.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852391

164. Malkin, C.J., et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. Heart, 2010. 96: 1821.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959649

165. Haddad, R.M., et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc, 2007. 82: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783

166. Basaria, S., et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med, 2010. 363: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293

167. Finkle, W.D., et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. PLoS One, 2014. 9: e85805.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489673

168. Vigen, R., et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA, 2013. 310: 1829.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193080

169. FDA. Briefing Briefing document 2016. Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee Meeting.
https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugsreproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm530330.pdf

170. FDA. Advisory committee industry briefing document. Testosterone therapy. Bone, reproductive and urologic drugs advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee. 2014.
https://www.swedish.org/~/media/images/swedish/cme1/syllabuspdfs/r3%202016/06a_fda%2advisory%20committee.pdf

171. Xu, L., et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Med, 2013. 11: 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597181

172. Yuen K. C. J. Testosterone and cardiovascular disease: Controversy or wake-up call? Cardiovascular Endocrinol, 2014. 3: 117.
http://universalmensclinic.com/wp-content/uploads/2014/10/TRT-CVD-review-paper-Sept-2014.pdf

173. Schooling, C.M. Testosterone and cardiovascular disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014. 21: 202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722171

174. Roberts C. K, et al. Effects of varying doses of testosterone on atherogenic markers in healthy younger and older men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014. 306: R118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24305063

175. Sharma, R., et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. Eur Heart J, 2015. 36: 2706.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248567

176. Anderson, J.L., et al. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. Am J Cardiol, 2016. 117: 794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26772440

177. Shores, M.M., et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97: 2050.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496507

178. Baillargeon, J., et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. Ann Pharmacother, 2014. 48: 1138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066403

179. Traish, A.M., et al. Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017. 22: 414.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421834

180. Maggi, M., et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). Int J Clin Pract, 2016. 70: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774779

181. Jones S. D., et al. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. Sex Med Rev, 2015. 3: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784544

182. Gagnon, D.R., et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. Am Heart J, 1994. 127: 674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8122618

183. Boffetta, P., et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. Int J Epidemiol, 2013. 42: 601.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569195

184. McMullin, M.F., et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol, 2005. 130: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029446

185. Budoff, M.J., et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. JAMA, 2017. 317: 708.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241355

186. Baillargeon, J., et al. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. Mayo Clin Proc, 2015. 90: 1038.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205547

187. Sharma, R., et al. Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study of the Veterans Administration Database. Chest, 2016. 150: 563.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179907

188. Glueck, C.J., et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. Metabolism, 2014. 63: 989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930993

189. Martinez, C., et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. BMJ, 2016. 355: i5968.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903495

190. Holmegard, H.N., et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. J Thromb Haemost, 2014. 12: 297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329981

191. Corona, G., et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? J Investig Med, 2017. 10: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495861

192. Malkin, C.J., et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. Eur Heart J, 2006. 27: 57.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093267

193. Pugh, P.J., et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. Heart, 2004. 90: 446.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020527

194. Hanafy, H.M. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? J Sex Med, 2007. 4: 1241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645445

195. Rahnema C. D, et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment. Fertil Steril, 2014. 101: 1271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636400

196. Christou, M.A., et al. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Med, 2017. 04: 04.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258581

197. Fernandez-Balsells, M.M., et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 2560.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906

Capitolo

DISFUNZIONI SESSUALI MASCHILI

K. Hatzimouratidis *(Chair)*
F. Giuliano
I. Moncada
A. Muneer
T. Diemer *(Vice-chair)*
P. Verze

Guideline Associates:
A. Parnham
E.C. Serefoglu

Traduzione a cura di:

Coordinatore:
P. Verze

Hanno collaborato:
M. Capece
M. Creta
G. Ivan Russo

1. INTRODUZIONE

1.1 – Obiettivi

Queste linee guida comprendono quattro sezioni. Lo scopo delle prime due sezioni è di presentare le prove attuali per la diagnosi e il trattamento di pazienti affetti da disfunzione erettile (DE) e eiaculazione precoce (PE). La disfunzione erettile e l'EP sono le due principali lamentele nella medicina sessuale maschile [1, 2]. Le terapie farmacologiche hanno completamente cambiato l'approccio diagnostico e terapeutico all'ED.

Lo scopo della terza sezione è di fornire all'urologo praticante le prove più recenti sulla diagnosi e la gestione della curvatura del pene per aiutarlo nel loro processo decisionale. La curvatura del pene è un disturbo urologico comune che può essere congenito o acquisito. La curvatura congenita viene brevemente discussa in queste linee guida come una patologia distinta nella popolazione adulta senza alcuna altra anormalità concomitante (come le anomalie uretrali). Per la curvatura peniena congenita pediatrica, fare riferimento alle Linee guida EAU sull'urologia pediatrica, Capitolo sulla curvatura peniena congenita [3]. La curvatura acquisita è dovuta principalmente alla malattia di Peyronie ma può anche essere dovuta allo sviluppo di fibrosi a seguito di frattura del pene.

L'obiettivo della quarta sezione è presentare le prove attuali per la diagnosi e il trattamento dei pazienti affetti da priapismo. Il priapismo è una condizione patologica che rappresenta un vero disturbo dell'erezione del pene che persiste per più di quattro ore e oltre, o non è correlato all'interesse o alla stimolazione sessuale [4]. Nel complesso, le erezioni che durano fino a quattro ore sono definite per consenso come "prolungate". Il priapismo può verificarsi a tutte le età. Il tasso di incidenza del priapismo nella popolazione generale è basso (0,5-0,9 casi ogni 100.000 persone all'anno) [5, 6]. Negli uomini con anemia falciforme, la prevalenza del priapismo è fino al 3,6% negli uomini di età inferiore ai diciotto anni [7], aumentando fino al 42% negli uomini di età superiore ai diciotto anni [8-11].

Va sottolineato che le linee guida cliniche presentano le migliori prove disponibili per gli esperti. Tuttavia, le seguenti raccomandazioni sulle linee guida non porteranno necessariamente al risultato migliore. Le linee guida non possono mai sostituire l'esperienza clinica quando si prendono decisioni terapeutiche per i singoli pazienti, ma piuttosto aiutano a focalizzare le decisioni, tenendo conto anche dei valori personali e delle preferenze / circostanze individuali dei pazienti. Le linee guida non sono obbligatorie e non pretendono di essere uno standard legale di cura.

1.2 – Storia delle pubblicazioni

Le prime linee guida EAU sulla disfunzione erettile sono state pubblicate nel 2000 con successivi aggiornamenti nel 2001, 2002, 2004, 2005, 2009, 2013 e 2014. In particolare, il documento del 2009 ha presentato un aggiornamento significativo della pubblicazione precedente con l'inserimento dell'argomento " Eiaculazione precoce "e il testo è stato rinominato" Linee guida EAU sulla disfunzione sessuale maschile "[12]. Nel 2011 il gruppo di esperti scientifici ha deciso di sviluppare nuove linee guida riguardanti la curvatura del pene, che ha portato a una nuova pubblicazione nel 2012 [13]. Nel 2014 è stata completata una linea guida sul Priapismo [14].

L'edizione 2016 ha fuso le precedenti linee guida EAU per ED, PE, curvatura del pene e priapismo in un'unica linea guida [15]. Nel 2017 è stata eseguita una ricerca dell'ambito che copre tutte le aree della linea guida ed è stata aggiornata di conseguenza.

1.3 – Composizione del Gruppo di Esperti

Il panel dell'EAU sulle disfunzioni sessuali maschili è composto da urologi, selezionati in base alla loro esperienza per rappresentare i professionisti che trattano pazienti affetti da DE, EP, curvatura del pene e priapismo.

2. METODI

2.1 – Introduzione

In occasione dell'edizione 2018, l'Ufficio Linee Guida ha adottato, per tutte le 20 Linee Guida, il sistema GRADE modificato [21,22]. Per ogni raccomandazione all'interno delle linee guida c'è un modulo di valutazione della forza della raccomandazione basata una serie di elementi chiave:

- La qualità complessiva delle prove esistenti per la raccomandazione, la bibliografia utilizzata nel testo è classificata secondo il sistema di classificazione modificato basato sull' Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence [23]
- La grandezza dell'effetto (effetti individuali o combinati)
- La certezza dei risultati (precisione, coerenza, eterogeneità e altri dati statistici o fattori correlati allo studio
- L'equilibrio tra risultati desiderabili e indesiderabili
- L'impatto del valore attribuito dal paziente all'intervento e della preferenza del paziente
- La certezza dei valori e delle preferenze dei pazienti

Questi elementi chiave rappresentano la base utilizzata dai vari panel per definire il grado della forza di ciascuna raccomandazione. La forza di ogni raccomandazione è rappresentata dalle parole "forte" o "debole" [24]. La forza di ciascuna raccomandazione è determinata dall'equilibrio tra le conseguenze auspicabili e indesiderabili delle alternative terapeutiche, la qualità delle prove (compresa la certezza delle stime) e la natura e variabilità dei valori e delle preferenze del paziente. I moduli di valutazione della forza saranno resi disponibili online. Informazioni addizionali possono essere trovate nella sezione Metodologia generale di questa stampa e online sul sito web di EAU *http://www.uroweb.org/guideline/*.

Un elenco di associazioni che approvano le linee guida EAU può anche essere visualizzato online all'indirizzo sopra indicato.

Per la versione del 2018, è stata eseguita una ricerca di ambito che copre tutte le aree della linea guida, a partire da Maggio 2016 fino a Maggio 2017.

Sono stati interrogati i seguenti database: Embase, Medline e il registro centrale di Cochrane dei degli Studi Controllati, con una limitazione a revisioni sistematiche e meta-analisi di studi randomizzati e controllati (RCT). Sono stati identificati 220 record, recuperati e controllati per rilevanza, di cui sono state selezionate 58 pubblicazioni da includere. Una strategia di ricerca dettagliata è disponibile online: *http://www.uroweb.org/guideline/male-infertility/*.

2.2 – Revisione

Questo documento è stato sottoposto a peer review prima della pubblicazione nel 2015.

2.3 – Direzioni future

I risultati di revisioni sistematiche in corso e nuove saranno inclusi nella versione 2019 delle Linee Guida sulle Disfunzioni Sessuali maschili.

Le revisioni sistematiche in corso sono:

- Qual è l'efficacia (efficacia e sicurezza) del trattamento non operatorio della Malattia di La Peyronie?
- Qual è l'efficacia (efficacia e sicurezza) del trattamento chirurgico per la malattia di Peyronie?
- Quali sono i benefici e i danni del trattamento con testosterone per la disfunzione sessuale maschile? [25].

3. DISFUNZIONI SESSUALI MASCHILI

3.1 – DISFUNZIONE ERETTILE

3.1.1 – Epidemiologia / eziologia / fisiopatologia

L'erezione del pene è un fenomeno complesso che implica un equilibrio delicato e coordinato tra i compartimenti neurologici, vascolari e tissutali. Include la dilatazione arteriosa, il rilassamento della muscolatura liscia trabecolare e l'attivazione del meccanismo veno-occlusivo corporeo [1]. La disfunzione erettile è definita come la persistente incapacità di raggiungere e mantenere un'erezione sufficiente a consentire prestazioni sessuali soddisfacenti [2]. La disfunzione erettile può influire sulla salute fisica e psicosociale e può avere un impatto significativo sulla qualità della vita (QoL) dei malati e dei loro partner [3-5]. Vi è una crescente evidenza che la DE può essere una manifestazione precoce di malattia coronarica e vasculopatia periferica. La disfunzione erettile non deve essere considerata solo come un aspetto della Qualità della Vita (QoL), ma anche come un potenziale segnale di pericolo per le malattie cardiovascolari (CVD) [6-8].

3.1.1.1 – Epidemiologia

I dati epidemiologici hanno mostrato un'alta prevalenza e incidenza di DE in tutto il mondo. Tra tutti , il Massachusetts Male Aging Study (MMAS) [3] ha riportato una prevalenza complessiva del 52% di DE in uomini non istituzionalizzati di età compresa tra 40 e 70 anni nell'area di Boston; la prevalenza specifica per DE lieve, moderata e completa era rispettivamente del 17,2%, 25,2% e 9,6%. In un altro studio sugli uomini di età compresa tra 30 e 80 anni, la prevalenza di DE è stata del 19,2%, con un forte aumento correlato all'età, dal 2,3% al 53,4% [9]. Il tasso di incidenza di DE (nuovi casi ogni 1.000 uomini all'anno) era di 26 nei dati a lungo termine dello studio MMAS [10] e 19.2 (follow-up medio di 4,2 anni) in uno studio olandese [11]. In uno studio cross-sectional tra gli uomini che cercavano il primo aiuto medico per la presenza di DE di nuova insorgenza, un paziente su quattro aveva meno di 40 anni, con quasi il 50% dei giovani che lamentavano una DE grave[12]. Tuttavia, le differenze tra questi studi possono essere spiegate dalle differenze nella metodologia, nelle età e nello stato socio-economico e culturale delle popolazioni studiate.

3.1.1.2 – Fattori di rischio

La disfunzione erettile condivide fattori di rischio non modificabili e modificabili in comune con la malattia cardiovascolare (CVD) (ad es. obesità, diabete mellito, dislipidemia, sindrome metabolica, mancanza di esercizio fisico e fumo) [5, 13-15]. E' stata confermata anche l'associazione tra DE ed età, durata del diabete mellito, scarso controllo glicemico, indice di massa corporea (BMI) [16] [17], apnea ostruttiva del sonno ed iperomocisteinemia [18, 19] [20]. È stata anche descritta un'associazione tra DE e deficit di vitamina D [21, 22]. Numerosi studi hanno dimostrato che la modifica dello stile di vita [7, 23] e la farmacoterapia [23, 24] per i fattori di rischio CVD possono essere di aiuto nel migliorare la funzione sessuale negli uomini con DE. Tuttavia, va sottolineato che sono necessari studi prospettici più controllati per determinare gli effetti dell'esercizio o di altri cambiamenti nello stile di vita nella prevenzione o nel trattamento della DE [8].

Studi epidemiologici hanno anche dimostrato evidenze consistenti di un'associazione tra sintomi del tratto urinario inferiore (LUTS)/iperplasia prostatica benigna (IPB) e disfunzione sessuale, indipendentemente

dall'età, altre comorbidità e vari fattori legati allo stile di vita [25]. Lo studio Multinational Survey on the Ageing Male (MSAM-7) - condotto negli Stati Uniti, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Spagna e Regno Unito - ha studiato sistematicamente la relazione tra LUTS e disfunzione sessuale in> 12.000 uomini di età compresa tra 50 e 80 anni. Dell'83% degli uomini che hanno riferito di essere sessualmente attivi, la prevalenza complessiva di LUTS era del 90%, con una prevalenza complessiva di DE del 49% e una completa assenza di erezione riportata nel 10% dei pazienti. Inoltre, la prevalenza complessiva dei disturbi dell'eiaculazione era del 46% [26]. È stata inoltre confermata un'associazione tra prostatite cronica / sindrome da dolore pelvico cronico e DE [27]. Gli effetti sulla funzione erettile variano a seconda del tipo di intervento chirurgico utilizzato negli uomini con LUTS / BPH [28]. Una recente raccolta di dati epidemiologici ha inoltre evidenziato altri fattori di rischio inattesi potenzialmente associati a DE tra cui la psoriasi [29-31], artrite gottosa [32, 33] spondilite anchilosante [34], steatosi epatica non alcolica [35], parodontite cronica [36], glaucoma ad angolo aperto [37], malattia infiammatoria intestinale [38] e biopsia prostatica guidata con ecografia transrettale (TRUS) [39].

3.1.1.3 – Fisiopatologia

La fisiopatologia della DE può essere vascolare, neurogena, anatomica, ormonale, indotta da farmaci e/o psicogena (Tabella 1) [1].

Tabella 1: Fisiopatologia della DE

Vascolare
Malattie cardiovascolari (ipertensione, malattia coronarica, vasculopatia periferica, ecc.)
Diabete mellito
Iperlipidemia
Fumo
Chirurgia pelvica maggiore (prostatectomia radicale (PR)) o radioterapia (pelvi o retroperitoneo)
Neurogena
Cause centrali
Disturbi degenerativi (sclerosi multipla, morbo di Parkinson, atrofia multipla, ecc.)
Trauma del midollo spinale o malattie
Ictus
Tumori del sistema nervoso centrale
Cause periferiche
Diabete mellito di tipo 1 e 2
Insufficienza renale cronica
Polineuropatia
Chirurgia (chirurgia maggiore del bacino / retroperitoneo)
Chirurgia dell'uretra (stenosi uretrale, uretroplastica, ecc.)
Anatomico o strutturale
Ipospadia, epispadia
Micropene

La malattia di Peyronie
Cancro del pene
Fimosi
Ormonale
ipogonadismo
iperprolattinemia
Iper- e ipotiroidismo
Iper- e ipocortisolismo (malattia di Cushing, ecc.)
Panipopituitarismo e molteplici disturbi endocrini
Farmaco-indotta
Antipertensivi (diuretici tiazidici, ecc.)
Antidepressivi (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, triciclici)
Antipsicotici (neurolettici, ecc.)
Antiandrogeni (analoghi e antagonisti del GnRH)
Droghe ricreative (alcol, eroina, cocaina, marijuana, metadone, droghe sintetiche, steroidi anabolizzanti, ecc.)
Psicogeno
Tipo generalizzato (ad esempio, mancanza di suscettibilità e disturbi dell'intimità sessuale)
Tipo di situazione (ad esempio, problemi correlati al rendimento, correlati alle prestazioni o dovuti a difficoltà)
Trauma
Frattura del pene
Fratture pelviche

3.1.1.3.1 – DE post- prostatectomia radicale, DE post-radioterapia e DE post-brachiterapia

La prostatectomia radicale (PR) in qualsiasi forma (aperta, laparoscopica o robotica) è una procedura ampiamente eseguita per i pazienti con carcinoma prostatico clinicamente localizzato (PCa) e un'aspettativa di vita di almeno dieci anni [40]. Questa procedura può portare a sequele specifiche che influiscono sulla qualità della vita. Questo risultato è diventato sempre più importante con la diagnosi più frequente di PCa negli uomini più giovani [41, 42]. La ricerca ha dimostrato che il 25-75% degli uomini sviluppa la DE post-PR [43]. Di rilevanza clinica è il tasso di recupero della funzione erettile postoperatoria non assistita che risulta compreso tra il 20 e il 25% nella maggior parte degli studi (questi tassi non risultano né migliorati sostanzialmente né variati negli ultimi diciassette anni) [44]. Data la crescente importanza clinica della PR assistita da robot (RARP), questo tipo di chirurgia sta diventando il paradigma per i risultati funzionali post-operatori. Una revisione sistematica (RS) ha mostrato un vantaggio significativo a favore della RARP in confronto alla PR retropubica a cielo aperto in termini di tassi di potenza a 12 mesi [45], senza differenze significative tra PR laparoscopica e RARP. Alcune relazioni recenti confermano che la possibilità di recupero della funzione erettile è circa il doppio nella RARP rispetto alla PR a cielo aperto [46]. Recentemente uno studio prospettico, controllato, non randomizzato di pazienti sottoposti a PR in centri svedesi di Fourteem che confrontavano RARP e PR retropubica ha mostrato un piccolo miglioramento rispetto alla funzione erettile (FE) dopo RARP [47]. Al contrario, uno studio rando-

mizzato controllato di fase 3 su uomini assegnati alla PR a cielo aperto o RARP ha mostrato che le due tecniche hanno dato risultati simili a 12 settimane [48]. Nel complesso, sono necessari studi prospettici più controllati, con follow-up a lungo termine per determinare la superiorità della RARP rispetto alla PR a cielo aperto in termini di tassi di DE post-operatoria [49]. Complessivamente, l'età del paziente e il volume chirurgico, con la conseguente capacità di preservare i fasci neurovascolari, sembrano essere i principali fattori nel promuovere i più alti tassi di potenza post-operatoria. [43, 50, 51].

La potenza preoperatoria è un fattore importante associato al recupero della FE dopo l'intervento chirurgico [42]. I pazienti presi in considerazione per la prostatectomia radicale nerve-sparing dovrebbero idealmente essere potenti pre-operatoriamente [41, 42]. Complessivamente, gli aspetti cronologici sono di grande importanza clinica in termini di recupero post-operatorio della funzione erettile. I dati disponibili confermano che il recupero della funzione erettile post-operatoria può anche verificarsi anni dopo la PR (fino a 48 mesi) [52]. Allo stesso modo, è opinione condivisa che i tempi della terapia post-operatoria (qualsiasi tipo) debbano essere avviati il più vicino possibile alla procedura chirurgica [41, 43].

La disfunzione erettile è anche una sequela comune dopo radioterapia a fasci esterni e brachiterapia per PCa [53-55]. I meccanismi che contribuiscono alla DE dopo irradiazione della prostata coinvolgono lesioni ai fasci neurovascolari, alla vascolarizzazione del pene e al tessuto strutturale cavernoso [53]. Trattamenti alternativi per PCa, inclusi crioterapia e ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU), sono anche associati a tassi equivalenti o superiori di DE rispetto alla chirurgia o alla radioterapia [56, 57].

3.1.1.3.2 – Riassunto delle evidenze sull'epidemiologia / eziologia / fisiopatologia della DE

Riassunto delle evidenze	LE
La DE è comune in tutto il mondo	2b
La DE condivide fattori di rischio comuni con le malattie cardiovascolari	2b
La modificazione dello stile di vita (esercizio regolare e diminuzione dell'indice di massa corporea) può migliorare la funzione erettile	1b
La DE è un sintomo, non una malattia. Alcuni pazienti potrebbero non essere adeguatamente valutati o ricevere cure per una malattia o condizione sottostante che potrebbe causare DE	4
La DE è comune dopo PR, indipendentemente dalla tecnica chirurgica utilizzata	2b
La DE è comune dopo radioterapia esterna e brachiterapia	2b
La DE è comune dopo la crioterapia	2b

3.1.2 – Classificazione

La disfunzione erettile è comunemente classificata in tre categorie in base alla sua eziologia. Queste includono la DE organica, psicogena e mista. Tuttavia, questa classificazione dovrebbe essere usata con cautela poiché la maggior parte dei casi è in realtà di eziologia mista. Si suggerisce quindi di usare il termine organica primaria e psicogena primaria.

3.1.3 – Valutazione diagnostica

3.1.3.1 – Valutazione di base

Il primo passo nella valutazione della DE è sempre una dettagliata storia medica e sessuale dei pazienti e, se disponibili, dei loro partner [58]. In questo contesto, la raccolta di una storia medica completa può rivelare uno dei molti comuni disturbi associati alla DE [58]. È importante stabilire un'atmosfera rilassata durante la storia.

Ciò renderà più facile i) porre domande sulla funzione erettile e su altri aspetti della storia sessuale; ii) spiegare la diagnosi e l'approccio terapeutico al paziente e al suo partner. La figura 1 elenca la valutazione diagnostica minima (work-up di base) in pazienti con DE.

3.1.3.1.1 – Storia sessuale

La storia sessuale deve includere informazioni sull'orientamento sessuale, precedenti e attuali rapporti sessuali, stato emotivo attuale, esordio e durata del problema erettile e precedenti consulti e trattamenti. Può anche essere utile lo stato di salute sessuale del / dei partner (se disponibile). Dovrebbe essere fatta una descrizione dettagliata della rigidità e della durata sia delle erezioni stimolate sessualmente che delle erezioni mattutine, e dei problemi connessi al desiderio sessuale, l'eccitazione, l'eiaculazione e l'orgasmo [59, 60]. Questionari psicometrici convalidati, come l'International Index for Erectile Function (IIEF) [61] o la sua versione breve Sexual Health Inventory for Men (SHIM) [62], aiutano a valutare i diversi domini delle funzioni sessuali (es. desiderio sessuale, funzione erettile, funzione orgasmica, rapporto sessuale e soddisfazione generale), nonché il potenziale impatto di una modalità di trattamento specifica.

Le analisi psicometriche supportano anche l'uso del punteggio di durezza erettile per la valutazione della rigidità del pene nella pratica e nella ricerca clinica [63]. Nei casi di depressione clinica, l'uso di una scala a due domande per la depressione è raccomandato nella pratica clinica di tutti i giorni: "Durante il mese scorso sei stato spesso infastidito dal sentirti giù, depresso o senza speranza? Durante il mese scorso sei stato spesso infastidito dal poco interesse o piacere a fare le cose? "[64]. I pazienti devono sempre essere sottoposti a screening per i sintomi di un possibile ipogonadismo (= deficit di testosterone), inclusa diminuzione di energia, libido, affaticamento e deterioramento cognitivo, nonché per LUTS. A questo proposito, sebbene LUTS / BPH di per sé non rappresentino una controindicazione per il trattamento di un paziente con ipogonadismo a insorgenza tardiva, lo screening per la gravità di LUTS è clinicamente rilevante [65].

3.1.3.1.2 – Esame fisico

Ogni paziente deve essere sottoposto ad un esame fisico incentrato sui sistemi genitourinario, endocrino, vascolare e neurologico [66, 67]. Un esame fisico può rivelare diagnosi insospettate, come la malattia di Peyronie, lesioni genitali pre-maligne o maligne, ingrossamento della prostata o irregolarità / nodularità, o segni e sintomi che suggeriscono ipogonadismo (piccoli testicoli, alterazioni delle caratteristiche sessuali secondarie, ecc.).

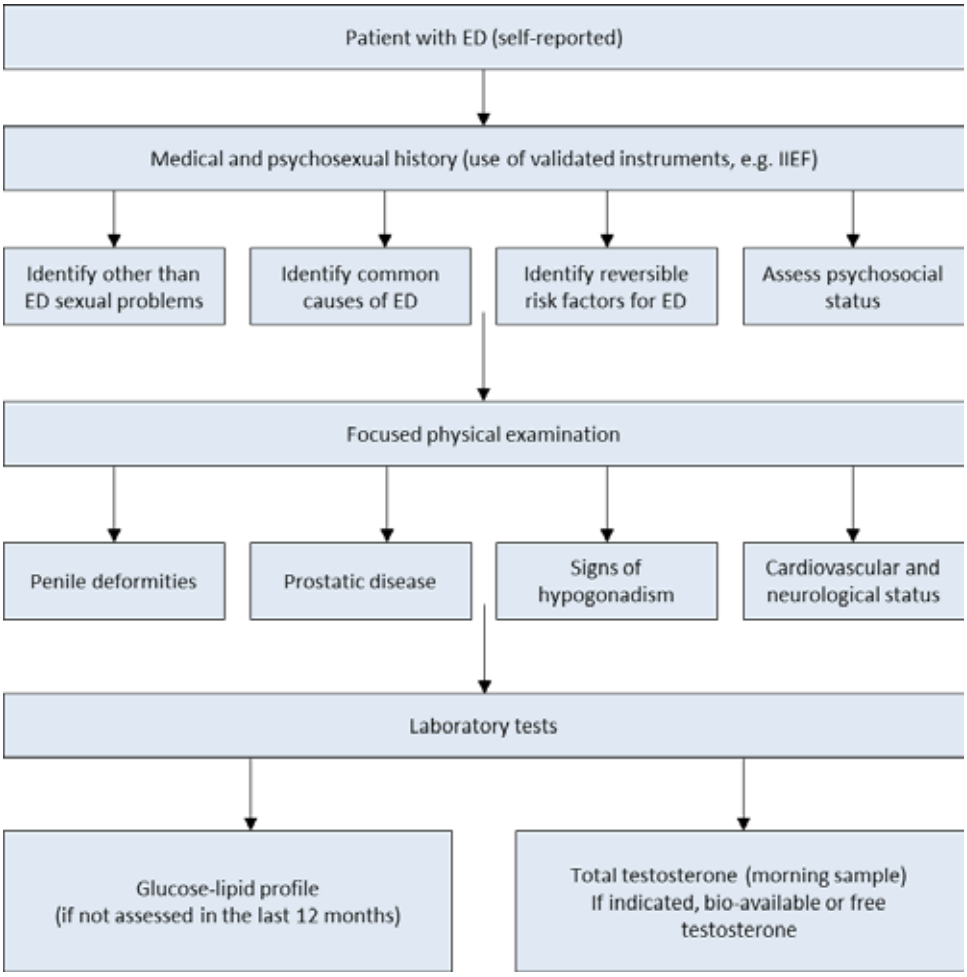
La pressione sanguigna e la frequenza cardiaca dovrebbero essere misurate se non sono state valutate nei precedenti tre - sei mesi. Allo stesso modo, sia il calcolo del BMI che la misurazione della circonferenza vita dovrebbero essere presi in considerazione in ogni paziente con comorbilità.

3.1.3.1.3 – Test di laboratorio

I test di laboratorio devono essere adattati ai disturbi e ai fattori di rischio del paziente. I pazienti possono aver bisogno della valutazione della glicemia a digiuno o HbA1c e del profilo lipidico se non sono stati valutati di recente. I test ormonali includono il testosterone totale al mattino. Se indicato, potrebbe essere necessario il testosterone bio-disponibile o libero per confermare le misurazioni totali del testosterone. Tuttavia, la soglia

del testosterone richiesta per mantenere l'erezione è bassa e la DE è di solito un sintomo di casi più gravi di ipogonadismo [14, 68-70]. Per i livelli> 8 nmol / l la relazione tra il testosterone circolante e il funzionamento sessuale è molto bassa [14, 68-70]. Ulteriori test di laboratorio possono essere considerati in pazienti selezionati (ad es. antigene prostatico specifico (PSA) [71]; prolattina e ormone luteinizzante [72]. Sebbene l'esame obiettivo e la valutazione di laboratorio della maggior parte degli uomini affetti da DE potrebbero non rivelare la diagnosi esatta, questi strumenti che possono identificare comobordità critiche non dovrebbero essere tralasciati [67].

Figura 1: Valutazione diagnostica minima (basic work up) nei pazienti con DE



ED = disfunzione erettile; IIEF = International Index of Erectile Function.

3.1.3.1.4 – Sistema cardiovascolare e attività sessuale: il paziente a rischio

I pazienti che cercano un trattamento per la disfunzione sessuale presentano un'alta prevalenza di malattie cardiovascolari. Le indagini epidemiologiche hanno evidenziato l'associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e metabolico e disfunzione sessuale sia negli uomini [73] che nelle donne [74]. Nel complesso, la DE può migliorare la sensibilità dello screening per la CVD asintomatica negli uomini con diabete [75, 76]. La DE aumenta significativamente il rischio di CVD, malattia coronarica, ictus e tutte queste causano mortalità e l'aumento è probabilmente indipendente dai fattori di rischio cardiovascolari convenzionali [6, 7, 77, 78]. La malattia vascolare sistemica e la funzione diastolica ventricolare sinistra compromessa sono state descritte anche in pazienti con DE in assenza di fattori di rischio aterosclerotici e malattie cardiache note [79]. Dati longitudinali di uno studio osservazionale basato sulla popolazione di 965 uomini senza CVD hanno mostrato

che gli uomini più giovani (<50 anni) con DE persistente presentano un aumentato rischio di Framingham che è indipendente dai tradizionali fattori di rischio CVD [80].

Le linee guida EAU per la diagnosi e il trattamento degli uomini con DE sono state adattate da raccomandazioni pubblicate in precedenza dalle Conferenze di Princeton Consensus sulla disfunzione sessuale e il rischio cardiaco [81]. La conferenza del Princeton Consensus (gruppo di esperti) è dedicata all'ottimizzazione della funzione sessuale e alla preservazione della salute cardiovascolare [81-83]. Di conseguenza, i pazienti con DE possono essere stratificati in tre categorie di rischio cardiovascolare (Tabella 2), che possono essere utilizzate come base per un algoritmo di trattamento per l'avvio o il ripristino dell'attività sessuale (Figura 2). È anche possibile per il clinico stimare il rischio dell'attività sessuale nella maggior parte dei pazienti dal livello di tolleranza all'esercizio fisico, che può essere determinato quando si raccoglie la storia del paziente [24].

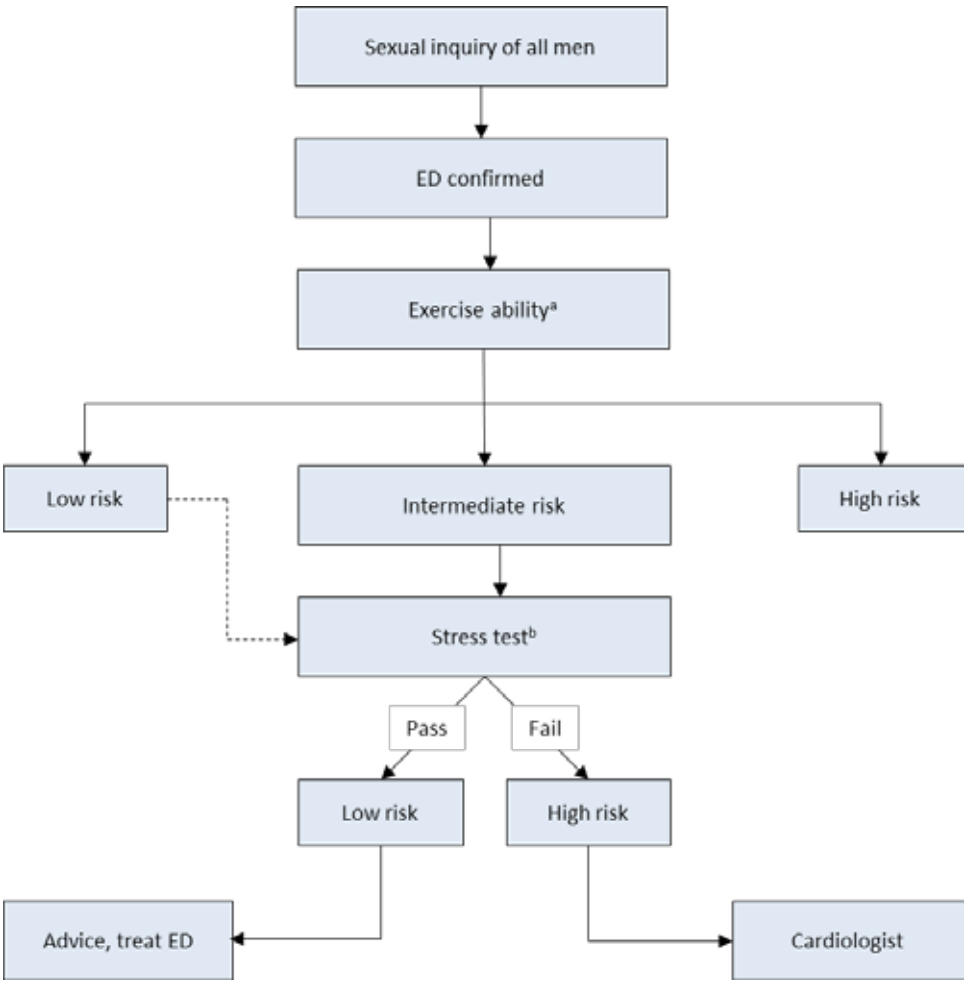
Tabella 2: Stratificazione rischio cardiovascolare (basato sul 2° e 3° Princeton Consensus [81, 83])

Rischio basso	Rischio intermedio	Rischio Alto
Asintomatico, < 3 fattori di rischio per CAD (escluso il sesso)	≥ 3 fattori di rischio per CAD (escluso il sesso)	Aritmie ad alto rischio
Angina stabile, lieve (valutata e/o trattata)	Angina stabile, moderata	Angina instabile o angina refrattaria
Pregresso IM non complicato	Recente IM (> 2, < 6 settimane)	Recente IM (< 2 settimane)
LVD/CHF (NYHA classe I o II)	LVD/CHF (NYHA classe III)	LVD/CHF (NYHA classe IV)
Post rivascolarizzazione coronarica riuscita	Sequele non cardiache della patologia aterosclerotica (stroke, patologia vascolare periferica)	Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e altre cardiomiopaie
Ipertensione controllata		Ipertensione non controllata
Patologia valvolare lieve		Patologia valvolare moderata – severa

CAD = patologia dell'arteria coronaria; CHF =insufficienza cardiaca congestizia; LVD = disfunzione del ventricolo sinistro

IM = infarto del miocardio; NYHA = New York Heart Association.

Figura 2 Algoritmo di trattamento per determinare il livello di attività sessuale secondo il rischio cardiovascolare nella disfunzione erettile (basato sul 3° Princeton Consensus)[81]



[a] *L'attività sessuale equivale a camminare per 1 miglio in piano in 20 minuti o salire rapidamente due rampe di scale in 10 secondi.*

[b] *L'attività sessuale equivale a quattro minuti del Bruce treadmill protocol.*

3.1.3.1.4.1 – Categoria a basso rischio

La categoria a basso rischio include i pazienti che non presentano alcun rischio cardiaco significativo associato all'attività sessuale. Il basso rischio è tipicamente implicito nella capacità di eseguire esercizi di intensità modesta, che è definita come ≥ 6 equivalenti metabolici del dispendio energetico nello stato di riposo senza sintomi. In base all'attuale conoscenza della domanda di esercizio o dello stress emotivo associato all'attività sessuale, i pazienti a basso rischio non necessitano di test o di valutazione cardiaca prima dell'inizio o della ripresa dell'attività sessuale o della terapia per la disfunzione sessuale.

3.1.3.1.4.2 – Categoria di rischio intermedio o indeterminato

La categoria di rischio intermedio o indeterminato è costituita da pazienti con una condizione cardiaca incerta o da pazienti il cui profilo di rischio richiede test o valutazione prima della ripresa dell'attività sessuale. Sulla base dei risultati dei test, questi pazienti possono essere trasferiti al gruppo ad alto o basso rischio. In alcuni

pazienti può essere necessaria una consulenza cardiologica per aiutare il medico di base a determinare la sicurezza dell'attività sessuale.

3.1.3.1.4.3 – Categoria ad alto rischio

I pazienti ad alto rischio presentano una condizione cardiaca sufficientemente grave e / o instabile per cui l'attività sessuale possa comportare un rischio significativo. La maggior parte dei pazienti ad alto rischio ha una cardiopatia sintomatica da moderata a grave. Le persone ad alto rischio dovrebbero essere indirizzate alla valutazione e al trattamento cardiaco. L'attività sessuale deve essere interrotta fino a quando le condizioni cardiache del paziente non siano state stabilizzate dal trattamento o fino a quando il cardiologo e/o internista non ritengano che sia sicuro riprendere l'attività sessuale.

3.1.3.2 – Test diagnostici specializzati

La maggior parte dei pazienti con DE può essere gestita nell'ambito dell'assistenza sessuale; al contrario, alcuni pazienti potrebbero aver bisogno di test diagnostici specifici (tabelle 3 e 4).

3.1.3.2.1 – Test notturno di tumescenza e rigidità del pene

La valutazione notturna della tumescenza e della rigidità del pene dovrebbe essere eseguita in almeno due notti separate. Un meccanismo erettile funzionale è caratterizzato da un evento erettile di almeno il 60% di rigidità registrato sulla punta del pene che duri per dieci o più minuti [84].

3.1.3.2.2 – Test di iniezione intracavernosa

Il test di iniezione intracavernosa fornisce informazioni limitate sullo stato vascolare. Un test è positivo quando una rigida risposta erettile (incapacità di piegare il pene) compare entro dieci minuti dall'iniezione intracavernosa e duri per 30 minuti [85]. Nel complesso, il test è non dirimente come procedura diagnostica e dovrebbe essere richiesto uno studio Doppler duplex del pene, se clinicamente giustificato.

3.1.3.2.3 – Ecografia duplex del pene

Un picco del flusso sanguigno sistolico> 30 cm / s, una velocità telediastolica <3 cm / s e un indice di resistenza> 0,8 sono generalmente considerati normali [86, 87]. Ulteriori indagini vascolari non sono necessarie quando un esame ecografico duplex (US) risulta normale.

3.1.3.2.4 – Arteriografia e infusione cavernosometrica dinamica o cavernosografia

L'arteriografia e l'infusione cavernosometrica dinamica o cavernosografia dovrebbero essere eseguite solo in pazienti in cui è stata presa in considerazione la chirurgia ricostruttiva vascolare [88]. Dati recenti hanno suggerito l'uso di angiografia tomografica computerizzata in caso di angioplastica dell'arteria peniena per pazienti con DE e stenosi dell'arteria peniena isolate [89].

3.1.3.2.5 – Valutazione psichiatrica

Ogni volta che viene indicato clinicamente, i pazienti con disturbi psichiatrici dovrebbero rivolgersi a uno psichiatra specializzato nella salute sessuale. Nei pazienti più giovani (<40 anni) con DE primaria a lungo termine [12], la valutazione psichiatrica può essere utile prima di eseguire qualsiasi valutazione organica.

3.1.3.2.6 – Anomalie del pene

La correzione chirurgica può essere necessaria in pazienti con DE e anomalie del pene (ad esempio ipospadia, curvatura congenita o malattia di Peyronie con rigidità conservata).

3.1.3.3 – Educazione del paziente - consultazione e rinvii

Il consulto con il paziente dovrebbe includere una discussione sulle aspettative e sui bisogni sia del paziente che del suo partner sessuale. Dovrebbe anche esaminare la comprensione della DE del paziente e del partner, i risultati dei test diagnostici e fornire una selezione razionale delle opzioni di trattamento [90]. L'educazione del paziente e del partner è una parte essenziale nella gestione della DE [90, 91].

Tabella 3: Indicazioni per test diagnostici specifici

DE primaria (non causata da malattia organica o disturbo psicogeno)
Giovani pazienti con storia di trauma pelvico o perineale, che potrebbero trarre beneficio da una chirurgia di rivascolarizzazione potenzialmente curativa o dall'angioplastica
Pazienti con deformità del pene che potrebbero richiedere una correzione chirurgica (ad esempio, malattia di Peyronie, curvatura peniena congenita)
Pazienti con disturbi psichiatrici o psicosessuali complessi
Pazienti con disturbi endocrini complessi
Test specifici possono essere indicati su richiesta del paziente o del suo partner
Ragioni medico-legali (per es., Impianto di protesi peniena per documentare DE di fine stadio, abuso sessuale)

Tabella 4: Test diagnostici specifici

Tumescenza e rigidità notturna del pene (NTPR) con Rigiscan®
Studi vascolari
• Iniezione intracavernosa di farmaci vasoattivi
• Ecografia dinamica del pene duplex
Valutazione psicodiagnostica specializzata

3.1.3.4 – Raccomandazioni per la valutazione diagnostica della DE

Raccomandazioni	LE	Forza delle raccomandazioni
Raccogliere una storia medica e sessuale completa in ogni paziente	3	Forte
Utilizzare un questionario validato relativo alla disfunzione erettile per valutare tutti i domini delle funzioni sessuali e l'effetto di una modalità di trattamento specifica	3	Forte
Includere un esame fisico nella valutazione iniziale degli uomini con disfunzione erettile (DE) per identificare condizioni mediche sottostanti e disturbi genitali che potrebbero essere associati a DE.	4	Forte
Valutare i test di laboratorio di routine, incluso il profilo glicemico-lipidico e il testosterone totale, per identificare e trattare eventuali fattori di rischio reversibili e fattori inerenti lo stile di vita che potrebbero essere modificati.	4	Forte

Includere test diagnostici specifici nella valutazione iniziale solo in presenza delle condizioni presentate nella Tabella 3	4	Forte

3.1.4 – Gestione della malattia

3.1.4.1 – Opzioni di trattamento

La disfunzione erettile può essere associata a fattori di rischio modificabili o reversibili, inclusi fattori legati allo stile di vita o correlati ai farmaci [8]. Questi fattori possono essere modificati prima o nello stesso momento in cui vengono utilizzate terapie specifiche. Allo stesso modo, la DE può essere associata a condizioni concomitanti e sottostanti (come disordini endocrini e disordini metabolici - ad es. diabete - alcuni problemi cardiovascolari - per esempio ipertensione) che dovrebbero essere sempre ben controllati come primo passo di qualsiasi trattamento della DE [92]. Di norma, la DE può essere trattata con successo con le attuali opzioni di trattamento, ma non può essere curata. Le uniche eccezioni sono la DE psicogena, la DE arteriogenica post-traumatica nei pazienti giovani e le cause ormonali (ad es. ipogonadismo e iperprolattinemia) [69, 72], che potenzialmente possono essere curate con un trattamento specifico. La maggior parte degli uomini con DE sarà trattata con opzioni terapeutiche che non sono causa - specifiche. Ciò si traduce in una strategia di trattamento strutturato che dipende dall'invasività, dall'efficacia, dalla sicurezza e dai costi, nonché dalle preferenze del paziente [90]. In questo contesto, il dialogo medico-paziente (partner, se disponibile) è essenziale per tutta la gestione della DE. La valutazione delle opzioni di trattamento deve essere adattata in base alla soddisfazione del paziente e del partner, ai fattori QoL e alla sicurezza ed efficacia dell'invasività del trattamento. Un algoritmo di trattamento per la DE è mostrato in Figura 3.

3.1.4.1.1 – Gestione dello stile di vita della DE con fattori di rischio concomitanti.

Il work up di base del paziente deve identificare i fattori di rischio reversibili per la DE. Le modifiche dello stile di vita e dei fattori di rischio devono precedere o accompagnare qualsiasi trattamento fisico e/o farmacologico. I maggiori benefici clinici dei cambiamenti dello stile di vita possono essere ottenuti negli uomini con specifici disturbi cardiovascolari o metabolici, quali diabete o ipertensione [8, 93].

3.1.4.1.2 – Disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale.

L'uso di farmaci pro-erettili dopo PR è importante per ottenere una funzione erettile post-operatoria. Diversi studi hanno mostrato tassi più alti di recupero della funzione erettile dopo PR in pazienti che hanno ricevuto un qualsiasi farmaco (terapeutico o profilattico) per DE. Il trattamento precoce rispetto alla terapia ritardata della funzione erettile sembra influenzare il tempo di ripresa naturale della potenza [41], sebbene i dati siano inadeguati a supportare qualsiasi regime specifico come ottimale per la riabilitazione del pene [94]. L'armamentario terapeutico attualmente disponibile segue l'algoritmo di trattamento per la DE che è mostrato in Figura 3.

LLa gestione della DE post-PR è stata rivoluzionata dall'avvento degli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5I), con la loro dimostrata efficacia, facilità d'uso, buona tollerabilità, eccellente sicurezza e impatto positivo sulla qualità di vita. Va sottolineato che dopo PR, i pazienti con DE sono poor responder ai PDE5I. Tuttavia, gli PDE5I sono considerati come terapia di prima linea nei pazienti sottoposti a chirurgia nerve-sparing (NS) indipendentemente dalla tecnica chirurgica utilizzata [41, 42]. Un certo numero di parametri clinici sono stati identificati come potenziali predittori di PDE5I negli uomini sottoposti a PR. L'età del paziente e la qualità della tecnica NS sono fattori chiave per preservare la funzione erettile post-PR [41, 42, 45, 95]. Il tasso di risposta al trattamento con sildenafil per DE dopo PR in diversi studi oscilla tra il 35% e il 75% tra quelli sottoposti a NSPR e tra lo 0% e il 15% tra coloro che sono stati sottoposti a non-NSPR [41, 96]. È stato suggerito che l'uso precoce di sildenafil

ad alte dosi dopo PR sia associato alla preservazione della muscolatura liscia all'interno dei corpi cavernosi [97]. Il sildenafil giornaliero determina anche un maggiore ritorno della funzione erettile normale spontanea dopo PR rispetto al placebo in seguito a NSPR bilaterale in pazienti che erano completamente potenti prima dell'intervento [98]. Al contrario, un recente studio prospettico, randomizzato, controllato con placebo, che ha valutato gli effetti della terapia notturna con citrato di sildenafil durante la riabilitazione del pene utilizzando la rigidità del pene notturna oltre a IIEF-EF, non ha mostrato alcun beneficio terapeutico per il sildenafil notturno rispetto a quello on demand nel determinare il recupero della funzione erettile post-prostatectomia [99].

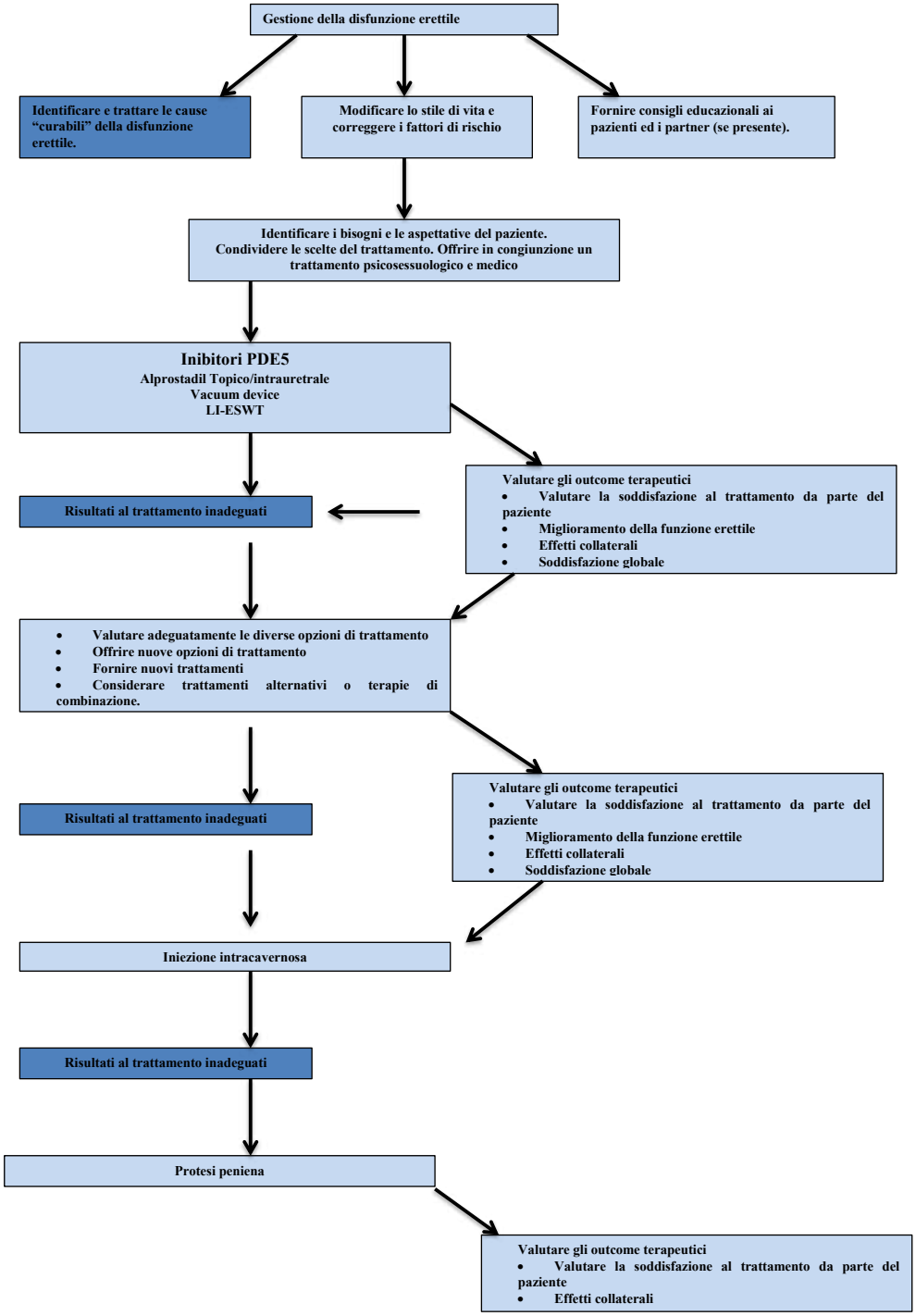
L'efficacia del tadalafil e del vardenafil come trattamento on demand è stata valutata nella DE post-PR. Un ampio trial multicentrico in Europa e negli Stati Uniti ha studiato il tadalafil in pazienti con DE in seguito a chirurgia bilaterale NS. La funzione erettile è migliorata nel 71% dei pazienti trattati con 20 mg di tadalafil rispetto al 24% di quelli trattati con placebo, mentre il tasso di successo dei tentativi di rapporto è stato del 52% con 20 mg di tadalafil contro il 26% con placebo [100]. Analogamente, il vardenafil è stato testato in pazienti con DE in seguito a NSPR in uno studio randomizzato, multicentrico, prospettico, controllato con placebo in Nord America [101]. A seguito di NSPR bilaterale, la funzione erettile è migliorata del 71% e del 60% rispettivamente con 10 e 20 mg di vardenafil. Un'analisi estesa della stessa coorte di pazienti ha mostrato il beneficio del vardenafil rispetto al placebo in termini di soddisfazione del rapporto sessuale, durezza dell'erezione, funzione orgasmica e soddisfazione generale con l'esperienza sessuale [102]. Inoltre, uno studio randomizzato, in doppio cieco double dummy, negli uomini di età <68 anni e normale funzione erettile preoperatoria, sottoposti a NSPR in 50 centri di nove paesi europei e Canada, ha confrontato il tadalafil somministrato una volta al giorno con il placebo [103]. Il tadalafil era più efficace per la funzione erettile farmaco-assistita negli uomini con DE a seguito di NSPR, e i dati suggerivano un ruolo potenziale per il tadalafil somministrato una volta al giorno - subito dopo l'intervento chirurgico - nel contribuire al recupero della funzione erettile postoperatoria e possibilmente nel proteggere dai cambiamenti strutturali del pene [103]. La funzione erettile non assistita non è migliorata dopo l'interruzione della terapia attiva di nove mesi [103]. Inoltre, l'assunzione di tadalafil una volta al giorno ha ridotto significativamente il tempo di recupero della funzione erettile rispetto al placebo durante il periodo di trattamento in doppio cieco di nove mesi. Viceversa il tadalafil on demand non lo ha fatto [104]. Allo stesso modo, il tadalafil somministrato una volta al giorno ha migliorato la QoL dopo l'intervento, sia nel trattamento in doppio cieco che in aperto [105].

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, double dummy, multicentrico, a gruppi paralleli in 87 centri di tutta Europa, Canada, Sud Africa e USA, ha confrontato il dosaggio on-demand e notturno del vardenafil negli uomini con DE a seguito di NSPR bilaterale [106]. Nei pazienti il cui punteggio nel dominio della funzione erettile preoperatoria era> 26, il vardenafil era efficace se usato su richiesta, supportando un cambio di paradigma verso il dosaggio on-demand con PDE5I nella DE post-PR [106]. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli condotto su 298 pazienti con DE dopo NSPR bilaterale randomizzato a 100 o 200 mg di avanafil o placebo (assunto 30 minuti prima dell'attività sessuale) per dodici settimane ha mostrato aumenti significativamente maggiori nel profilo del Sexual Encounter Profile-2(SEP) e SEP3 nonché nella variazione media del punteggio del dominio della funzione erettile IIEF con 100 e 200 mg di avanafil rispetto al placebo (p <0,01) [83].

La terapia con avanafil ha dimostrato di determinare un successo nel 36,4% (28 su 77) (SEP3) a quindici minuti o meno vs il 4,5% (2 su 44) dei pazienti trattato con il placebo (p <0,01) [107]. Una meta-analisi condotta di recente ha confermato che avanafil ha un'efficacia comparabile con i trattamenti con sildenafil, vardenafil e tadalafil [108]. Sebbene alcuni autori abbiano riportato un miglioramento della funzione erettile dalla combinazione di tadalafil 5 mg usato una volta al giorno a lungo termine con sildenafil al bisogno [109], sono necessarie ulteriori analisi di sicurezza per raccomandare tale terapia.

Storicamente, le opzioni di trattamento per DE post-PR hanno incluso iniezioni intracavernose [110], applicazioni intra-uretrali [41, 111], terapia con vacuum device [41, 94, 112, 113], e impianti penieni [41, 114, 115]]. Le iniezioni intracavernose e le protesi peniene sono ancora suggerite, rispettivamente, come trattamenti di seconda e terza linea, quando le PDE5 orali non sono adeguatamente efficaci o controindicate per i pazienti dopo l'intervento [116] (Sezioni 3.1.4.3 e 3.1.4.4). Esistono attualmente diverse nuove modalità terapeutiche per la DE, dagli agenti vasoattivi innovativi ai fattori trofici, alla terapia con cellule staminali e alla manipolazione dei geni. La maggior parte di questi approcci terapeutici richiede ulteriori sperimentazioni in studi su larga scala, in cieco, controllati con placebo prima di ottenere un livello adeguato di evidenza e un grado di raccomandazione clinicamente affidabile [117].

Figura 3: Algoritmo trattamento per la disfunzione erettile



NOTA: Come espressione della combinazione della discussione produttiva tra i relatori esperti e la letteratura attualmente disponibile, il nuovo algoritmo terapeutico e decisionale (in generale, la gestione della disfunzione erettile) per il trattamento della disfunzione erettile considera sia il livello di invasività di ciascuna terapia che l'efficacia della terapia stessa.

3.1.4.1.3 – Cause di DE che possono essere potenzialmente trattate con un intento curativo

3.1.4.1.3.1 – Cause ormonali

Il consiglio di un endocrinologo può essere utile per la gestione dei pazienti con anomalie ormonali [72]. La carenza di testosterone potrebbe essere dovuta ad una insufficienza testicolare primaria o secondaria a cause ipofisarie / ipotalamiche (ad esempio un tumore pituitario secernente con conseguente iperprolattinemia) [72, 118]. Quando clinicamente indicato [119], la supplementazione di testosterone (TS) (intramuscolare, orale o transdermica) è efficace, ma dovrebbe essere utilizzata solo dopo che siano state escluse altre cause endocrinologiche per insufficienza testicolare [14, 69, 121]. Prima di iniziare la TS, devono essere eseguiti l'esame rettale digitale (DRE), il dosaggio del PSA sierico, l'ematocrito, i test di funzionalità epatica ed il profilo lipidico [14, 69, 121]. I pazienti a cui viene somministrato TS devono essere monitorati per la risposta clinica, l'aumento dell'ematocrito e lo sviluppo di disturbi epatici o prostatici [14, 69, 121]. La supplementazione di testosterone è controversa negli uomini con una storia di PCa (LE: 4) [122]. Poiché vi sono prove limitate che suggeriscono che la TS non possa rappresentare un rischio indebito di recidiva o progressione del PCa, la TS è controindicata nei pazienti con PCa non trattato (LE: 4).

La supplementazione di testosterone è controindicata nei pazienti con malattia cardiaca instabile [65, 123]. Al contrario, il ruolo del testosterone nella salute cardiovascolare degli uomini è controverso. Gli studi clinici che hanno esaminato la TS sono stati insufficienti per fornire prove definitive e inequivocabili di eventi avversi in termini di esiti cardiovascolari [124-129]. Le attuali linee guida della Endocrine Society non forniscono raccomandazioni sul fatto che i pazienti con malattie cardiache debbano essere sottoposti a screening per l'ipogonadismo e non raccomandano di integrare il testosterone nei pazienti con malattie cardiache per migliorare la sopravvivenza [68]. Tuttavia, una recente RS completa e una meta-analisi di tutti gli RCT controllati con placebo sull'effetto della TS sui problemi cardiovascolari non ha supportato un ruolo causale tra TS ed eventi cardiovascolari avversi [123].

3.1.4.1.3.2 – DE arteriogenica post-traumatica nei pazienti giovani

Nei giovani pazienti con trauma pelvico o perineale, la rivascolarizzazione peniena chirurgica ha una percentuale di successo a lungo termine del 60-70% [130, 131]. La lesione deve essere confermata da farmaco-arteriografia peniena. La disfunzione veno-occlusiva del corpo è una controindicazione alla rivascolarizzazione e deve essere esclusa dall' infusione cavernosometrica dinamica o cavernosografia. La chirurgia vascolare per la disfunzione veno-occlusiva non è più raccomandata a causa di scarsi risultati a lungo termine [130].

3.1.4.1.3.3 – Consulenza psicosessuale e terapia

Per i pazienti con un significativo problema psicologico [132], la terapia psicosessuale può essere somministrata da sola o con un altro approccio terapeutico al fine di migliorare la soddisfazione sessuale delle coppie e la funzione sessuale femminile [133]. La terapia psicosessuale richiede un follow-up continuo e ha avuto risultati variabili [134].

3.1.4.2

Come espressione della combinazione della discussione produttiva tra i relatori esperti e la letteratura attualmente disponibile, il nuovo algoritmo terapeutico e decisionale (in generale, la gestione della disfunzione

erettile) per il trattamento della disfunzione erettile considera sia il livello di invasività di ciascuna terapia che l'efficacia della terapia stessa.

3.1.4.2.1 – Terapia di prima linea

Farmacoterapia orale

L'inibitore della fosfodiesterasi 5 idrolizza il guanosin-monofosfato ciclico (cGMP) nel tessuto cavernoso. L'inibizione della PDE5 determina il rilassamento della muscolatura liscia con un aumento del flusso sanguigno arterioso, che porta alla compressione del plesso venoso subtunico seguito dall'erezione del pene [135]. Quattro potenti PDE5I selettivi sono stati approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per il trattamento della DE [136]. Non sono induttori dell'erezione e richiedono una stimolazione sessuale per facilitare l'erezione. L'efficacia è definita come un'erezione con rigidità sufficiente per la penetrazione [92].

Sildenafil

Sildenafil è stato lanciato nel 1998 ed è stato il primo PDE5I disponibile sul mercato [137]. È somministrato in dosi di 25, 50 e 100 mg. La dose iniziale raccomandata è di 50 mg e deve essere adattata in base alla risposta del paziente e agli effetti collaterali [137]. Il sildenafil è efficace da 30 a 60 minuti dopo la somministrazione [137]. La sua efficacia si riduce dopo un pasto pesante e grasso a causa dell'assorbimento ritardato. L'efficacia può essere mantenuta fino a dodici ore [138]. I dati farmacocinetici di sildenafil sono presentati nella Tabella 5. Gli eventi avversi (Tabella 6) sono generalmente di natura lieve e autolimitati da un uso continuo [139, 140]. Dopo 24 settimane in uno studio dose-risposta, sono state segnalate erezioni migliorate del 56%, 77% e 84% di una popolazione con generica DE che assumeva 25, 50 e 100 mg di sildenafil, rispettivamente, rispetto al 25% degli uomini che assumevano placebo [141]. Il sildenafil ha migliorato significativamente i punteggi dei pazienti per IIEF, SEP2, SEP3 e Questionario di valutazione generale (GAQ) e soddisfazione del trattamento. L'efficacia del sildenafil in quasi tutti i sottogruppi di pazienti con DE è stata stabilita con successo. (LE: 1), anche indipendentemente dall'età [142]. Recentemente, una compressa orodispersibile (ODT) di sildenafil citrato alla dose di 50 mg è stata sviluppata principalmente per il beneficio di pazienti che hanno difficoltà a deglutire le forme di dosaggio solide.

Tadalafil

Tadalafil è stato autorizzato per il trattamento di DE nel febbraio 2003 ed è efficace da 30 minuti dopo la somministrazione, con un picco di efficacia dopo circa due ore [143]. L'efficacia è mantenuta fino a 36 ore [143] e non è influenzata dal cibo. Viene somministrato in dosi on demand di 10 e 20 mg e anche in una dose giornaliera alternativa di 5 mg. La dose iniziale raccomandata on demand è di 10 mg e deve essere adattata in base alla risposta del paziente e agli effetti collaterali [143, 144]. I dati farmacocinetici del tadalafil sono presentati nella Tabella 5. Gli eventi avversi (Tabella 6) sono generalmente di natura lieve e autolimitati da un uso continuo. Negli studi pre-marketing, dopo 12 settimane di trattamento e in uno studio dose-risposta, sono state segnalate erezioni migliorate del 67% e dell'81% di una popolazione con generica DE rispettivamente con 10 e 20 mg di tadalafil, rispetto al 35% degli uomini nel gruppo di controllo con placebo [143]. Il tadalafil ha migliorato significativamente i punteggi dei pazienti per IIEF, SEP2, SEP3 e GAQ e soddisfazione del trattamento [143].

L'efficacia è stata confermata negli studi post-marketing [136, 145]. L'efficacia del tadalafil in quasi tutti i sottogruppi di pazienti affetti da DE, compresi i sottogruppi difficili da trattare (ad es. diabete mellito), è stata stabilita con successo [146]. Il tadalafil quotidiano è stato anche autorizzato per il trattamento di LUTS secondarie a BPH. Pertanto, è utile nei pazienti con concomitante DE e LUTS [147]. Dati recenti suggeriscono che il 40% degli uomini di età ≥45 anni con DE e LUTS / BPH ha risposto al trattamento con 5 mg di tadalafil una volta al giorno, con sintomi migliorati dopo 12 settimane [148].

Vardenafil

Il vardenafil è diventato commercialmente disponibile nel marzo 2003 ed è efficace da 30 minuti dopo la somministrazione [146], con erezioni soddisfacenti entro 15 minuti dall'assunzione fino a un paziente su tre [149]. Il suo effetto è ridotto da un pasto pesante e grasso (> 57% di grassi). Sono state approvate dosi di 5, 10 e 20 mg per il trattamento a richiesta di DE. La dose iniziale raccomandata è di 10 mg e deve essere adattata in base alla risposta del paziente e agli effetti collaterali [150]. I dati farmacocinetici del vardenafil sono presentati nella Tabella 5. Gli eventi avversi (Tabella 6) sono generalmente di natura lieve e autolimitati da un uso continuo [150]. Dopo dodici settimane in uno studio dose-risposta, sono state segnalate erezioni migliorate del 66%, 76% e 80% di una popolazione con DE generica che assumeva 5, 10 e 20 mg di vardenafil, rispettivamente, rispetto al 30% degli uomini che assumevano placebo [150, 151]. Il vardenafil ha migliorato significativamente i punteggi dei pazienti per IIEF, SEP2, SEP3 e GAQ e soddisfazione del trattamento. L'efficacia è stata confermata negli studi post-marketing [150, 151]. L'efficacia del vardenafil in quasi tutti i sottogruppi di pazienti affetti da DE, compresi i sottogruppi difficili da trattare (ad esempio il diabete mellito), è stata stabilita con successo. Più recentemente, è stata rilasciata una forma ODT di vardenafil [151]. Le formulazioni di compresse orodispersibili offrono maggiore praticità rispetto alle formulazioni rivestite con film e possono essere preferite dai pazienti. L'assorbimento non è correlato all'assunzione di cibo e presenta una migliore biodisponibilità rispetto alle compresse rivestite con film [152]. L'efficacia del vardenafil ODT è stata dimostrata in diversi RCT e non sembra differire dalla formulazione regolare [152-154].

Avanafil

Avanafil è un PDE5I altamente selettivo che è stato commercializzato nel 2013 [155]. Avanafil ha un alto rapporto di inibizione della PDE5 rispetto ad altri sottotipi di PDE che consente di utilizzare il farmaco per la DE riducendo al minimo gli effetti indesiderati [156]. Sono state approvate dosi da 50 mg, 100 mg e 200 mg per il trattamento on demand di DE [155]. La dose iniziale raccomandata è di 100 mg assunto secondo necessità circa 15-30 minuti prima dell'attività sessuale e il dosaggio può essere adattato in base all'efficacia e alla tollerabilità [155, 157, 158]. Nella popolazione con DE generica, la percentuale media di tentativi di rapporto che hanno avuto esito positivo era approssimativamente del 47%, 58% e 59% per i gruppi trattati con avanafil 50 mg, 100 mg e 200 mg, rispettivamente, rispetto a circa il 28% con il placebo [155, 157]. I dati relativi ai tentativi sessuali effettuati entro quindici minuti dalla somministrazione hanno mostrato tentativi riusciti nel 64%, 67% e 71% dei casi, con avanafil 50, 100 e 200 mg, rispettivamente. La frequenza massima di dosaggio raccomandata è una volta al giorno. Gli aggiustamenti posologici non sono giustificati in base alla funzionalità renale, alla funzione epatica, all'età o al genere [157]. I dati farmacocinetici di avanafil sono presentati nella Tabella 5 [155, 157]. Gli eventi avversi sono generalmente di natura lieve (Tabella 6) [155, 157]. Dati meta-analitici a coppie da studi disponibili hanno suggerito che avanafil ha migliorato significativamente i punteggi dei pazienti per IIEF, SEP2, SEP3 e GAQ, con un'evidente relazione dose-risposta [155, 159]. La somministrazione con il cibo può ritardare l'inizio dell'effetto rispetto alla somministrazione a digiuno, ma avanafil può essere assunto con o senza cibo. L'efficacia di avanafil in molti gruppi di pazienti con DE, inclusi sottogruppi difficili da trattare (ad esempio diabete mellito), è stata stabilita con successo.

Scelta o preferenza tra i diversi PDE5Is

Ad oggi, non sono disponibili dati da studi multicentrici a doppio o triplo cieco che confrontano l'efficacia e / o la preferenza del paziente per sildenafil, tadalafil, vardenafil e avanafil. La scelta del farmaco dipenderà dalla frequenza del rapporto sessuale (uso occasionale o terapia regolare, da tre a quattro volte alla settimana) e dalla personale esperienza del paziente. I pazienti devono sapere se un farmaco è short o long acting, i suoi possibili svantaggi e come usarlo. Una recente meta-analisi ha dimostrato che i pazienti con DE che danno priorità all'alta efficacia devono usare sildenafil 50 mg mentre quelli che optano per la tollerabilità devono

iniziare il trattamento con tadalafil 10 mg e passare a udenafil 100 mg se il trattamento non è sufficiente [145]. Di rilevanza clinica il fatto cheudenafil non è un farmaco approvato dall'EMEA o dalla FDA. I risultati di un altro studio clinico hanno rivelato che il tadalafil 5 mg una volta al giorno può migliorare gli esiti della funzione erettile tra gli uomini che hanno avuto una risposta parziale alla terapia con PED5I on-demand [160].

Uso continuo di PDE5Is

Studi animali hanno dimostrato che l'uso cronico di inibitori della PDE5 migliora in modo significativo o previene le alterazioni della struttura intracavernosa dovute all'età, al diabete o al danno chirurgico [161-165]. Nonesiste nessun dato per la popolazione umana. Nell'uomo, è stato dimostrato clinicamente che il trattamento con 5 mg di tadalafil una volta al giorno negli uomini che lamentavano una DE di varia gravità risulta essere ben tollerato ed efficace [166]. Nel 2007 tadalafil 2,5 e 5 mg è stato approvato dall'EMA per il trattamento quotidiano della DE. Secondo l'EMA, un regime di trattamento di una volta al giorno con tadalafil 2,5 mg o 5 mg può essere considerato appropriato, in base alla scelta del paziente e al giudizio del medico. In questi pazienti, la dose raccomandata è di 5 mg, assunta una volta al giorno all'incirca alla stessa ora. Complessivamente, il tadalafil, 5 mg una volta al giorno fornisce un'alternativa alla somministrazione on demand di tadalafil per le coppie che preferiscono attività sessuali spontanee piuttosto che programmate o che anticipano frequenti attività sessuali, con il vantaggio che il dosaggio e l'attività sessuale non devono più essere temporalmente connesse. L'appropriatezza dell'uso continuo di un regime giornaliero deve essere rivalutata periodicamente [166, 167]. Un'analisi integrata pubblicata di recente ha dimostrato che nessuna popolazione clinica di pazienti con DE sembrava beneficiare in modo significativo del tadalafil utilizzato una volta al giorno rispetto al regime di dosaggio su richiesta e viceversa [168]. Il dosaggio continuo può anche essere usato nel paziente con LUTS e DE.

Tabella 5: Sommario dei dati chiave farmacocinetici per i quattro PDE5Is attualmente approvati dall'EMA per trattare la DE*

Parametri	Sildenafil, 100 mg	Tadalafil, 20 mg	Vardenafil, 20 mg	Avanafil, 200mg
Cmax	560 µg/L	378 µg/L	18.7 µg/L	5.2 µg/L
Tmax (mediana)	0.8-1 ore	2 ore	0.9 ore	0.5-0.75 ore
T1/2	2.6-3.7 ore	17.5 ore	3.9 ore	6-17 ore
AUC	1,685 µg.h/L	8,066 µg.h/L	56.8 µg.h/L	11.6 µg.h/L
Legame alle proteine	96%	94%	94%	99%
Biodisponibiità	41%	NA	15%	8-10%

Dati adattati dai rapporti EMA sulle caratteristiche del prodotto
C_{max}: concentrazione massima, T_{max}: tempo di massima concentrazione nel plasma; T1/2: emivita;
AUC: area sottesa alla curva o curva concentrazione plasmatica - tempo.

Tabella 6: Eventi avversi comuni per i quattro PDE5Is attualmente approvati dall'EMA per trattare la DE*

Evento avverso	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil 200mg
Cefalea	12.8%	14.5%	16%	9.3%
Flushing	10.4%	4.1%	12%	3.7%
Dispepsia	4.6%	12.3%	4%	non comune
Congestione nasale	1.1%	4.3%	10%	1.9%
Vertigini	1.2%	2.3%	2%	0.6%
Visione anormale	1.9%		< 2%	nessuno
Mal di schiena		6.5%		< 2%
Mialgia		5.7%		< 2%

** Adattato dai rapporti EMA sulle caratteristiche del prodotto.*

Problemi di sicurezza per PDE5Is

(i)Sicurezza cardiovascolare

I risultati degli studi clinici per i quattro PDE5Is e i dati post-marketing di sildenafil, tadalafil e vardenafil non hanno dimostrato alcun aumento dei tassi di infarto miocardico nei pazienti trattati con PDE5I, come parte di studi randomizzati o in aperto, o rispetto ai tassi attesi per età - popolazione maschile. Nessuno degli PDE5Is ha avuto un effetto negativo sul tempo totale di esercizio o sul tempo di insorgenza dell'ischemia durante il test da sforzo negli uomini con angina stabile. L'uso cronico o su richiesta è ben tollerato con un profilo di sicurezza simile. Tutte gli PDE5Is sono controindicati in: i) pazienti che hanno sofferto di infarto miocardico, ictus o aritmia potenzialmente letale negli ultimi sei mesi; ii) pazienti con ipotensione a riposo (pressione sanguigna <90/50 mmHg) o ipertensione (pressione arteriosa> 170/100 mmHg); iii) pazienti con angina instabile, angina durante i rapporti sessuali o insufficienza cardiaca congestizia classificata dalla New York Heart Association di Classe IV [81, 169-171].

(ii)Interazione con i nitrati

La controindicazione assoluta agli PDE5Is è rappresentata da pazienti che utilizzano qualsiasi forma di nitrato organico (ad es. nitroglicerina, isosorbide mononitrato e isosorbide dinitrato) o donatore di ossido nitrico (NO) (ad es. altri preparati a base di nitrati usati per trattare l'angina, nonché nitrito di amile o nitrato di amile come "poppers" che viene usato a scopo ricreazionale). Il risultato sarebbe un accumulo di cGMP e cadute imprevedibili della pressione sanguigna e sintomi di ipotensione. La durata dell'interazione tra nitrati organici e PDE5Is dipende dal PDE5I e dal nitrato utilizzato. Se viene assunto un PDE5I e il paziente sviluppa dolore toracico, la nitroglicerina deve essere sospesa per almeno 24 ore se viene utilizzato sildenafil (e probabilmente anche vardenafil) (emivita, quattro ore) o almeno 48 ore se si utilizza tadalafil (emivita, 17,5 ore), e per non meno di dodici ore se si utilizza avanafil (emivita, 6-17 ore) [172].

(iii)Farmaci antipertensivi

La co-somministrazione di PDE5Is con agenti antipertensivi (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, calcio antagonisti, beta-bloccanti e diuretici) può causare picco-

le diminuzioni aggiuntive della pressione sanguigna, che di solito sono secondarie [81]. In generale, il profilo degli eventi avversi di un PDE5I non è peggiorato da un background di farmaci antipertensivi, anche quando il paziente sta assumendo diversi agenti antipertensivi [173].

Interazioni con α-bloccanti

Tutti gli PDE5Is mostrano alcune interazioni con gli α-bloccanti, che in alcune condizioni possono esitare nell'ipotensione ortostatica.

- La scheda tecnica di Sildenafil consiglia che 50 o 100 mg di sildenafil dovrebbero essere usati con cautela nei pazienti che assumono un α-bloccante (in particolare la doxazosina). L'ipotensione è più probabile che si verifichi entro quattro ore dopo il trattamento con un α-bloccante. Si raccomanda una dose iniziale di 25 mg [139].
- Il trattamento concomitante con vardenafil deve essere iniziato solo se il paziente è stato stabilizzato sulla sua terapia con α-bloccanti. La co-somministrazione di vardenafil con tamsulosina non è associata ad ipotensione clinicamente significativa [146, 150, 151].
- Il tadalafil non è raccomandato nei pazienti che assumono doxazosina, ma questo non è il caso della tamsulosina [143, 174].
- La scheda tecnica di avanafil attualmente riporta che i pazienti dovrebbero essere stabilizzati con la terapia con α-bloccanti prima di iniziare l'avanafil. In questi pazienti, avanafil deve essere iniziato alla dose più bassa di 50 mg. Viceversa, in quei pazienti che già assumono una dose ottimizzata di avanafil, la terapia con α-bloccanti deve essere iniziata alla dose più bassa.

Aggiustamento del dosaggio

Farmaci che inibiscono la via del CYP34A inibiscono la degradazione metabolica delle PDE5Is, aumentando così i livelli ematici di PDE5Is (per esempio ketoconazolo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nefazodone, nelfinavir, saquinavir e telitromicina). Pertanto, sono necessarie dosi più basse di PDE5Is. Tuttavia, altri agenti, come rifampicina, fenobarbitale, fenitoina e carbamazepina, possono indurre il CYP3A4 e migliorare la degradazione delle PDE5I, in modo da richiedere dosi più elevate di PDE5I. Severe disfunzioni renali o epatiche possono richiedere aggiustamenti della dose o avvertenze.

Gestione dei non responder alle PDE5Is

I due principali motivi per cui i pazienti non rispondono a una PDE5I sono l'uso scorretto del farmaco o la mancanza di efficacia del farmaco. I dati suggeriscono che una prova adeguata richiede almeno sei tentativi con un particolare farmaco[175]. La gestione dei non responder dipende dall'identificazione della causa sottostante.

Verificare che il paziente abbia utilizzato un farmaco autorizzato. C'è un grande mercato contraffatto di PDE5Is. La quantità di farmaco attivo in questi farmaci varia enormemente ed è importante verificare come e da quale fonte il paziente ha ottenuto il suo farmaco.

Controllare che il farmaco sia stato correttamente prescritto e usato correttamente. Il motivo principale per cui i pazienti non riescono a utilizzare il loro farmaco correttamente è una consulenza inadeguata dal loro medico. Le cause più comuni di uso scorretto del farmaco sono: i) mancato utilizzo di un'adeguata stimolazione sessuale; ii) mancato utilizzo di una dose adeguata; e, iii) incapacità di attendere una quantità di tempo sufficiente tra l'assunzione del farmaco e il tentativo di rapporti sessuali.

L'azione dei PDE5I dipende dal rilascio di NO dalle terminazioni nervose parasimpatiche nel tessuto erettile del pene. Il normale stimolo per il rilascio di NO è la stimolazione sessuale, e senza adeguata stimolazione

sessuale (e liberazione di NO), il farmaco è inefficace. I PDE5Is orali richiedono tempi diversi per raggiungere le massime concentrazioni plasmatiche [138, 140, 152, 159, 176-178]. Sebbene l'attività farmacologica venga raggiunta a livelli plasmatici ben al di sotto della massima concentrazione plasmatica, ci sarà un periodo di tempo dopo l'ingestione orale del farmaco durante il quale il farmaco è inefficace. Anche se tutti e quattro i farmaci hanno un inizio d'azione, in alcuni pazienti, entro 15-30 minuti dall'ingestione orale [140, 152, 159, 176-178], la maggior parte dei pazienti richiede un tempo maggiore dall'assunzione del farmaco [150, 159, 179, 180]. L'assorbimento del sildenafil può essere ritardato da un pasto e l'assorbimento del vardenafil può essere ritardato da un pasto grasso [181]. L'assorbimento del tadalafil è meno compromesso a condizione che vi sia abbastanza ritardo tra l'assunzione orale e un tentativo di rapporto sessuale [176]. Quando l'avanafil viene assunto con un pasto ricco di grassi, la velocità di assorbimento viene ridotta con un ritardo medio nel Tmax di 1,25 ore e una riduzione media della Cmax del 39% (200 mg). Non c'è alcun effetto sull'entità dell'esposizione (AUC). I piccoli cambiamenti nella Cmax di avanafil sono considerati di minima importanza clinica [155, 156, 159].

È possibile che il paziente debba attendere più a lungo dopo l'assunzione del farmaco prima di prima di tentare un rapporto sessuale.

L'emivita del sildenafil e del vardenafil è di circa quattro ore, suggerendo che la normale finestra di efficacia è da sei a otto ore dopo l'ingestione di farmaci, sebbene le risposte successive a questo periodo siano ben riconosciute.

L'emivita di avanafil va da sei a diciassette ore. Il tadalafil ha un'emivita più lunga di ~ 17,5 ore, quindi la finestra di efficacia è molto più lunga a ~ 36 ore. I dati provenienti da studi non controllati suggeriscono che l'educazione del paziente può aiutare a salvare un apparente non-responder ad un PDE5I [182-186]. Dopo aver sottolineato l'importanza della dose, dei tempi e della stimolazione sessuale per il paziente, la funzione erettile può essere ripristinata in modo efficace dopo la ri-somministrazione della PDE5I pertinente [182-184].

Dati recenti hanno suggerito che la risposta al trattamento con sildenafil dipende anche dal polimorfismo nel gene PDE5A che codifica il principale enzima cGMP-catalizzatore nel pene, regolando la clearance del cGMP, l'obiettivo primario del sildenafil [187]. Nel complesso, i risultati di una meta-regressione finalizzata a valutare l'efficacia ed i fattori prognostici dei PDE5I nel trattamento della DE hanno dimostrato che i PDE5I sono più efficaci nei caucasici rispetto che negli asiatici e nei pazienti con DE più grave [188].

Strategie cliniche nei pazienti che utilizzano correttamente un PDE5I

I dati suggeriscono che quasi la metà dei soggetti teoricamente abbandona i PDE5i di prima generazione entro un anno, senza un singolo fattore specifico che gioca un ruolo importante nell'abbandono del PDE5i [189].

Esistono prove controverse che suggeriscono che, nei pazienti con deficit di testosterone, il TS potrebbe migliorare la risposta del paziente ad un PDE5I [69, 190-193]. La modifica di altri fattori di rischio può anche essere utile come discusso nella sezione 3.1.4.1.1. Dati limitati suggeriscono che alcuni pazienti potrebbero rispondere meglio a un PDE5I piuttosto che a un altro [194]. Sebbene queste differenze possano essere spiegate da variazioni nella farmacocinetica del farmaco, aumentano la possibilità che, nonostante una modalità di azione identica, il passaggio a un PDE5I diverso potrebbe essere utile. Inoltre, principalmente in pazienti con DE grave, è stato suggerito di combinare il dosaggio giornaliero di tadalafil con un PDE5I a breve durata d'azione (come il sildenafil), senza alcun aumento significativo in termini di effetti collaterali [195]. Se il trattamento farmacologico fallisce, ai pazienti deve essere offerta una terapia alternativa come la terapia iniettiva intracavernosa o l'uso di un vacuum device (VED). La combinazione di testosterone undecanoato iniettabile a rilascio prolungato e tadalafil 5 mg una volta al giorno ha prodotto un significativo miglioramento in termini

di funzione erettile come trattamento combinato [196]. Inoltre, il miglioramento della funzione erettile è stato ben mantenuto, anche dopo la cessazione del trattamento.

3.1.4.2.2 – Vacuum device

I vacuum device (VED) forniscono un aumento passivo dell'apporto ematico nei corpi cavernosi, attraverso un anello di costrizione posizionato alla base del pene per mantenere il sangue all'interno dei corpi cavernosi. I dati pubblicati riportano che l'efficacia, in termini di erezioni soddisfacenti per il rapporto sessuale, è pari al 90%, indipendentemente dalla causa della DE e la percentuale di soddisfazione varia tra il 27% e il 94% [197, 198]. La maggior parte degli uomini che interrompono l'uso dei VED lo fanno entro tre mesi. L'uso a lungo termine dei VED diminuisce al 50-64% dopo due anni [199]. Gli eventi avversi più comuni includono dolore, incapacità ad eiaculare, petecchie, lividi e intorpidimento, che si verificano in <30% dei pazienti [198]. Eventi avversi gravi (necrosi cutanea) possono essere evitati se i pazienti rimuovono l'anello di costrizione entro 30 minuti dal rapporto sessuale. I vacuum device sono controindicati nei pazienti con disturbi emorragici o nella terapia anticoagulante. I vacuum device possono essere il trattamento di scelta in pazienti anziani ben informati con rapporti sessuali non frequenti e comorbilità che richiedono una gestione della DE non invasiva, senza farmaci [197, 198, 200].

3.1.4.2.2.1 – Alprostadil topico / intrauretrale

L'agente vasoattivo Alprostadil può essere somministrato a livello uretrale in due modi diversi.

Una prima, meno invasiva, è la via topica e prevede l'uso di una crema che include un potenziatore di permeabilità per facilitare l'assorbimento di alprostadil (200 e 300 µg) attraverso il meato uretrale [201, 202] .

I dati clinici sono ancora limitati. Un miglioramento significativo rispetto al placebo è stato registrato per il punteggio degli score IIEF-EF, SEP2 e SEP3 in una vasta gamma di pazienti con DE lieve-severa [203]. Gli effetti collaterali includono eritema penieno, bruciore del pene e dolore che di solito si risolvono entro due ore dall'applicazione. Gli effetti collaterali sistemici sono molto rari. Alprostadil topico (VITAROS TM) alla dose di 300 µg è attualmente approvato ed è disponibile solo in alcuni paesi europei.

La seconda via di somministrazione è l'iniezione intrauretrale di una formulazione specifica di alprostadil (125-1000 µg) (MUSE ™) [204]. Le erezioni sufficienti per il rapporto sessuale sono raggiunte nel 30-65,9% dei pazienti. Nella pratica clinica, si raccomanda di iniziare l'alprostadil intrauretrale alla dose di 500 µg, poiché ha un'efficacia maggiore della dose di 250 µg, con differenze minime rispetto agli eventi avversi. In caso di risposta clinica insoddisfacente, la dose può essere aumentata a 1000 µg [204-206]. L'applicazione di un anello di costrizione alla radice del pene (ACTIS ™) può migliorare l'efficacia [205, 206].

Gli eventi avversi più comuni sono dolore locale (29-41%) e capogiri con possibile ipotensione (1,9-14%).

La fibrosi e il priapismo del pene sono molto rari (<1%). Sanguinamento uretrale (5%) e infezioni del tratto urinario (0,2%) sono eventi avversi correlati alla modalità di somministrazione. I tassi di efficacia sono significativamente inferiori alla farmacoterapia intracavernosa [207], con un tasso molto basso (~ 30%) di aderenza alla terapia a lungo termine. La farmacoterapia intrauretrale fornisce un'alternativa alle iniezioni intracavernose nei pazienti che preferiscono un trattamento meno invasivo, anche se meno efficace.

3.1.4.2.3 – Terapia con onde d'urto

L'uso della terapia ad onde d'urto extracorporee a bassa intensità (LI-SWT) è stata proposta sempre più nell'ultimo decennio come trattamento per la DE.[208-213]. Nel complesso, la maggior parte di questi studi ha riportato risultati incoraggianti, indipendentemente dalla variazione dei parametri di set-up della LI-SWT o dei protocolli di trattamento [214]. Nell'insieme questi studi suggeriscono che la LI-SWT potrebbe migliorare si-

gnificativamente l'IIEF e il punteggio di erezione dei pazienti con DE lieve [215]. Allo stesso modo, i dati suggeriscono che la LI-SWT potrebbe migliorare la qualità dell'erezione anche in pazienti con DE severa PDE5i non responder [213, 216] o non adeguatamente responder [215]. Tuttavia, la pubblicazione di prove inequivocabili da studi randomizzati supplementari e follow-up a più lungo termine fornirebbe maggiore sicurezza sull'uso di LI-SWT (includendo così il numero dettagliato di impulsi per paziente, protocolli di trattamento) per i pazienti con DE [217]. Pertanto non è possibile fornire raccomandazioni chiare e definitive [214, 215].

3.1.4.3 – Terapia di seconda linea

Ai pazienti che non rispondono ai farmaci per via orale possono essere offerte iniezioni intracavernose. Il tasso di successo è elevato (85%) [207, 218]. La somministrazione intracavernosa di farmaci vasoattivi fu la prima cura medica per la DE introdotta più di venti anni fa [186, 219].

3.1.4.3.1 – Iniezioni intracavernose

3.1.4.3.1.1 – Alprostadil

Alprostadil (CaverjectTM, Edex / ViridalTM) è stato il primo ed unico farmaco approvato per il trattamento intracavernoso della DE [186, 219]. L'alprostadil intracavernoso è il più efficace in monoterapia alla dose di 5-40 µg (di nota, la dose di 40 µg non è registrata in tutti i paesi europei). L'erezione appare dopo cinque-quindici minuti e dura in base alla dose iniettata. È necessario un programma di formazione affinché il paziente apprenda il processo di iniezione corretto. Nei casi di destrezza manuale limitata, la tecnica può essere insegnata ai loro partner. L'uso di una penna speciale automatica che evita la visione dell'ago può risolvere la paura della puntura del pene e semplificare la tecnica. Le percentuali di efficacia per alprostadil intracavernoso> 70% sono state riscontrate nelle popolazioni con generica DE, nonché nei sottogruppi di pazienti (ad esempio diabete o CVD), con attività sessuale segnalata del 94% dopo le iniezioni e tassi di soddisfazione dell'87-93,5% nei pazienti e 86-90,3% nei partner [186, 219]. Complicazioni dell'alprostadil intracavernoso comprendono dolore del pene (il 50% dei pazienti ha riferito dolore solo dopo l'11% delle iniezioni totali), erezioni prolungate (5%), priapismo (1%) e fibrosi (2%) [186, 219, 220]. Il dolore è solitamente auto-limitato dopo un uso prolungato. Può essere alleviato con l'aggiunta di bicarbonato di sodio o anestesia locale [186, 219, 221]. La fibrosi cavernosa (da un piccolo ematoma) di solito si risolve entro pochi mesi dopo la sospensione temporanea del programma di iniezione. Tuttavia, la fibrosi sintomatica suggerisce l'insorgenza precoce della malattia di Peyronie e potrebbe indicare l'interruzione delle iniezioni intracavernose. Gli effetti collaterali sistemici sono rari. Il più comune è l'ipotensione lieve, soprattutto quando si usano dosi più elevate. Controindicazioni includono uomini con una storia di ipersensibilità ad alprostadil, uomini a rischio di priapismo e uomini con disturbi emorragici. Nonostante questi dati favorevoli, sono stati descritti tassi di abbandono del 41-68% per la terapia farmacologica intracavernosa [186, 219, 222, 223], con la maggior parte dei casi di abbandono verificatisi nei primi due o tre mesi. In uno studio comparativo, la monoterapia con alprostadil ha avuto il più basso tasso di interruzione (27,5%) rispetto alle combinazioni complessive di farmaci (37,6%), con un tasso di abbandono dopo i primi mesi di terapia del 10% all'anno. Tra i motivi di interruzione del trattamento vi era il desiderio di una modalità terapeutica permanente (29%), la mancanza di un partner idoneo (26%), una scarsa risposta (23%) (soprattutto tra i pazienti con abbandono precoce), la paura degli aghi (23%), paura delle complicazioni (22%) e mancanza di spontaneità (21%). Un'attenta consulenza dei pazienti durante la fase di addestramento e un attento follow-up è importante per affrontare il ritiro del paziente da un programma di iniezione intracavernosa [224].

3.1.4.3.1.2 – Terapia di associazione

La terapia combinata consente al paziente di sfruttare le diverse modalità di azione dei farmaci utilizzati, nonché di alleviare gli effetti collaterali utilizzando dosi più basse di ciascun farmaco.

- La papaverina (20-80 mg) è stata la prima sostanza orale utilizzata per le iniezioni intracavernose. È più comunemente usata nella terapia di combinazione a causa della sua alta incidenza di effetti. La papaverina non è attualmente autorizzata per il trattamento della DE.
- La fentolamina è stata utilizzata nella terapia combinata per aumentare l'efficacia. In monoterapia, produce una scarsa risposta erettile.
- Dati sparsi in letteratura supportano l'uso di altri farmaci, come il peptide intestinale vasoattivo (VIP), i donatori di NO (linsidomina), la forskolina, i farmaci che agiscono sull'apertura del canale del potassio, il peptide correlato al gene della moxisylyte o della calcitonina, di solito combinati con i principali farmaci [225, 226]. La maggior parte delle combinazioni non è standardizzata e alcuni farmaci hanno disponibilità limitata in tutto il mondo.
- Papaverina (7,5-45 mg) più fentolamina (0,25-1,5 mg) e papaverina (8-16 mg) più fentolamina (0,2-0,4 mg) più alprostadil (10-20 µg), sono stati ampiamente utilizzati con i migliori tassi di efficacia, sebbene non siano mai stati autorizzati per DE [227, 228]. Il regime di combinazione tripla con papaverina, fentolamina e alprostadil presenta i più alti tassi di efficacia, raggiungendo il 92%; questa combinazione ha effetti collaterali simili a quelli della monoterapia con alprostadil, ma una minore incidenza di dolore del pene grazie a dosi più basse di alprostadil. Tuttavia, la fibrosi è più comune (5-10%) quando si usa la papaverina (a seconda della dose totale).
- Peptide intestinale vasoattivo (VIP) (25 µg) più fentolamina mesilato (1-2 mg) (InvicorpTM, attualmente autorizzato in Scandinavia), è una combinazione di due componenti attivi con modalità d'azione complementare. Studi clinici hanno dimostrato che la combinazione è un trattamento efficace per iniezioni intracavernose in > dell'80% degli uomini con DE, compresi quelli che non hanno risposto ad altre terapie e, a differenza delle terapie intracavernose esistenti, è associato ad un'incidenza molto bassa di dolore del pene e rischio praticamente insignificante di priapismo [229].

Nonostante alti tassi di efficacia, il 5-10% dei pazienti non risponde alle iniezioni intracavernose combinate. La combinazione di sildenafil con l'iniezione intracavernosa del regime di combinazione tripla può salvare il 31% dei pazienti che non rispondono alla tripla combinazione da sola [230]. Tuttavia, la terapia in combinazione è associata ad un'aumentata incidenza di effetti avversi nel 33% dei pazienti, comprese le vertigini nel 20% dei pazienti. Questa strategia può essere presa in considerazione in pazienti attentamente selezionati prima di procedere ad un impianto penieno (LE: 4).

3.1.4.4 – Terapia di terza linea (protesi peniene)

L'impianto chirurgico di una protesi peniena può essere preso in considerazione in pazienti che non rispondono alla farmacoterapia o che preferiscono una soluzione permanente al loro problema [231]. Le due classi di impianti del pene attualmente disponibili includono dispositivi gonfiabili (a 2 e 3 pezzi) e semirigidi (malleabili, meccanici, flessibili morbidi) [41, 114, 232-234]. La maggior parte dei pazienti preferisce i dispositivi gonfiabili a 3 pezzi grazie a delle erezioni più "naturali" ottenute. Allo stesso modo, i dispositivi gonfiabili a 3 pezzi forniscono la migliore rigidità e la migliore flaccidità perché riempiono ogni parte dei corpi cavernosi. Tuttavia, la protesi gonfiabile in 2 pezzi può essere un'opzione praticabile tra i pazienti considerati ad alto rischio di complicanze con il posizionamento del serbatoio. Le protesi semirigide determinano un pene stabile, che può essere posizionato manualmente in uno stato eretto o flaccido e offrire il vantaggio di una tecnica di impianto praticabile e un uso più semplice per il paziente [41, 114, 232, 233]. Al contrario, hanno lo svantaggio di un'erezione innaturale,unasubottimale lunghezza e circonferenza del pene [233, 235].

Esistono due principali approcci chirurgici per l'impianto della protesi peniena: peno-scrotale e infrapubico [232, 233, 235, 236]. L'approccio peno-scrotale fornisce un'eccellente esposizione, consente l'esposizione crurale prossimale, se necessario, evita le lesioni del nervo dorsale e consente la visualizzazione diretta del posizionamento della pompa. Tuttavia, con questo approccio, il reservoir è inserito alla cieca nello spazio retropubico, che può rappresentare un problema in pazienti con una storia di chirurgia pelvica maggiore (principalmente cistectomia radicale). L'approccio infrapubico ha il vantaggio del posizionamento del reservoir sotto visione diretta, ma l'impianto della pompa può essere più impegnativo ed i pazienti hanno un rischio leggermente maggiore di lesione del nervo dorsale del pene. La chirurgia di revisione è associata a esiti decrescenti e può essere più impegnativa. Indipendentemente dall'indicazione, l'impianto di protesi ha uno dei più alti tassi di soddisfazione (92-100% nei pazienti e 91-95% nei partner) tra le opzioni di trattamento per DE basate sulla consulenza appropriata [41, 114, 232, 237-244]. Nei pazienti con prognosi oncologica favorevole dopo PR per PCa, la chirurgia combinata per il trattamento della DE, con l'impianto di una protesi peniena, e l'incontinenza urinaria da sforzo (sling maschile o sfintere urinario artificiale) è efficace e duratura e ha un ruolo definito per affrontare questo problema [41, 114, 245-247]. Una consulenza psicosessuale strutturata può migliorare le attività sessuali e le funzioni erotiche sia nei pazienti che nei loro partner dopo protesi peniene [248].

3.1.4.4.1 – Complicanze

Le due principali complicanze dell'impianto di protesi peniena sono l'insufficienza meccanica e l'infezione. Diverse modifiche tecniche della protesi a 3 pezzi più comunemente utilizzata (AMS 700CX / CXRTM e Coloplast Alpha ITM) hanno portato a percentuali di fallimento meccanico <5% dopo cinque anni di follow-up [114, 249, 250]. L'attenta tecnica chirurgica con una corretta profilassi antibiotica contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi riduce il tasso di infezione al 2-3% con primario impianto in pazienti a basso rischio e in centri ad alto volume di attività [251-253]. Il tasso di infezione può essere ulteriormente ridotto all'1-2% impiantando una protesi impregnata di antibiotico (AMS Inhibizone ™) o una protesi rivestita di idrofile (Coloplast Titan ™) [114, 251, 254-257]. Nel complesso, esistono prove crescenti che il rischio di infezione della protesi peniena si è ridotto nel corso dei decenni con il miglioramento del dispositivo e l'esperienza chirurgica [258].

Popolazioni ad alto rischio includono pazienti sottoposti a chirurgia di revisione, quelli con alterazioni delle difese immunitarie (immunosoppressione, diabete mellito, lesione del midollo spinale) o quelli con fibrosi dei corpi cavernosi [114, 232, 253, 259-261]. L'infezione richiede la rimozione della protesi e la somministrazione di antibiotici. In alternativa, la rimozione del dispositivo infetto con sostituzione immediata con una nuova protesi è stata descritta utilizzando un protocollo di washout con risultati positivi ottenuti in> 80% dei casi [252, 253, 260, 262]. La maggior parte delle revisioni è secondaria al fallimento meccanico e all'erosione o all'infezione combinata [256, 263]. Il 93% dei casi viene revisionato con successo fornendo una protesi peniena funzionante [251-253, 264, 265].

3.1.4.4.2 – Conclusioni terapia di terza linea

Gli impianti penieni sono una soluzione efficace per i pazienti che non rispondono a terapie più conservative. Esistono prove sufficienti per raccomandare questo approccio nei pazienti che non rispondono ai trattamenti meno invasivi grazie alla sua elevata efficacia, sicurezza e tassi di soddisfazione [266].

Tabella 7. Modelli di protesi peniene disponibili in commercio

PROTESI NON GONFIABILI	PROTESI GONFIABILI	
	DUE - PEZZI	TRE - PEZZI
Spectra ™ [AMS]	Ambicor™ [AMS]	Titan OTR ™ (One Touch Release) [Coloplast]
Genesis ™ [Mentor]		Titan OTR NB ™ (Narrow base) [Coloplast]
Tube ™ [Promedon]		AMS 700 CX ™ [Boston Scientific]
ZSI 100 ™ - [Zephyr]		AMS 700 LGX ™ [Boston Scientific]
Virilis II ™ - [Subrini]		AMS 700 CXR ™ [Boston Scientific]
		ZSI 475 ™ - [Zephyr]

3.1.4.5 – Raccomandazioni per il trattamento della DE

Raccomandazioni	LE	Forza delle raccomandazioni
Promuovere modifiche dello stile di vita e modifiche dei fattori di rischio prima o durante il trattamento della disfunzione erettile (DE)	1a	Forte
Sostenere la ripresa dell'attività sessuale attraverso trattamenti pro-erettili il più presto possibile dopo la prostatectomia radicale	1b	Forte
Trattare una causa curabile di DE quando trovata	1b	Debole
Utilizzare inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5I) come terapia di prima linea	1a	Forte
Valutare tutti i pazienti per informazioni inadeguate/errate sul meccanismo d'azione e sui modi in cui i farmaci dovrebbero essere assunti, poiché sono le cause principali della mancanza di risposta alle PDE5I	3	Debole
Utilizzare i dispositivi vacuum device come terapia di prima linea in pazienti anziani ben informati con rapporti sessuali poco frequenti e comorbidità che richiedono una gestione della DE non invasiva e priva di farmaci	4	Debole
Utilizzare Li-SWT in pazienti con DE lieve o scarsamente responsiva a PDE5i	1a	Debole
Utilizzare Alprostadil topico/intrauretrale come alternativa alle iniezioni intracavernose nei pazienti che preferiscono una terapia meno invasiva	1b	Debole
Utilizzare iniezioni intracavernose come terapia di seconda linea	1b	Forte
Utilizzare l'impianto di una protesi peniena come terapia di terza linea	4	Forte

3.1.4.6 – Follow-up

Il follow-up è importante al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento fornito. È anche essenziale valutare la soddisfazione del paziente poiché il successo del trattamento per la DE va oltre l'efficacia e la sicurezza. I medici devono essere consapevoli che non esiste un singolo trattamento adatto a tutti i pazienti o a tutte le situazioni come descritto in dettaglio nella sezione precedente.

3.2 – EIACULAZIONE PRECOCE

3.2.1 – Epidemiologia / eziologia / fisiopatologia

Sebbene l'eiaculazione precoce (EP) sia una comune disfunzione sessuale maschile, è poco conosciuta. I pazienti sono spesso riluttanti a discutere i loro sintomi e molti medici non conoscono trattamenti efficaci. Di conseguenza, i pazienti possono essere non diagnosticati o non trattati [2].

3.2.1.1 – Epidemiologia

Il problema principale nella valutazione della prevalenza dell'EP è la mancanza di una definizione accurata (convalidata) al momento in cui sono state condotte le indagini [288]. Il più alto tasso di prevalenza del 31% (uomini di età compresa tra 18 e 59 anni) è stato riscontrato dallo studio National Health and Social Life Survey (NHSLS) USA [289]. I tassi di prevalenza erano del 30% (18-29 anni), del 32% (30-39 anni), del 28% (40-49 anni) e del 55% (50-59 anni). Tuttavia, è improbabile che la prevalenza di EP raggiunga il 20-30% in base al numero relativamente basso di uomini che si presentano per il trattamento della EP. Questi alti tassi di prevalenza possono essere il risultato della scala dicotomica (sì / no) in una singola domanda che chiede se l'eiaculazione sia avvenuta troppo presto, poiché i tassi di prevalenza negli studi europei sono stati significativamente più bassi [290]. Secondo i quattro sottotipi di EP proposti da Waldinger et al. [291], i tassi di prevalenza erano 2,3% (EP primaria), 3,9% (EP acquisita), 8,5% (EP naturale variabile) e 5,1% (disfunzione eiaculatoria precoce) [292]. Una prevalenza approssimativamente del 5% di EP acquisita e di EP primaria in popolazioni generali è coerente con i dati epidemiologici che indicano che circa il 5% della popolazione ha una latenza dell'eiaculazione inferiore a 2 minuti [293].

3.2.1.2 – Fisiopatologia e fattori di rischio

L'eziologia della EP è sconosciuta, con pochi dati a supporto di ipotesi biologiche e psicologiche suggerite, tra cui ansia, ipersensibilità peniena e disfunzione del recettore 5-HT [294].Inoltre, la fisiopatologia della EP è in gran parte sconosciuta. Tutti gli eventi fisiologici che portano alla forte espulsione dello sperma dal meato uretrale non sono compromessi nei pazienti con EP. Una percentuale significativa di uomini con DE ha anche esperienza di EP [295, 296]. Livelli elevati di ansia da prestazione correlata alla DE possono peggiorare l'EP, con il rischio di diagnosi errate di EP anziché della DE sottostante. Secondo l'NHSLS, la prevalenza di EP non è influenzata dall'età [289, 290], a differenza della DE, che aumenta con l'età. L'EP non è influenzata dallo stato matrimoniale o dal reddito [289]. Tuttavia, l'EP è più comune negli uomini di colore, uomini ispanici e uomini di estrazione islamica [297, 298] e può essere più alto negli uomini con un livello di istruzione inferiore [289, 296]. Altri fattori di rischio possono includere una predisposizione genetica [299], uno scadente stato di salute generale e obesità [289], infiammazione della prostata [300-302], disturbi dell'ormone tiroideo [303], diabete [304, 305], mancanza di attività fisica [306], problemi emotivi e stress [289, 307, 308] ed esperienze sessuali traumatiche [289, 296]. Nell'unico studio pubblicato sulle strategie di modifica / prevenzione del rischio [309], l'eradicazione efficace degli organismi causativi nei pazienti con prostatite cronica ed EP ha prodotto miglioramenti marcati nel tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (IELT) e controllo eiaculatorio rispetto ai pazienti non trattati [310].

3.2.1.3 – Impatto dell'EP sulla QoL

Gli uomini con EP hanno maggiori probabilità di riferire una scarsa soddisfazione nelle relazioni sessuali, nei rapporti sessuali, difficoltà a rilassarsi durante il rapporto sessuale e rapporti meno frequenti [311, 312]. Tuttavia, l'impatto negativo dell'EP si estende oltre la disfunzione sessuale. L'eiaculazione precoce può avere un effetto negativo sulla fiducia in se stessi e sulla relazione con il partner e può talvolta causare disagio mentale, ansia, imbarazzo e depressione [311, 313]. Il desiderio sessuale e l'interesse generale per il sesso non sembra-

no essere influenzati dall' EP [314]. Tuttavia, la soddisfazione del partner durante la relazione sessuale diminuisce con l'aumentare della gravità della condizione dell'uomo [315]. Nonostante le possibili gravi conseguenze psicologiche e di QoL della EP, pochi uomini cercano un trattamento. Nel sondaggio sul Global Study of Sexual and Behaviors, il 78% degli uomini che hanno segnalato una disfunzione sessuale non ha cercato aiuto o consulenza professionale per i propri problemi sessuali [296], con uomini più propensi a ricevere cure per DE che per EP [296]. Nel sondaggio Prevalenza e Attitudini dell'eiaculazione precoce, solo il 9% degli uomini con EP auto-riferita ha consultato un medico [290]. I motivi principali per cui non si parla di EP con il proprio medico sono l'imbarazzo e la convinzione che non ci sia alcun trattamento. I medici sono spesso a disagio nel discutere la sessualità con i loro pazienti di solito a causa dell'imbarazzo e della mancanza di formazione o esperienza nel trattamento dell'EP [316, 317]. I medici devono incoraggiare i loro pazienti a parlare di EP.

3.2.2 – Classificazione

Ci sono state in precedenza due definizioni ufficiali di EP, nessuna delle quali è stata universalmente accettata:

Nel Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali IV-Text Revision (DSM-IV-TR), l'EP è definita come *"un'eiaculazione persistente o ricorrente con una minima stimolazione sessuale prima, durante, o poco dopo la penetrazione e prima che la persona lo desideri. Il clinico deve prendere in considerazione i fattori che influenzano la durata della fase di eccitazione, come l'età, la novità del partner o della situazione sessuale e la recente frequenza dell'attività sessuale[318]"*. Questa definizione DSM è stata recentemente aggiornata nell'edizione DSM V [319].

L'International Society for Sexual Medicine (ISSM) ha adottato una definizione completamente nuova di EP, che è la prima definizione basata sull'evidenza [320]. L'eiaculazione precoce (permanente e acquisita) è una disfunzione sessuale maschile caratterizzata da quanto segue:

1. Eiaculazione che si verifica sempre o quasi sempre prima o entro circa 1 minuto dalla penetrazione vaginale (EP permanente) o una riduzione clinicamente significativa e fastidiosa del tempo di latenza, spesso a circa tre minuti o meno (EP acquisita).
2. L'incapacità di ritardare l'eiaculazione in tutte o quasi tutte le penetrazioni vaginali.
3. Conseguenze personali negative, come angoscia, fastidio, frustrazione e/o l'evitamento dell'intimità sessuale.

Sono state proposte due ulteriori sindromi di EP [321]:

- "EP variabile" è caratterizzata da eiaculazioni precoci inconsistenti e irregolari, che rappresentano una variazione normale nella performance sessuale.
- "EP soggettiva" è caratterizzata dalla percezione soggettiva di eiaculazione rapida consistente o inconsistente durante il rapporto sessuale, mentre il tempo di latenza dell'eiaculazione è nel range normale o può durare anche più a lungo. Non dovrebbe essere considerato come un sintomo o manifestazione di vera patologia medica.

L'aggiunta di questi nuovi tipi può aiutare la stratificazione, la diagnosi e il trattamento del paziente, ma il loro ruolo esatto resta da definire [322].

3.2.3 – Valutazione diagnostica

La diagnosi di EP è basata sulla storia medica e sessuale del paziente [323, 324]. La storia clinica dovrebbe classificare l'EP come permanente o acquisita e determinare se l'EP è situazionale (in circostanze specifiche o con un partner specifico) o costante. Un'attenzione particolare dovrebbe essere prestata alla durata della eiaculazione, al grado di stimolo sessuale, all'impatto sull'attività sessuale e sulla qualità della vita, e all'uso

o all'abuso di droghe. È anche importante distinguere l'EP dalla DE. Molti pazienti con DE sviluppano un'EP secondaria causata dall'ansia associata a difficoltà nel raggiungere e mantenere un'erezione [295, 325]. Inoltre, alcuni pazienti non sono consapevoli del fatto che la perdita di erezione dopo l'eiaculazione è normale e possono erroneamente lamentare DE, mentre il vero problema è l'EP [326]. Esistono diverse definizioni sovrapposte di EP, con quattro fattori condivisi (Tabella 7), che risultano in una diagnosi multidimensionale [327].

Tabella 7: Fattori comuni nelle differenti definizioni dell'EP

Tempo di eiaculazione valutato dall'IELT
Controllo percepito
Distress
Difficoltà interpersonali correlate alla disfunzione eiaculatoria

3.2.3.1 – Tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (IELT)

L'uso di IELT da solo non è sufficiente per definire l'EP, poiché esiste una significativa sovrapposizione tra uomini con e senza EP [328, 329]. Il tempo di latenza eiaculatoria intravaginale ha un significativo effetto diretto sul controllo percepito sull'eiaculazione, ma non un significativo effetto diretto sul disagio personale legato all'eiaculazione o sul soddisfacimento dei rapporti sessuali [330]. Inoltre, il controllo percepito sull'eiaculazione ha un significativo effetto diretto sia sul disagio personale legato all'eiaculazione sia sulla soddisfazione nei rapporti sessuali (ciascuno con effetti diretti sulla difficoltà interpersonale correlata all'eiaculazione). Nella pratica clinica quotidiana, l'IELT auto-stimato è sufficiente [331]. IELT auto-stimato e cronometrato sono intercambiabili e assegnano correttamente lo stato di EP con l'80% di sensibilità e l'80% di specificità [332]. La specificità può essere ulteriormente migliorata al 96% combinando l'IELT con un singolo outcome riferito dal paziente (PRO) sul controllo dell'eiaculazione e la soddisfazione con i rapporti sessuali (scala che va da 0 = molto scarso a 4 = molto buono) e sul disagio personale e difficoltà interpersonale (0 = non del tutto, a 4 = estremamente). Tuttavia, l'IELT auto-stimato può essere sovrastimato di circa un minuto e quindi deve essere attentamente sostituito con l'IELT cronometrato mentre identifica gli uomini con la denuncia di EP permanente in un contesto clinico [333]. L'IELT misurato in base al cronometro è necessario negli studi clinici. Mentre l'IELT è uno strumento oggettivo per la valutazione dell'EP, uno studio recente ha riportato che la soddisfazione e l'angoscia sessuale si correlano più fortemente con la sensazione di controllo che con il tempo di latenza auto-segnalato [334].

3.2.3.2 – Questionari di valutazione della EP

La necessità di valutare obiettivamente EP ha portato allo sviluppo di diversi questionari basati sull'uso dei PRO [327]. Solo due questionari possono discriminare tra i pazienti che hanno EP e quelli che non hanno EP:

- Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT): questionario in cinque voci basato su focus group e interviste dagli Stati Uniti, Germania e Spagna. Valuta il controllo, la frequenza, la stimolazione minima, l'angoscia e la difficoltà interpersonale [335, 336]. Un punteggio totale> 11 suggerisce una diagnosi di EP, un punteggio di 9 o 10 suggerisce una probabile diagnosi di EP mentre un punteggio di <8 indica una bassa probabilità di EP.
- Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE): il questionario in sette voci sviluppato in Arabia Saudita valuta il desiderio sessuale, le erezioni difficili per un rapporto sessuale sufficiente, il tempo per l'eiaculazione, il controllo, la soddisfazione per il paziente e il partner, l'ansia o la depressione [337]. Un punteggio limite di 30 (range di punteggi 7-35) ha discriminato la migliore diagnosi di EP. La severità dell'EP è stata classifi-

cata come grave (punteggio: 7-13), moderata (punteggio: 14-19), lieve-moderata (punteggio: 20-25) e lieve (punteggio: 26-30).

Lo strumento più utilizzato è il PEDT. Tuttavia, esiste una bassa correlazione tra una diagnosi fornita da PEDT e una diagnosi auto-riportata. Uno studio recente ha riportato che solo il 40% degli uomini con EP diagnosticata dal PEDT e il 19% di uomini con probabile EP hanno segnalato la condizione [338]. I questionari rappresentano un passo significativo nella semplificazione della metodologia degli studi sui farmaci per l'EP, sebbene sia necessaria un'ulteriore convalida interculturale [339]. Altri questionari usati per caratterizzare l'EP e determinare gli effetti del trattamento includono il PEP [329], l'indice dell'eiaculazione precoce (IPE) [340] e il questionario sulla disfunzione eiaculatoria maschile (MSHQ-EjD) [341]. Attualmente, il loro ruolo è facoltativo nella pratica clinica quotidiana.

3.2.3.3 – Esame fisico e indagini

L'esame obiettivo può essere parte della valutazione iniziale degli uomini con EP. Può includere un breve esame dei sistemi endocrino e neurologico per identificare le condizioni mediche di base associate a EP o ad altre disfunzioni sessuali, come endocrinopatia, la malattia di Peyronie, l'uretrite o la prostatite. I test di laboratorio o fisiologici devono essere indicati da risultati specifici tratti dalla storia o dall'esame fisico e non sono raccomandati di routine [323].

3.2.3.4 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	LE	Forza delle raccomandazioni
Eseguire la diagnosi e la classificazione dell'eiaculazione precoce (EP) sulla base della storia medica e sessuale, che dovrebbe includere la valutazione del tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (IELT) (auto-stimata), il controllo percepito, l'angoscia e la difficoltà interpersonale dovuta alla disfunzione eiaculatoria	1a 4	A Forte
Non usare l'IELT cronometrato nella pratica clinica	2a	Debole
Non usare i risultati riportati dal paziente nella pratica clinica L'uso dei risultati riportati dal paziente è opzionale	3	Strong
Includere l'esame fisico del paziente nella valutazione iniziale dell'EP per identificare anomalie anatomiche che possono essere associate all'EP o ad altre disfunzioni sessuali, in particolare disfunzione erettile	3	Forte
Non eseguire di routine esami di laboratorio o test neurofisiologici. Dovrebbero essere indicati solo da risultati specifici dalla storia o dall'esame fisico.	3	Forte

3.2.4 – Gestione della malattia

Negli uomini per i quali l'EP causa pochi, se non nessun problema, il trattamento è limitato alla consulenza e all'educazione psicosessuale. Prima di iniziare il trattamento, è essenziale discutere a fondo le aspettative del paziente. Inoltre, è importante in primo luogo trattare, se presente, la DE ed eventualmente la prostatite. Varie tecniche comportamentali sono state utili nel trattamento dell'EP e sono indicate per i pazienti a disagio con la terapia farmacologica. Nell' EP primaria, le tecniche comportamentali non sono raccomandate per il trattamento di prima linea. Sono tempo-dipendenti, richiedono il supporto di un partner e possono essere

difficili da eseguire. Inoltre, i risultati a lungo termine delle tecniche comportamentali per l'EP sono sconosciuti. La terapia farmacologica è la base del trattamento nell'EP primaria. La Dapoxetina è l'unico trattamento farmacologico on demand approvato per l'EP in molti paesi, ad eccezione degli Stati Uniti. Tutti gli altri farmaci usati nell'EP sono indicazioni off-label. Gli antidepressivi cronici inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e la clomipramina, un antidepressivo triciclico, e gli agenti anestetici topici su richiesta hanno costantemente dimostrato efficacia nell'EP. I risultati a lungo termine per i trattamenti farmacologici sono sconosciuti. È stata eseguita un'analisi basata sull'evidenza di tutte le attuali modalità di trattamento. Vengono forniti livelli di evidenza e gradi di raccomandazione e viene presentato un algoritmo di trattamento (Figura 4).

3.2.4.1 – Strategie psicologiche / comportamentali

Le strategie comportamentali includono principalmente il programma "stop-start" sviluppato da Semans [342] e la sua modifica, la tecnica "squeeze", proposta da Masters e Johnson [343]:

- Nel programma "stop-start", il partner stimola il pene fino a quando il paziente non sente l'impulso di eiaculare. A questo punto, istruisce il suo partner a fermarsi, aspetta che la sensazione passi e poi riprende la stimolazione.
- La tecnica dello "squeeze" è simile ma il partner applica una pressione manuale al glande appena prima dell'eiaculazione fino a quando il paziente non perde il suo impulso.

Entrambe queste procedure sono tipicamente applicate in un ciclo di tre pause prima di procedere all'orgasmo.

Le strategie comportamentali si basano sull'ipotesi che l'EP si manifesti perché l'uomo non riesce ad apprezzare le sensazioni di eccitazione accresciuta e a riconoscere i sentimenti di inevitabilità eiaculatoria. La rieducazione può attenuare le connessioni stimolo-risposta esponendo gradualmente il paziente ad una progressione più intensa e più prolungata, mantenendo l'intensità e la durata dello stimolo appena sotto la soglia per l'attivazione della risposta. Ci sono diverse modifiche di queste tecniche che rendono difficile il confronto.

La masturbazione prima dell'anticipazione dei rapporti sessuali è una tecnica usata dagli uomini più giovani. A seguito della masturbazione, il pene è desensibilizzato con conseguente maggiore ritardo eiaculatorio dopo che il periodo refrattario è finito. Con un approccio diverso, l'uomo impara a riconoscere i segni di un aumento dell'eccitazione sessuale e come mantenere il suo livello di eccitazione sessuale al di sotto dell'intensità che suscita il riflesso eiaculatorio. L'efficacia è simile al programma "stopstart" [344].

I fattori psicologici possono essere associati all'EP e devono essere affrontati durante il trattamento. Questi fattori si riferiscono principalmente all'ansia, ma potrebbero anche includere fattori di relazione [312]. Gli studi limitati disponibili suggeriscono che la terapia comportamentale, così come il trattamento sessuologico funzionale, portano a un miglioramento della durata del rapporto sessuale e della soddisfazione sessuale [345, 346].

Nel complesso, sono stati riportati tassi di successo a breve termine del 50-60% [345, 346] con prove limitate sull'efficacia di queste terapie comportamentali sul miglioramento dell'IELT [347]. Uno studio crossover in doppio cieco, randomizzato, ha mostrato che il trattamento farmacologico (clomipramina, sertralina, paroxetina e sildenafil) ha comportato un maggiore prolungamento dell'IELT rispetto alla terapia comportamentale [348]. Inoltre, l'esperienza clinica suggerisce che i miglioramenti ottenuti con queste tecniche non sono generalmente mantenuti a lungo termine [349, 350]. La terapia comportamentale può essere più efficace se usata per "aggiungere valore" agli interventi medici. La combinazione di dapoxetina e trattamento comportamentale è risultata più efficace della dapoxetina da sola nei pazienti con EP primaria in uno studio prospettico

randomizzato [351]. Gli strumenti di valutazione convalidati devono essere utilizzati come punti finali. Sono necessari periodi di follow-up più lunghi per confermare questi risultati.

3.2.4.2 – Terapia Farmacologica

3.2.4.2.1 – Dapoxetina

Dapoxetina hydrochloride è un SSRI a breve durata d'azione, con un profilo farmacocinetico adatto per il trattamento a richiesta dell'EP. Ha un Tmax rapido (1,3 ore) e un'emivita breve (tasso di clearance del 95% dopo 24 ore) [352]. La dapoxetina è stata studiata finora in 6.081 soggetti [353]. È approvata per il trattamento a richiesta dell'EP nei paesi europei e altrove, ma non negli Stati Uniti. Entrambe le dosi disponibili di dapoxetina (30 mg e 60 mg) hanno mostrato aumenti di 2,5 e 3,0 volte, rispettivamente, nell'IELT complessivo, passando a 3,4- e 4,3 volte nei pazienti con IELT medio al basale <0,5 minuti [354, 355]. Negli studi randomizzati, dapoxetina, 30 mg o 60 mg da una a due ore prima del rapporto sessuale, è risultata efficace fin dalla prima dose su IELT e da un maggiore controllo eiaculatorio, da un minore stress e da una maggiore soddisfazione. La dapoxetina ha mostrato un profilo di efficacia simile negli uomini con EP primaria e acquisita [355-357]. Gli effetti collaterali correlati al trattamento erano dose-dipendenti e includevano nausea, diarrea, mal di testa e vertigini. Gli effetti collaterali erano responsabili dell'interruzione dello studio nel 4% (30 mg) e nel 10% (60 mg) dei soggetti [331]. Non vi erano indicazioni di un aumento del rischio di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio e scarsa indicazione dei sintomi di astinenza con brusca interruzione della dapoxetina [358]. Inoltre, la dapoxetina è risultata più sicura rispetto ad altri antidepressivi utilizzati per il trattamento dell'EP [359].

Per quanto riguarda una combinazione di PDE5I con dapoxetina, l'aggiunta di dapoxetina a un dato regime di PDE5I può aumentare il rischio di possibili sintomi prodromici che possono progredire fino alla sincope rispetto agli inibitori di PDE5I e agli SSRI somministrati da soli. Generalmente, quando la dapoxetina è co-somministrata con PDE5I, è ben tollerata, con un profilo di sicurezza coerente con i precedenti studi di fase 3 della sola dapoxetina [360]. Un basso tasso di sincope vasovagale è stato riportato negli studi di fase 3. Secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto, i parametri vitali in ortostasi (pressione arteriosa e frequenza cardiaca) devono essere misurati prima di iniziare la dapoxetina. Non sono stati osservati casi di sincope in uno studio osservazionale post-marketing, che aveva identificato pazienti a rischio di reazione ortostatica utilizzando la storia clinica del paziente e test ortostatici [361].

Il meccanismo d'azione degli SSRI a breve durata d'azione nell'EP è ancora speculativo. Dapoxetina ricorda gli antidepressivi SSRI nei seguenti modi: il farmaco si lega specificamente al trasportatore di re-uptake 5-HT a livelli subnanomolari, ha solo un'affinità limitata per i recettori 5-HT ed è un antagonista debole degli adrenorecettori 1A, dei recettori D1 della dopamina e dei recettori 5-HT2B. Il rapido assorbimento della dapoxetina potrebbe portare ad un improvviso aumento di 5-HT extracellulare dopo la somministrazione che potrebbe essere sufficiente a sopraffare i processi di autoregolazione compensativa. Il meccanismo di azione degli SSRI a breve durata d'azione differisce da quello del convenzionale meccanismo di azione SSRI cronico? Entrambi questi agenti non causano l'attivazione e la compensazione dell'auto-recettore riportati usando SSRI cronici, o questi effetti si verificano, ma semplicemente non possono impedire l'azione degli SSRI a breve durata d'azione [362].

3.2.4.2.2 – Uso off-label degli antidepressivi: SSRI e clomipramina

L'eiaculazione è regolata da un generatore di eiaculazione spinale [363, 364] sotto influssi eccitatori o inibitori dal cervello e dalla periferia [304]. La 5-idrossitriptamina (5-HT o serotonina) è coinvolta nel controllo eiaculatorio, con i suoi effetti ritardanti l'eiaculazione probabilmente attribuibili all'attivazione dei recettori 5-HT1B e 5-HT2C, sia a livello spinale che sopraspinale. Al contrario, la stimolazione dei recettori 5-HT1A accelera l'eiaculazione [362].

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono usati per trattare i disturbi dell'umore, ma possono ritardare l'eiaculazione e sono quindi ampiamente usati "off-label" per l'EP. Come per la depressione, gli SSRI devono essere somministrati per una o due settimane per essere efficaci nell' EP [362]. La somministrazione cronica di SSRI provoca aumenti prolungati della serotonina nella fessura sinaptica, che desensibilizza i recettori 5-HT1A e 5-HT1B [365]. La clomipramina, il più serotoninergico antidepressivo triciclico, è stato segnalato per la prima volta nel 1973 come trattamento efficace dell'EP [366]. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina hanno rivoluzionato il trattamento dell'EP, ma hanno anche cambiato la nostra comprensione dell'EP dalla prima pubblicazione sulla paroxetina nel 1970 [367]. Prima della dapoxetina, il trattamento quotidiano con gli SSRI è stata la prima scelta di trattamento nell'EP. Gli SSRI comunemente usati includono citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, che hanno tutti un meccanismo d'azione farmacologico simile.

Diverse RS e meta-analisi di tutti gli studi sul trattamento farmacologico hanno riportato che, nonostante i problemi metodologici nella maggior parte degli studi, rimanevano ancora numerosi studi ben progettati, in doppio cieco, controllati con placebo a sostegno dell'effetto terapeutico degli SSRI giornalieri sull'EP [368, 369]. Tuttavia, nonostante un significativo aumento dell'IELT, non ci sono dati disponibili riguardanti i PRO in pazienti con EP trattati con SSRI giornalieri. Sulla base di questa meta-analisi ci si aspettava che gli SSRI aumentassero l'IELT medio geometrico di 2,6 volte fino a 13,2 volte. La paroxetina è risultata superiore alla fluoxetina, alla clomipramina e alla sertralina. La sertralina era superiore alla fluoxetina, mentre l'efficacia della clomipramina non era significativamente diversa dalla fluoxetina e dalla sertralina. La paroxetina è stata valutata in dosi di 20-40 mg, sertralina 25-200 mg, fluoxetina 10-60 mg e clomipramina 25-50 mg; non c'era alcuna relazione significativa tra dose e risposta tra i vari farmaci. Esistono prove limitate del fatto che il citalopram possa essere meno efficace rispetto ad altri SSRI, mentre la fluvoxamina possa non essere efficace [370, 371].

Il ritardo di eiaculazione può iniziare alcuni giorni dopo l'assunzione del farmaco, ma è più evidente dopo una o due settimane, in quanto la desensibilizzazione del recettore richiede tempo per verificarsi. Sebbene l'efficacia possa essere mantenuta per diversi anni, la tachifilassi (riduzione della risposta a un farmaco dopo somministrazione cronica) può verificarsi dopo sei-dodici mesi [366]. Gli effetti collaterali più comuni degli SSRI comprendono affaticamento, sonnolenza, sbadiglio, nausea, vomito, secchezza delle fauci, diarrea e sudorazione, che di solito sono lievi e migliorano gradualmente dopo due o tre settimane [322, 354]. Sono stati riportati anche diminuzione della libido, anorgasmia, aneiaculazione e DE.

A causa di un rischio teorico di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, si consiglia cautela nella prescrizione di SSRI a giovani adolescenti con EP all'età di diciotto anni o meno, e a uomini con EP e comorbilità con disturbo depressivo, in particolare se associato a ideazione suicidaria. I pazienti devono essere avvisati di evitare la cessazione improvvisa o una rapida riduzione della dose degli SSRI somministrati giornalmente associati per la possibile insorgenza di sindrome da astinenza da SSRI [331].

In uno studio controllato, l'uso on-demand di clomipramina (ma non paroxetina), da tre a cinque ore prima del rapporto, è stato segnalato essere efficace, anche se il miglioramento dell'IELT era inferiore rispetto al trattamento quotidiano con lo stesso farmaco [372]. Tuttavia, il trattamento a richiesta può essere combinato con una prova iniziale di trattamento giornaliero o un concomitante trattamento giornaliero a basso dosaggio che riduce gli effetti avversi [373, 374]. Le autorità regolatorie dei singoli paesi sconsigliano vivamente di prescrivere farmaci per indicazioni se il farmaco in questione non è autorizzato / approvato e la prescrizione di farmaci off-label può presentare difficoltà per i medici.

3.2.4.2.3 – Agenti anestetici topici

L'uso di anestetici locali per ritardare l'eiaculazione è la più antica forma di terapia farmacologica per l'EP [375]. Diversi studi [376, 377] supportano l'ipotesi che gli agenti desensibilizzanti topici riducano la sensibilità del glande, ritardando così la latenza eiaculatoria, ma senza influenzare negativamente la sensazione di eiaculazione. Una recente meta-analisi ha confermato l'efficacia e la sicurezza di questi agenti per il trattamento dell'EP [378].

3.2.4.2.3.1 – Lidocaina-prilocaina crema

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, la crema lidocaina-prilocaina ha aumentato lo IELT da un minuto nel gruppo placebo a 6,7 minuti nel gruppo di trattamento [379]. In un altro trial randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, la crema lidocaina-prilocaina ha aumentato significativamente l'IELT cronometrato da 1,49 a 8,45 minuti, mentre nessuna differenza è stata registrata nel gruppo placebo (da 1,67 a 1,95 minuti). Un recente studio prospettico su Internet ha rivelato che lo spray a base di lidocaina può essere utile anche per gli uomini con EP soggettiva [380]. In alternativa, il preservativo può essere rimosso prima del rapporto sessuale e il pene viene lavato via da qualsiasi residuo attivo. Sebbene non siano stati segnalati effetti collaterali significativi, gli anestetici topici sono controindicati in pazienti o partner con un'allergia a qualsiasi ingrediente nel prodotto. Una formulazione aerosolica sperimentale di lidocaina, 7,5 mg, più prilocaina, 2,5 mg (Miscela eutettica topica per l'eiaculazione precoce [TEMPE]), è stata applicata cinque minuti prima del rapporto sessuale in 539 maschi. Si è verificato un aumento della IELT geometrica media da una linea di base di 0,58 minuti a 3,17 minuti durante tre mesi di trattamento in doppio cieco; un ritardo di 3,3 volte nell'eiaculazione rispetto al placebo ($p < 0{,}001$) [381].

3.2.4.2.3.2 – Tramadolo

Il tramadolo è un agente analgesico ad azione centrale che combina l'attivazione del recettore oppioide con l'inibizione del re-uptake della serotonina e della noradrenalina. Il tramadolo viene prontamente assorbito dopo somministrazione orale e ha un'emivita di eliminazione di 5-7 ore. Per scopi analgesici, il tramadolo può essere somministrato da tre a quattro volte al giorno in compresse da 50 a 100 mg. Gli effetti collaterali sono stati riportati a dosi utilizzate per scopi analgesici (fino a 400 mg al giorno) e comprendono stitichezza, sedazione e secchezza delle fauci. Il tramadolo è un blando agonista del recettore oppioide, ma mostra anche proprietà antagoniste sui trasportatori di noradrenalina e 5-HT [382]. Questo meccanismo d'azione distingue il tramadolo dagli altri oppioidi, inclusa la morfina. Tuttavia, nel maggio 2009, la Food and Drug Administration statunitense ha rilasciato una lettera di avvertimento sul potenziale del tramadolo di causare dipendenza e difficoltà respiratoria [383].

È stato condotto uno studio ampio, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di dodici settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di due dosi di tramadolo (62 e 89 mg) da ODT nel trattamento dell'EP [384].

In precedenza era stato effettuato uno studio di bioequivalenza che dimostrava l'equivalenza tra tramadolo ODT e tramadolo HCI. In pazienti con una storia di EP permanente e un IELT <2 minuti, sono stati segnalati aumenti nell'IELT medio di 0,6 minuti (1,6 volte), 1,2 minuti (2,4 volte) e 1,5 minuti (2,5 volte) per il placebo, 62 mg di tramadolo ODT e 89 mg di tramadolo ODT, rispettivamente. Va notato che non è stato osservato alcun effetto dose-risposta con tramadolo. La tollerabilità durante il periodo di studio di dodici settimane era accettabile. Diversi altri studi hanno anche riportato che il tramadolo presenta una significativa efficacia dose-correlata ed effetti collaterali rispetto al placebo per il trattamento dell'EP [385]. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza del tramadolo sono state confermate nelle RS e nelle meta-analisi [386, 387].

Il tramadolo ha mostrato un moderato effetto benefico con un'efficacia simile alla dapoxetina. Da quanto si sa sulla neurofarmacologia dell'eiaculazione e sul meccanismo d'azione del tramadolo, l'effetto ritardante sull'eiaculazione potrebbe essere spiegato dalla stimolazione combinata del recettore oppioide μ del SNC e dall'aumentata disponibilità del 5-HT del cervello. Tuttavia, l'efficacia e la tollerabilità del tramadolo dovrebbero essere confermate in più pazienti e a più lungo termine.

3.2.4.2.4 – Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5

C'è solo uno studio ben progettato, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che confronta il sildenafil con placebo [388]. Sebbene l'IELT non sia stato significativamente migliorato, il sildenafil ha aumentato la fiducia, la percezione del controllo eiaculatorio e la soddisfazione sessuale complessiva, ridotto l'ansia e ridotto il tempo refrattario per raggiungere una seconda erezione dopo l'eiaculazione.

Diversi studi in aperto hanno dimostrato che i PDE5I combinati con un SSRI sono superiori alla monoterapia con SSRI:

- Il Sildenafil combinato con paroxetina ha migliorato significativamente l'IELT e la soddisfazione rispetto alla sola paroxetina [389];
- Il Sildenafil combinato con la sertralina ha migliorato l'IELT e la soddisfazione in modo significativo rispetto alla sola sertralina [390];
- Il Sildenafil combinato con paroxetina e la consulenza psicologica e comportamentale ha migliorato significativamente l'IELT e la soddisfazione nei pazienti nei quali altri trattamenti hanno avuto esito negativo [391];
- Sildenafil combinato con dapoxetina (30 mg) ha migliorato IELT, punteggio di soddisfazione e PEDT rispetto a dapoxetina, paroxetina o sildenafil in monoterapia [392];
- Tadalafil combinato con paroxetina ha migliorato significativamente l'IELT e la soddisfazione rispetto alla paroxetina e al tadalafil da solo [393];
- Infine, il sildenafil combinato con la terapia comportamentale ha migliorato significativamente l'IELT e la soddisfazione rispetto alla sola terapia comportamentale [394].

Esistono dati molto limitati sull'efficacia di altri PDE5I (tadalafil e vardenafil) [395, 396]. Tuttavia, recenti meta-analisi hanno dimostrato che l'uso combinato di SSRI e PDE5I può essere più efficace rispetto a SSRI o PDE5I in monoterapia [397-400].

3.2.4.2.5 – Altri farmaci

Oltre ai suddetti farmaci, vi sono continue ricerche per altre opzioni di trattamento. Considerando gli abbondanti recettori adrenergici alfa 1a in vescicole seminali e prostata e il ruolo del sistema simpatico nella fisiologia dell'eiaculazione, è stata valutata l'efficacia degli alfa-bloccanti selettivi nel trattamento dell'EP [401]. Uno studio recente ha dimostrato che l'agente che promuove la veglia modafinil può essere efficace nel ritardare l'eiaculazione e migliorare le misure di outcome riferite dal paziente [402]. Alcuni autori hanno confrontato l'efficacia dell'agopuntura e della dapoxetina per il trattamento dell'EP [403]. Sebbene gli autori dimostrassero che l'agopuntura aveva un significativo effetto ritardante dell'eiaculazione, ciò era meno efficace rispetto a quello della dapoxetina.

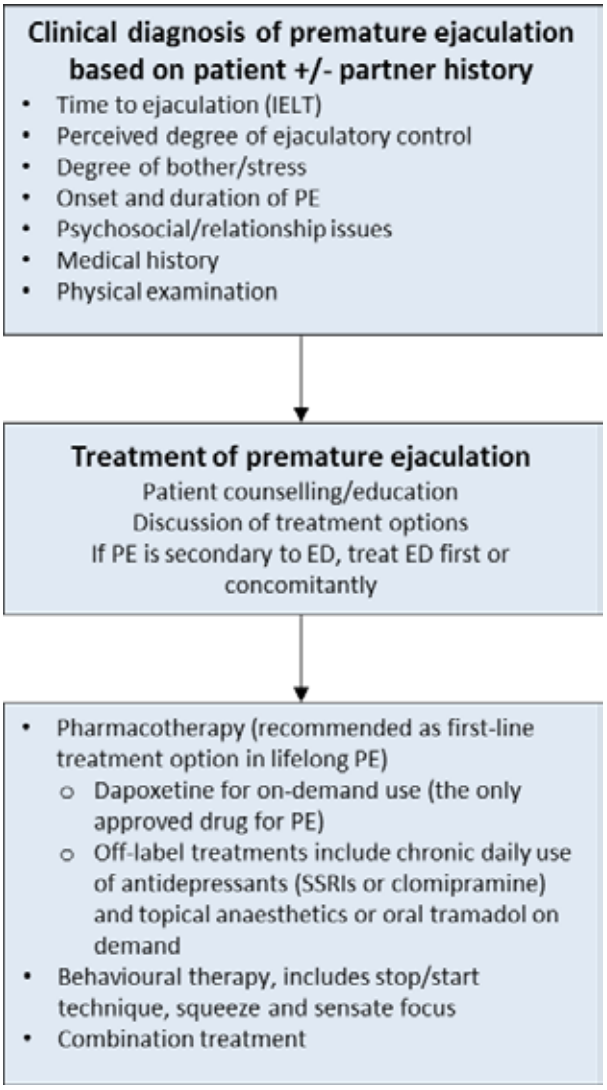
3.2.4.3 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	LE
La farmacoterapia comprende la dapoxetina su richiesta (un SSRI a breve durata d'azione che è l'unico trattamento farmacologico approvato per l'eiaculazione precoce) o altri antidepressivi off-label, cioè gli SSRI giornalieri e la clomipramina, che non sono suscettibili di dosaggio su richiesta. Con tutti i trattamenti antidepressivi per l'eiaculazione precoce, è probabile la recidiva dopo l'interruzione del trattamento.	1a

3.2.4.4 – Raccomandazioni per il trattamento dell'EP

Raccomandazioni	LE	Forza delle raccomandazioni
Trattare la disfunzione erettile, altre disfunzioni sessuali o infezioni genitourinarie (per es. prima la prostatite)	2a	Forte
Utilizzare la farmacoterapia come trattamento di prima linea dell'eiaculazione precoce permanente (EP)	1a	Forte
Utilizzare agenti anestetici topici off-label come alternativa valida al trattamento orale con inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)	1b	Forte
Usare tramadolo su richiesta come una debole alternativa agli SSRI	2a	Debole
L'uso di PDE5Is da solo o in combinazione con altre terapie in pazienti con EP (senza DE) è facoltativo	3	Debole
Utilizzare terapie psicologiche / comportamentali in combinazione con un trattamento farmacologico nella gestione dell' EP acquisita	3	Debole

Figura 4: Trattamento dell'Eiaculazione Precoce*



** Adapted from Lue et al. 2004 [404].*

ED = disfunzione erettile; PE = eiaculazione precoce; IELT =tempo di latenza eiaculatoria intravaginale; SSRI = inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

3.3 – CURVATURA DEL PENE

3.3.1 – 3.3.1. Curvatura Congenita

3.3.1.1 – Epidemiologia/eziologia/patofisiologia

Le curvature congenite sono un'entità rara. Uno studio scientifico ha riportato un'incidenza di meno dell'1% [409], sebbene siano presenti in letteratura altri studi che mostrano una prevalenza del 4-10% in assenza di ipospadia.

La curvatura congenita è dovuta a uno sviluppo sproporzionato della tunica albuginea dei corpi cavernosi e non è associata con malformazioni uretrali. Nella maggior parte dei casi la curvatura è ventrale ma può anche essere laterale e molto raramente dorsale.

3.3.1.2 – Diagnosi

L'anamnesi patologica remota e quella sessuale sono generalmente sufficienti a fare diagnosi di curvatura congenita del pene. I pazienti generalmente chiedono aiuto medico dopo la pubertà quando la patologia appare più evidente a causa delle più frequenti e forti erezioni che possono rendere il rapporto sessuale coitale difficile se non impossibile. L'esame fisico durante l'erezione (autofotografie o dopo iniezioni di sostanze vasoattive) è utile per documentare la curvatura ed escludere altre patologie.

3.3.1.3 – Terapia

Il trattamento di questo tipo di disturbo consiste nella correzione chirurgica, da postporre a dopo la fine della pubertà. Risultati di una recente analisi suggeriscono che i maschi con curvatura congenita ventrale non trattata riferiscono maggior insoddisfazione in termini di estetica dei genitali, maggiori difficoltà durante gli atti sessuali e un grosso disagio psicologico [412]. I trattamenti chirurgici per la curvatura congenita generalmente condividono gli stessi principi della malattia di La Peyronie (presentata in dettaglio nella sezione successiva). La corporoplastica secondo Nesbit con l'escissione di un ellisse di tunica albuginea è il gold standard, ma molte altre tecniche sono state descritte in merito. Tecniche di plicatura sono ampiamente usate includendo tecniche di derotazione dei corpi cavernosi [413]. Una nuova modifica di quest'ultima è stata suggerita: la rotazione corporale di Shaeer riesce a risolvere una curvatura congenita ventrale con un accorciamento e restringimento minimo [414]. La maggior parte delle volte la dissezione del bundle neurovascolare è richiesta per evitare la perdita di sensazione e lesioni ischemiche del glande [415-417].

3.3.1.4 – Sintesi delle evidenze e raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	LE
Anamnesi patologica remota e anamnesi sessuale sono in genere sufficienti per fare diagnosi di curvatura congenita del pene. L'esame fisico durante l'erezione è utile per la documentazione della curvatura e l'esclusione di altre patologie.	3
La chirurgia è l'unica opzione di trattamento per questa patologia, che deve essere rimandata fino al termine della pubertà e può essere eseguita in qualsiasi momento della vita adulta.	3

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Eseguire una Nesbit o altre tecniche di plicatura per il trattamento della curvatura congenita del pene in paziente che subiscono l'intervento chirurgico	Forte

3.3.2 – Malattia di La Peyronie

3.3.2.1 – Epidemiologia/eziologia/patofisiologia

3.3.2.1.1 – Epidemiologia

Dati epidemiologici sulla malattia di La Peyronie (PD) sono limitati. Tassi di prevalenza dello 0.4-9% sono stati pubblicati, con una maggiore prevalenza in pazienti con DE e diabete [418-425]. Una recente analisi indica che la prevalenza di casi definitivi e sospetti di PD negli Stati Uniti è rispettivamente dello 0.7% e 11%, facendo emergere il problema della sottostima della prevalenza [426]. L'età tipica di un paziente con PD è 55-60 anni.

3.3.2.1.2 – Eziologia

L'eziologia della PD è sconosciuta. Comunque un insulto (un trauma oppure delle lesioni micro vascolari ripetute) alla tunica albuginea è la teoria più largamente accettata tra le ipotesi eziologiche [427]. Una risposta infiammatoria prolungata risulterà in un rimodellamento del tessuto connettivo in una placca fibrotica [427-429]. La formazione di una placca può risultare in una curvatura che, qualora severa, impedirà l'attività sessuale.

3.3.2.1.3 – Fattori di rischio

Le comorbidità più comunemente associate alla PD sono il diabete, l'ipertensione, iperlipidemia, cardiopatia ischemica, DE, fumo e eccessivo consumo di alcool [421,425,430,431]. Il morbo di Dupuytren è più comunemente riscontrato in pazienti con PD affliggendo il 9-39% dei pazienti [422,432-434], mentre il 4% dei pazienti che è affetto da Dupuytren ha riportato PD [433].

3.3.2.1.4 – Patofisiologia

Due fasi della malattia possono essere distinte [435]. La prima è la fase acuta, che può associarsi a dolore in flaccidità o in erezione insieme alla comparsa di un nodulo/placca palpabile sulla tunica albuginea del pene; tipicamente il pene inizia a incurvarsi in erezione. La seconda è la fase fibrotica (fase cronica) con la formazione di una placca dura che può addirittura calcificarsi e termina con la stabilizzazione della curvatura che non peggiora ulteriormente. Dalla fase iniziale a quella finale il 30-50% delle curvature tende a peggiorare, il 47-67% rimane stabile mentre in solo il 3-13% dei pazienti migliora spontaneamente [430,436,437]. Il dolore è presente nel 35-45% dei casi durante le fasi iniziali della malattia [438]. Il dolore tende a risolversi con il tempo nel 90% degli uomini, generalmente durante i primi 12 mesi dall'insorgenza della malattia[436,437].

3.3.2.2 – Raccomandazioni

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Nell'anamnesi patologica prossima e sessuale dei pazienti con malattia di La Peyronie, includere durata della malattia, dolore penieno, cambio di curvatura, difficoltà di rapporti intravaginali a causa della curvatura, e disfunzione erettile	Forte
Nell'esame obiettivo, includere la valutazione di placche palpabili, lunghezza del pene, estensione della curvatura (auto fotografie, test con induzione di erezione con vacuum o con iniezione di sostanze vasoattive) e ogni altra malattia potenzialmente copresente (Morbo di Dupuytren, malattia di Ledderhose)	Forte
Non usare questionari specifici per la malattia di La Peyronie nella pratica clinica	Debole
Non usare misurazioni ecografiche delle dimensioni della placca nella pratica clinica	Debole
Usare il Doppler ecografico solo in caso di valutazione diagnostica della DE, per accertare parametri vascolari associati alla DE	Debole

3.3.2.3 – Trattamento

3.3.2.3.1 – Trattamento non chirurgico

Il trattamento conservativo della PD è primariamente incentrato sui pazienti nella fase iniziale della patologia [437-447]. Molte opzioni sono state suggerite, tra le quali la farmacoterapia, l'iniezione intralesionale di sostanze e altri trattamenti topici (Tabella 8). Sono stati suggeriti anche il trattamento con onde d'urto di placche calcifiche e l'iniezione di Clostridium Collagenase (CCH). Le collagenasi del Clostridium sono l'unico farmaco approvato per il trattamento della PD dalla FDA e dall'EMA. I risultati degli studi sul trattamento conservativo della malattia di La Peyronie sono spesso contraddittori rendendo difficile stilare delle raccomandazioni nella pratica clinica di ogni giorno. Questo è dovuto ai numerosi problemi metodologici presenti tra i quali studi non controllati, studi con una bassa numerosità campionaria, breve follow-up e differenti variabili analizzate [448]. Inoltre, l'efficacia di un trattamento conservativo nelle diverse fasi della malattia non è ancora disponibile.

Tabella 8 : Trattamenti non chirurgici della malattia di La Peyronie.

Trattamenti orali
Vitamina E
Paraaminobenzoato di potassio (Potaba)
Tamoxifene
Colchicina
Esteri acetilici della carnitina
Pentossifillina
Inibitori delle fosfodiesterasi 5
Trattamenti intraplacca
Steroidi

Verapamil
Collagenasi di Clostridium
Interferone
Trattamenti topici
Verapamil
Ionoforesi
Gel H-100
Onde d'urto extracorporee
Strumenti di trazione

3.3.2.3.2 – Trattamenti orali

Vitamina E

La vitamina E (tocoferolo, un composto liposolubile che agisce come antiossidante naturale riducendo il numero di radicali liberi dell'ossigeno) è comunemente prescritta una o due volte al giorno alla dose di 400 UI per via della sua facile reperibilità, basso costo e sicurezza [449]. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo ha fallito nel dimostrare una superiorità nel miglioramento della curvatura e nella riduzione delle dimensioni della placca dopo uso di vitamina E [450]. Inoltre c'è una evidenza contrastante sugli effetti cardiovascolari a lungo termine se usata in dosi massicce, le dosi che l'urologo prescrive per il trattamento della PD [451].

Paraaminobenzoato di potassio (Potaba)

Il paraaminobenzoato di potassio si ritiene abbia un effetto antifibrotico esercitato tramite l'incremento dell'uptake di ossigeno dai tessuti, dall'aumento della secrezione dei glicosaminoglicani, e da un incremento dell'attività delle monoamino-ossidasi [452]. Studi preliminari hanno riportato un miglioramento della curvatura peniena, una riduzione della dimensione della placca e una diminuzione del dolore durante l'erezione [453]. In uno studio prospettico controllato, in doppio cieco su 41 pazienti con PD, la somministrazione di Potaba (12g al giorno per 12 mesi) ha ridotto in maniera significativa il dolore, ma non la curvatura peniena o la dimensione della placca [454]. In un altro studio simile su 103 pazienti affetti da PD, il Potaba diminuiva in maniera significativa le dimensioni della placca pur non avendo alcun effetto sulla curvatura o sul dolore [455]. In quest'ultimo studio la curvatura peniena rimaneva stabile suggerendo un possibile effetto protettivo verso un ulteriore peggioramento della malattia. Gli effetti collaterali del trattamento sono: nausea, anoressia, prurito, ansia, brividi, sudorazioni, confusione e difficoltà nella concentrazione, sebbene non siano stati descritti casi di reazioni gravi [456].

Tamoxifene

Il tamoxifene è un antagonista non steroideo del recettore degli estrogeni che regola la secrezione del TGF b1 da parte dei fibroblasti. Studi preliminari hanno riportato che il tamoxifene (20mg per 2 volte al giorno per 3 mesi) migliorava il dolore penieno, la curvatura e riduceva anche le dimensioni della placca [457]. Di contro uno studio randomizzato controllato in doppio cieco su 25 pazienti non ha dimostrato miglioramenti in nessuno dei 3 parametri su citati.[458].

Colchicina

La colchicina è stata introdotta come trattamento della PD sulla base del suo effetto anti-infiammatorio [459]. Dati clinici dovrebbero essere interpretati con cautela dal momento che derivano tutti da studi non controllati. Risultati preliminari hanno mostrato che la metà dei pazienti che ha effettuato il trattamento con colchicina (0.6-1.2 mg al giorno per 3-5 mesi) hanno avuto miglioramenti in termini di dolore in erezione e di curvatura peniena, e la placca era diminuita o scomparsa [460]. In un altro studio eseguito su 60 pazienti (utilizzando colchicina 0.5-1.0 mg al giorno per 3-5 mesi con incremento graduale di dose a 2 mg) il dolore penieno scompariva nel 95% dei soggetti e la curvatura peniena migliorava nel 30%[459]. Risultati simili sono stati riscontrati in un terzo studio retrospettivo non controllato su 118 pazienti [461]. Gli effetti collaterali riportati erano : nausea, vomito, diarrea[459].

La combinazione di vitamina E e colchicina (600mg al giorno + 1 mg ogni 12 ore, rispettivamente per 6 mesi) in pazienti nello stadio iniziale della patologia hanno mostrato una riduzione significativa delle dimensioni della placca e della curvatura, ma non nel dolore paragonandolo alla somministrazione di ibuprofene 400 mg al giorno per 6 mesi.

Esteri acetilici della carnitina

L' L-acetil-carnitina e la L-propionil-carnitina sono stati utilizzati per il supposto effetto di inibire l'acetil CoA e produrre un effetto anti-proliferativo sulle cellule endoteliali umane. Questo può ridurre la proliferazione dei fibroblasti e la produzione di collagene, pertanto riducendo la fibrosi del pene. In uno studio randomizzato in doppio cieco su 48 pazienti con malattia di La Peyronie nello stadio iniziale i pazienti sono stati randomizzati a ricevere l'L-acetil-carnitina (1 gr due volte al giorno) oppure tamoxifene (20mg due volte al giorno). Dopo tre mesi, l'L-acetil-carnitina si è dimostrata superiore rispetto al tamoxifene nella riduzione del dolore e della curvatura inibendo la progressione della malattia, ma non efficace nella diminuzione della grandezza della placca (entrambi i gruppi mostrarono un simile miglioramento nelle dimensioni della placca) [463].

Infine la combinazione di iniezione intralesionale di verapamil (10mg a settimana per 10 settimane) con la L-proprionil-carnitina (2gr al giorno per 3 mesi) ha ridotto in maniera significativa la curvatura peniena, le dimensioni della placca e la progressione della malattia paragonandolo con l'iniezione di verapamil associata all'uso di tamoxifene (40mg al giorno) per tre mesi [464].

Pentossifillina

La pentossifillina è un inibitore non specifico delle fosfodiesterasi che porta una riduzione dell'attività del TGF-b1 e incrementa l'attività fibrinolitica [465]. Inoltre un incremento dei livelli ossido nitrico può essere efficace nella prevenzione della progressione della PD o nell'annullare la fibrosi [466]. Dati preliminari di un case report hanno mostrato che la pentossifillina (400 mg tre volte al giorno per 6 mesi) migliora la curvatura peniena e l'apparenza ecografica della placca [466]. In un altro studio su 62 pazienti affeti da PD, la pentossifillina per 6 mesi ha mostrato una stabilizzazione o una riduzione dei livelli di calcio della placca peniena[467].

Inibitori delle fosfodiesterasi tipo 5

Il razionale per l'utilizzo dei PDE5i nella PD viene da studi animali che mostrano la riduzione del rapporto collagene/cellule muscolari lisce e collagene III/I e incrementano l'indice apoptotico nelle placche simili alle placche della malattia di La Peyronie[468]. In uno studio controllato retrospettivo, la somministrazione giornaliera di 2,5mg di tadalafil per 6 mesi ha mostrato una risoluzione della cicatrice settale nel 69% dei pazienti in confronto al 10 % dei pazienti che non avevano avuto il trattamento ($p<0.05$). Comunque nello studio erano

inclusi pazienti con cicatrici settali isolate senza evidenza di deformità peniena [469]. Quindi nessuna raccomandazione può essere fatta a riguardo per pazienti con PD.

3.3.2.3.3 – Trattamenti intralesionali

L'iniezione di agenti farmacologici direttamente nella placca rappresenta un'altra opzione terapeutica. Questo permette una diffusione localizzata del farmaco aumentando la concentrazione di quest'ultimo intorno alla placca. Comunque il raggiungimento del target da parte dell'agente farmacologico non può essere in ogni caso assicurata specialmente in pazienti con placche molto calcifiche.

Steroidi

L'iniezione intralesionale di steroidi si pensa possa controbilanciare l'attività pro-infiammatoria responsabile della progressione della placca di PD inibendo la fosfolipasi A2, sopprimendo la risposta immune e diminuendo la sintesi di collagene [470]. In studi non randomizzati su pochi pazienti è stata comunque riportata una riduzione delle dimensioni della placca e la risoluzione del dolore [471,472]. Nell'unico studio controllato, singolo cieco, la somministrazione di betametasone intraplacca non ha portato miglioramenti statisticamente significativi nella curvatura, dimensioni della placca e dolore in erezione [473]. Effetti collaterali includono : atrofia tissutale, assottigliamento della cute e immunosoppressione.

Verapamil

Il razionale per l'uso dell'iniezione intralesionale di verapamil (un antagonista dei canali del calcio) in pazienti con PD è basato su ricerche in vitro [474,475]. Alcuni studi hanno riportato che l'iniezione intralesionale di verapamil può indurre una significativa riduzione della curvatura e del volume della placca [476-480]. Questi risultati suggeriscono che l'iniezione intralesionale di verapamil potrebbe essere consigliata per il trattamento di placche non calcifiche in fase acuta o cronica per stabilizzare la progressione della malattia o possibilmente ridurre la curvatura sebbene studi controllati con placebo ad elevata numerosità campionaria non siano stati condotti[479]. Effetti collaterali sono rari (4%) e includono: nausea, fotosensibilità, dolore penieno ed ecchimosi. Comunque nell'unico studio randomizzato controllato con placebo non ci sono state differenze statisticamente significative sulle dimensioni della placca, curvatura peniena, dolore penieno in erezione o "ammorbidimento" della placca [481]. L'età più giovane e una maggiore curvatura di partenza sono stati riscontrati essere predittivi di una migliore risposta in uno studio di coorte [482]

Collagenasi da clostridium

La Collagenasi da Clostridium (CCH) è un enzima batterico purificato cromatograficamente che attacca selettivamente il collagene, che è l'elemento costitutivo primario della placca di PD[483-485]. Le collagenasi sono state approvate dalla FDA per la malattia di La Peyronie in uomini adulti con placca palpabile e curvatura peniena con una deformità minima di 30°. Risultati dei due studi indipendenti, doppio cieco, randomizzati controllati rivelano l'efficacia e la tollerabilità del CCH per il miglioramento della curvatura e delle implicazioni psicologiche che questa patologia causa nei pazienti con PD (riscontrati al questionario PDQ). Ai partecipanti allo studio venivano somministrati fino a 4 cicli di trattamento con CCH o placebo e sono stati seguiti per 52 settimane. In generale dei 551 pazienti trattati con CCH il 60.8% di essi hanno risposto globalmente mentre lo hanno fatto solo 29.5% degli 281 pazienti trattati con placebo. L'effetto collaterale più comune è stato il dolore penieno, l'edema e ecchimosi al sito di iniezione [484]. I dati provenienti da questi 2 studi clinici randomizzati controllati sono stati analizzati per sottogruppi includendo: curvatura peniena di partenza, durata della PD, grado di calcificazione peniena e grado funzione erettile di partenza con i migliori risultati ottenuti in pazienti con curvatura minore di 60°, più di 2 anni di evoluzione, nessuna calcificazione nella placca e buona funzione erettile[486].

Le collagenasi del Clostridium è stato approvato dall'EMA nel 2014 che ha specificato che CCH dovrebbe essere somministrata da un esperto nel trattamento delle patologie urologiche maschili. Il piano di management del rischio (RMP) prevede la partecipazioni dei professionisti sanitari per essere certificati all'interno del programma di arruolamento e completamento del training nella somministrazione di CCH [487].

Un articolo recente che ha effettuato un analisi su 1044 pazienti trattati con CCH da sei differenti studi clinici ha mostrato che la maggior parte dei pazienti ha avuto almeno un effetto collaterale (Global Safety database, 92.5%). La maggior parte degli effetti collaterali era localizzata al pene o all'inguine e la maggior parte di essi erano lievi o moderati. Quasi tutti si sono spontaneamente risolti in 14 giorni dall'iniezione. L'entità della reazione avversa era simile dopo ogni iniezione, indipendentemente dal numero di iniezioni ricevute. Il più frequente era l'ematoma penieno (50.2%) seguito da dolore penieno (33.5%), edema penieno (28.9%) e dolore nel sito di iniezione (24.1%) [488].

Interferone

L'interferone α-2b ha mostrato una riduzione della proliferazione dei fibroblasti, della produzione di matrice extracellulare e collagene da parte dei fibroblasti stessi e un miglioramento del processo di guarigione delle placche di PD in vitro [489]. L'iniezione intralesionale (5 x 106 unità di interferone α-2b in 10 ml di soluzione fisiologica, due volte a settimana per 12 settimane) ha ridotto significativamente la curvatura, la grandezza e la densità della placca, ed il dolore del pene a differenza del placebo [490,491]. Gli effetti collaterali includevano: mialgia, artralgie, sinusiti, febbre e sintomi influenzali. Essi possono essere trattati efficacemente con FANS prima dell'iniezione dell'interferone α-2b.

Acido Ialuronico

In uno studio prospettico, singolo braccio, multicentrico su 65 pazienti affetti da PD che hanno avuto iniezione di acido ialuronico (una iniezione a settimana per 10 settimane) è stato dimostrato che vi era una riduzione significativa delle dimensioni della placca. Una riduzione della curvatura è stata registrata nel 37% dei pazienti, cosi come un miglioramento generale della soddisfazione sessuale e pertanto è preferibilmente da iniettare nelle fasi iniziali della malattia [492]. In uno studio caso controllo, di un unico centro, 81 pazienti sono stati sottoposti a 10 settimane di iniezioni settimanali di acido ialuronico. I pazienti avevano curvature < 45° ed erano nella fase iniziale di malattia. L'acido ialuronico ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto ai controlli (81 controlli) in termini di dimensioni della placca, curvatura peniena (-9.01°, p<0.0001) e di rigidità peniena (IIEF medio : +3.8) a 12 mesi.[493]

3.3.2.3.4 – Trattamenti topici

Verapamil topico

Non c'è evidenza che il trattamento topico applicato sulla cute peniena porti ad un assorbimento del farmaco fino alla tunica albuginea. Il Verapamil Gel è stato utilizzato in questo contesto [494]. La ionoforesi – adesso conosciuta come somministrazione farmacologica elettro-guidata trans dermica (EMDA) – è stata introdotta per provare a migliorare i limiti dell'assorbimento locale del farmaco. Piccoli studi sulla ionoforesi con Verapamil 5 mg e desametasone 8mg hanno portato a risultati inconsistenti [495,496].

Gel H-100

Il gel H-100 è composto da nicardipina, superossido dismutasi e olio di emù. 12 pazienti (con una durata della PD di 12 mesi) sono stati studiati prospetticamente in uno studio randomizzato controllato doppio cieco. Il gel H-100 ha mostrato miglioramenti in tutti i parametri della malattia a 6 mesi: lunghezza media del pene in

estensione aumentata (22.6%, p=0.0002), riduzione della curvatura (40.8%, p=0.0014), riduzione del livello del dolore (85.7%, p=0.004). Il gruppo del placebo non ha mostrato miglioramenti tranne che per l'incremento della lunghezza media del pene in estensione (6.8%, 0.009). Il cambio da placebo al gel H-100 ha mostrato un miglioramento significativo in tutti i parametri: incremento della lunghezza media del pene in estensione (17.5%, p=0.000007), riduzione della curvatura media (37.1%, p=0.006), diminuzione del livello medio del dolore (40%, p=0.17). Il trattamento è stato ben tollerato. Un rash autolimitantesi è stato l'unico effetto collaterale in 3 pazienti. Miglioramenti statisticamente significativi nell'estensione peniena in flaccidità, nella curvatura e nel dolore suggeriscono che il gel H-100 è sicuro e verosimilmente non invasivo, potenzialmente utilizzabile nella fase acuta di malattia.

3.3.2.3.5 – Trattamento con onde d'urto extracorporee

Il meccanismo di azione coinvolto nel trattamento della PD con onde d'urto extracorporee (ESWT) non è ancora chiaro, ma ci sono 2 ipotesi. Nella prima ipotesi, la terapia con onde d'urto favorisce un azione di danno e rimodellamento della placca peniena. Nella seconda ipotesi esse incrementano la vascolarizzazione dell'area colpita grazie ad un incremento della temperatura che risulta in una reazione infiammatoria con incremento dell'attività macrofagica che causa lisi della placca e infine riassorbimento della placca [498]. La maggior parte degli studi non controllati hanno fallito nel dimostrare miglioramenti significativi in pazienti con PD [499-501]. Uno studio prospettico, randomizzato controllato, doppio cieco quattro settimane di trattamento con sessioni di ESWT settimanali(con l'utilizzo di 2000 colpi) ha mostrato solo un miglioramento del dolore penieno[502].

3.3.2.3.6 – Strumenti di trazione

L'applicazione di trazione continua nella contrattura di Dupuytren ha incrementato l'attività di degradazione degli enzimi litici [503].Questo inizialmente portava ad una riduzione della forza tensile e infine alla solubilizzazione. Successivamente è seguita da una nuova deposizione di collagene di nuova formazione [503]. Questo concetto è stato applicato in uno studio non controllato, che ha incluso 10 pazienti con PD. Il FastSize Penile Extender è stato utilizzato come unico trattamento per 2-8 ore al giorno per 6 mesi [139]. Una riduzione della curvatura da 10° a 40° è stata riscontrata in tutti i soggetti con un miglioramento medio del 33% (range: 51-34°). L'incremento della lunghezza del pene in estensione è stato di 0.5-2.0 cm e della circonferenza in erezione di 0.5-1.0 cm [139], infine 4 su 4 pazienti l'indentatura è stata corretta. Il trattamento può essere difficoltoso e scomodo per via dell'uso prolungato per 2-8 ore al giorno, ma una buona compliance è stata riscontrata in pazienti fortemente motivati [433]. Non ci sono stati effetti collaterali, tra i quali discolorazioni cutanee, ulcerazioni, ipoestesie o diminuita rigidità.

In un altro studio prospettico, c'è stato una riduzione significativa della curvatura peniena (riduzione della curvatura media di 20°). La funzione erettile e la qualità delle erezioni inoltre sono migliorate. La percentuale dei pazienti che non erano in grado di eseguire un atto penetrativo è diminuita dal 62% al 20% (p<0.03). La richiesta di subire un intervento chirurgico si è ridotta del 40% nei pazienti che sarebbero stati candidati all'intervento, e inoltre ha reso più semplice l'intervento chirurgico (facendo cambiare l'indicazione in 1/3 dei casi [504].

3.3.2.3.7 – Sintesi delle evidenze e raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	Livello di Evidenza
Il trattamento conservativo della PD è primariamente volto a trattare i pazienti nella fase iniziale della patologia	3

Il trattamento orale con paraaminobenzoato di potassio (Potaba) può risultare in una significativa riduzione delle dimensioni della placca peniena e in una stabilizzazione della curvatura	1b
Iniezioni intralesionali di verapamil possono indurre una significativa riduzione della curvatura peniena e del volume della placca	1b
Il trattamento con iniezioni intralesionali di CCH ha mostrato una significativa riduzione dell'angolo di curvatura, della lunghezza e larghezza della placca	1b
Il trattamento intralesionale con interferone può migliorare la curvatura peniena, le dimensioni della placca e la sua densità, ed infine anche il dolore	1b
L'applicazione topica di Verapamil al 15% può migliorare la curvatura peniena e le dimensioni della placca	1b
La ionoforesi con l'utilizzo di Verapamil 5 mg e desametasone 8 mg può migliorare la curvatura peniena e le dimensioni della placca	1b
Il trattamento con onde d'urto extracorporee non migliora la curvatura peniena e le dimensione della placca, ma può essere consigliato in caso di dolore penieno	1b
L'iniezione intralesionale di steroidi non è associata con una significativa riduzione della curvatura peniena, della dimensione della placca e del dolore penieno	2b

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Usare trattamenti conservativi in pazienti non idonei al trattamento chirurgico o quando la chirurgia non è accettata dal paziente	Debole
Non usare il trattamento con onde d'urto extracorporee (ESWT) per migliorare la curvatura e ridurre la placca	Debole
Usare strumenti di trazione peniena o vacuum per ridurre le deformità peniene e incrementare la lunghezza peniena in estensione	Debole
Non usare il trattamento intralesionale con steroidi per ridurre la curvatura peniena, dimensioni della placca o dolore	Debole
Non usare il trattamento con Vitamina E e tamoxifene per ridurre la curvatura o le dimensioni della placca	Forte
Non suggerire altri trattamenti orali (esteri acetilici della carnitina, pentossifillina, colchicina) per il trattamento della PD	Debole

3.3.2.3.8 – Trattamenti chirurgici

Sebbene i trattamenti conservativi per la PD dovrebbero risolvere le erezioni dolorose nella maggior parte dei pazienti, solo in una piccola percentuale di essi porteranno ad un raddrizzamento del pene. Lo scopo della chirurgia è quello di correggere la curvatura e permettere un soddisfacente rapporto sessuale. La chirurgia è indicata in pazienti con una curvatura peniena che non permette una adeguata attività sessuale e che è associata disturbi della sfera sessuale [115]. I pazienti devono avere una malattia stabile da almeno 3 mesi, anche se è suggerito un periodo dai 6 ai 12 mesi [505].

I potenziali scopi e rischi della chirurgia dovrebbero essere discussi con il paziente al punto che egli possa prendere una decisione informata. Le cose che dovrebbero essere menzionate nella discussione con il paziente sono: rischi di accorciamento penieno, disfunzione erettile, ipoestesie peniene, rischio di recidiva, potenziale palpazione dei nodi sottocutanei, potenziale bisogno di eseguire una circoncisione intraoperatoriamente [435]. Le due più comuni tecniche chirurgiche possono essere considerate sia per l'incurvamento congenito del pene che per la malattia di La Peyronie e sono : tecniche di accorciamento e tecniche di allungamento [506].

Le tecniche di accorciamento includono la resezione sec. Nesbit e plicature semplici effettuate sul lato convesso del pene curvo. Le tecniche di allungamento sono invece eseguite sul lato concavo del pene e richiedono l'utilizzo di innesti. Lo scopo di queste ultime è quello di limitare l'accorciamento causato dalla Nesbit o dalle plicature della tunica albuginea o quello di correggere particolari deformità. Il degloving penieno con circoncisione associata (per evitare l'insorgenza di fimosi post-operatoria) è considerato l'approccio standard di ogni tipo di procedura [506]. In ogni caso dati recenti suggeriscono che la circoncisione non è sempre necessaria, ed esempio in casi dove la cute prepuziale pre-operatoria è normale [507]. Infine in pazienti con PD e anche DE non rispondenti ai farmaci, la correzione chirurgica dovrebbe prevedere l'inserimento contestuale di una protesi peniena [508].

La selezione dell'intervento chirurgico più appropriato è basato sulla lunghezza del pene, sulla severità della curvatura e sullo stato della funzione erettile, includendo eventuale risposta a farmacoterapia in caso di DE [435]. Le aspettative che i pazienti hanno dall'intervento chirurgico devono essere devono essere incluse nell'assessment pre-operatorio del paziente. Non ci sono questionari standardizzati per la valutazione degli outcome chirurgici [115]. Dati da studi prospettici con un buon disegno di studio sono scarsi, con un basso livello di evidenza. La maggior parte dei dati si basa su studi retrospettivi, tipicamente non comparativi e non randomizzati, oppure sull'opinione di esperti [435,509].

Tecniche di accorciamento

Nel 1965, Nesbit fu il primo a descrivere la rimozione di un ellisse di tunica albuginea sul lato opposto alla curvatura per trattare la curvatura congenita del pene [510]. Quattordici anni dopo, questa tecnica divenne una opzione di trattamento anche per la PD [511]. Questa operazione è basata sull'escissione di un ellisse di tunica albuginea trasversale ai corpi cavernosi di circa 5-10 mm o di approssimativamente 1 mm ogni 10° di curvatura[506]. I risultati complessivi a breve e lungo termine sono eccellenti. Il raddrizzamento completo è raggiunto in più dell'80% dei pazienti [512]. La recidiva della curvatura è molto rara (circa il 10%) ed il rischiio di DE post-operatorio è minimo [506,513]. L'accorciamento penieno è il piu comune effetto collaterale riportato con la procedura di Nesbit [513]. L'accorciamento di 1-1,5 cm è stato riportato in più del 85% dei pazienti, che hanno avuto raramente disfunzioni sessuali post-operatorie [511,514]. I pazienti spesso percepiscono la perdita di lunghezza maggiore di quella che in realtà è avvenuta [512,513]. E' pertanto da suggerire la misurazione e la documentazione della lunghezza del pene peri-operatoriamente, entrambe prima e dopo la procedura di raddrizzamento, qualsiasi essa sia. Solo una modifica della tecnica di Nesbit è stata descritta (shaving parziale dell'albuginea invece dell'escissione) [515].

Le plicature semplici sono basate sullo stesso principio dell'intervento sec. Nesbit ma sono più semplici da eseguire. Molte di queste sono state descritte come modifiche della tecnica di Nesbit. Si basano su singole o multiple incisioni sul lato convesso del pene che vengono chiuse in maniera orizzontale applicando il principio di Heineke-Mikulicz, o talvolta possono essere eseguite senza l'incisione [516-521]. Un'altra tecnica modificata è stata descritta come tecnica a 16 punti con minima tensione in anestesia locale [522]. L'uso di suture non assorbibili riduce la recidiva della patologia. I risultati e il tasso di soddisfazione dei pazienti è simile alla proce-

dura di Nesbit [506]. Comunque sono state descritte numerose modifiche della tecnica ma il livello di evidenza non è sufficiente per raccomandarne una anziché un'altra.

Tecniche di allungamento

Le tecniche di allungamento prevedono un'incisione sul lato concavo della tunica albuginea per incrementare la lunghezza del lato stesso utilizzando un innesto. In ogni caso la rimozione della placca può essere associata ad elevato rischio post-operatorio di DE venosa [523]

Devine e Horton hanno introdotto l'innesto con il derma nel 1974 [524]. Da allora una varietà enorme di innesti e tecniche sono state riportate in letteratura (Tabella 9) [525-539]. Sfortunatamente il materiale ideale per l'innesto ancora deve essere identificato [540]. Inoltre le procedure di allungamento sono associate ad un tasso di DE fino al 25%. Sebbene l'iniziale successo chirurgico della procedura , la contrazione dell'innesto e il fallimento a lungo termine sono risultati in un 17% di pazienti ri-operati [541].

L'innesto con vena ha teoricamente il vantaggio di mettere a contatto endotelio della vena con l'endotelio del tessuto cavernoso. La vena safena è l'innesto venoso più utilizzato, seguito dalla dorsale profonda del pene [506]. Dopo l'intervento con innesti di vena sono stati riportati tassi di recidiva post-operatoria (29%), accorciamento penieno (17%), erniazione dell'innesto (5%)[530,535,538].

La tunica vaginale è relativamente avascolare, facile da prelevare ed ha una tendenza minima alla contrazione a causa delle sue basse richieste metaboliche [528].

Gli innesti con il derma sono comunemente associati con contrazione risultando in una recidiva della curvatura (35%), progressivo accorciamento (40%), e un tasso di re-intervento del 17% a 10 anni [542]. Il pericardio da cadavere (Tutoplast©) offre buoni risultati accoppiando la eccellente forza tensile e la buona espansione multidirezionale (elasticità/espansione del 30%) [539]. In uno studio retrospettivo che prevedeva un colloquio telefonico, il 44% dei pazienti con innesto di pericardio hanno riportato una recidiva della curvatura, sebbene la maggior parte di essi continuava ad avere rapporti sessuali ed erano contenti del risultato [539,542].La sottomucosa di intestino tenue (SIS), uno xenograft su base collagenica derivato dallo strato sottomucoso dell'intestino tenue porcino, è stato dimostrato promuovere la rigenerazione tessuto-specifica e supporta la crescita delle cellule endoteliali. Il SIS agisce come impalcatura per la promozione dell'angiogenesi, la migrazione e la differenziazione delle cellule dell'ospite, risultando in un tessuto strutturalmente e funzionalmente simile all'originale. E' stato usato con successo per riparare corde severe e PD, senza significative contrazione o alterazioni istologiche, ma i dati sono limitati [536].

Il più recente uso della mucosa buccale è stato suggerito. L'innesto di mucosa buccale comporta eccellenti risultati a breve termine, dovuti ad un veloce ritorno spontaneo delle erezioni che prevengono l'accorciamento, che è la principale causa di fallimento dell'innesto. Inoltre è stato comprovato essere sicuro e riproducibile, rappresentando una opzione valida per la PD [527]. L'innesto con Tachosil© nella PD è fattibile e promettente. I maggiori vantaggi sono dovuti ad una riduzione dei tempi operatori e ad una facile applicazione. Inoltre ha anche un effetto emostatico [543].

L'incisione della tunica albuginea, preferibilmente con l'innesto, offre un eccellente soluzione chirurgica per uomini con una curvatura superiore ai 60° così come per i pazienti con deformità a clessidra, che hanno una buona funzionalità erettile ma che al contempo sono disposti ad assumersi il rischio di avere una DE post-operatoria [469]. La presenza di una DE pre-operatoria, l'uso di innesti molto grandi, l'età più di 60 anni, la curvatura ventrale sono considerati fattori prognostici negativi per il buon esito funzionale della chirurgia con innesti [508]. Sebbene il rischio di accorciamento è significativamente inferiore rispetto alla Nesbit o alle tecniche di plicatura, esso resta un punto importante da discutere con il paziente [506]. L'uso di principi geometrici

introdotti da Egydio aiuta a determinare l'esatta posizione di dove l'incisione va effettuata, l'esatta dimensione della forma e della grandezza dell'innesto [529].

L'uso di estensori dalle 8 alle 12 ore al giorno post-operatorio è stato suggerito come un trattamento sicuro ed efficace nel prevenire l'accorciamento penieno [544].

Tabella 9 : Tipi di innesti usati nella chirurgia della malattia di La Peyronie

Innesti autologhi
Derma
Innesto venoso
Tunica albuginea
Tunica vaginalis
Fascia temporalis
Mucosa buccale
Innesti omologhi
Pericardio da cadavere
Fascia lata da cadavere
Dura madre da cadavere
Derma da cadavere
Innesto eterologo
Sottomucosa di intestino tenue porcino
Pericardio bovino
Derma porcino
Innesti sintetici
Gore-Tex©
Dacron©
TachoSil©

Protesi peniena

L'impianto di protesi peniena è riservato tipicamente per il trattamento della malattia di La Peyronie in pazienti con DE, specialmente quando non rispondono ai PDE5i [433]. Sebbene tutti i tipi di protesi peniena possano essere usati, l'impianto di una protesi tri-componente sembra essere il più efficace in questi pazienti [538]. La maggior parte dei pazienti con una curvatura lieve-moderata possono avere un risultato eccellente anche soltanto con l'inserimento dei cilindri protesici. In casi di deformità severe, il modelling intraoperatorio del pene sui cilindri (manovra di correzione manuale della curvatura piegando il pene dal lato opposto alla curvatura per 90 secondi, spesso accompagnata da un "crack" udibile) è stato introdotto come efficace trattamento [545,546]. Se sussiste una curvatura inferiore ai 30°, nessun'altra manovra è raccomandata, dal momento che la protesi agirà come espansore tissutale correggendo completamente la curvatura dopo alcuni mesi di utilizzo [545]. Mentre questa tecnica è efficace nella maggior parte dei pazienti, in altri potrebbe essere richiesta una

Nesbit o plicatura oppure un'escissione della placca con successivo innesto per ottenere un raddrizzamento adeguato [547-549].

Il rischio di complicanze (infezione, malfunzionamento ecc) non è aumentato rispetto alla popolazione generale. Comunque un piccolo rischio di perforazione uretrale (3%) è stato riportato in pazienti nei quali è stato effettuato modelling sulla protesi gonfia.

In casi selezionati di PD allo stadio finale con associata DE e significativo accorciamento penieno, può essere considerata una procedura di allungamento che coinvolge il contestuale posizionamento di protesi peniena ed un ripristino della lunghezza, come ad esempio la sliding technique [550].

Tabella 10. Risultati di trattamenti chirurgici per la malattia di La Peyronie (dati di diversi studi, non-comparabili) [469,523-539,542]

	Tecniche di accorciamento		Tecniche di allungamento
	Nesbit	**Plicature**	**Innesti**
Accorciamento penieno	4.7-30.8%	41-90%	0-40%
Raddrizzamento penieno	79-100%	58-100%	74-100%
Persistenza o recidiva della curvatura	4-26.9%	7.7-10.6%	0-16.7%
Disfunzione erettile post-operatoria	0-13%	0-22.9%	0-15%
Ipoestesia peniena	2-21%	0-21.4%	0-16.7%
Modifiche della tecnica	1	Almeno 3	Diversi tipi di tecniche e di innesti usati

3.4 – PRIAPISMO

3.4.1 – PRIAPISMO ISCHEMICO (a basso flusso o veno-occlusivo)

3.4.1.1 – Epidemiologia, eziologia, fisiopatologia

Il priapismo ischemico rappresenta il sottotipo più comune di priapismo, comprendendo circa il 95% degli episodi di priapismo [545,546]. Le manifestazioni cliniche abituali sono rappresentate da dolore, erezione rigida, flusso arterioso intracavernoso ridotto o assente (spesso si evidenzia un elevato flusso a livello prossimale di tipo compensatorio accompagnato ad un basso flusso a livello distale). In caso di priapismo ischemico si verificano alterazioni metaboliche progressive a carico dei corpi cavernosi in grado di condurre a ipossia, ipercapnia, glucopenia e acidosi [547].

Il priapismo ischemico di durata superiore alle quattro ore è considerato alla stregua di una sindrome compartimentale caratterizzata dallo sviluppo di ischemia all'interno dello spazio chiuso dei corpi cavernosi in grado di compromettere severamente il circolo cavernoso.

In caso di priapismo ischemico è richiesto un intervento urgente in grado di minimizzare le conseguenze irreversibili quali la necrosi delle fibrocellule muscolari lisce, la fibrosi dei corpi cavernosi e l'insorgenza di disfunzione erettile permanente [548,549]. La durata del priapismo ischemico rappresenta il principale fattore predittivo di insorgenza di sviluppo di disfunzione erettile. In questo contesto, interventi dopo 48-72 ore

dall'insorgenza possono essere d'aiuto nella risoluzione del dolore e dell'erezione, tuttavia hanno una scarsa probabilità di prevenire l'insorgenza di disfunzione erettile a lungo termine.

Dal punto di vista istologico, l'analisi delle biopsie cavernose dimostrano che dopo 12 ore è evidente la comparsa di edema interstiziale, distruzione dei sinusoidi endoteliali, esposizione della membrana basale ed adesione piastrinica a 24 ore. Dopo 48 ore è evidente la presenza di trombi a livello dello spazio sinusoidale, necrosi delle fibrocellule muscolari lisce e trasformazione fibroblastica delle fibrocellule muscolari stesse [475].

Dal punto di vista fisiopatologico (Tabella 11), nella maggior parte dei casi non è possibile identificare cause specifiche [546,550]. I comuni fattori eziologici di priapismo includono anemia a cellule falciformi, discrasie ematologiche, sindromi neoplastiche, utilizzo di farmaci. Inoltre il priapismo ischemico può insorgere dopo iniezione intracavernosa di farmaci in grado di indurre erezioni (0.4 – 35%) [240,546548,551,552]. Il rischio è più elevato in caso di utilizzo di combinazioni a base di papaverina mentre è <1% dopo iniezione di prostaglandina E1 [553].

Sin dalla loro introduzione sul mercato, sono stati descritti pochi casi di priapismo secondari all'assunzione di inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 [546]. Tuttavia, molti di questi pazienti avevano anche altri fattori di rischio per priapismo ed è dubbio se gli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 possano causare da soli l'insorgenza di priapismo [546]. Dal momento che molti soggetti con episodi di priapismo insorto dopo assunzione di inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 hanno anche altri fattori di rischio, gli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 non sono considerati un fattore di rischio di per sé. L'anemia a cellule falciformi è la causa più frequente di priapismo in età pediatrica essendo responsabile di circa il 63% dei casi. In età adulta, l'anemia a cellule falciformi viene identificata come fattore di rischio per priapismo in circa il 23% dei casi [553] con una probabilità di sviluppare un episodio di priapismo nell'arco della vita di circa 29-42% [553,555] (LE:4). Il meccanismo alla base del priapismo secondario ad anemia a cellule falciformi coinvolge una sintesi anomala dell'Ossido Nitrico, alterazioni dei segnali legati alla Rho-kinasi (ROCK), aumentato stress ossidativo associato a segnali mediati dalla nicotin-amide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) [556].

Il priapismo secondario a metastasi o infiltrazione neoplastica locale da parte di tumori è raro e comunemente riflette un processo infiltrativo [557]. In questi casi la terapia farmacologica è generalmente inefficace, ed è richiesta l'esecuzione di una risonanza magnetica nucleare del pene e l'attuazione di una terapia per il controllo della malattia oncologica. In casi selezionati, qualora vi sia un fallimento delle terapie palliative nel controllo del dolore penieno, può essere presa in considerazione l'esecuzione di una penectomia a scopo palliativo.

Il priapismo in età pediatrica è molto raro ed è in genere secondario a neoplasie ematologiche o di altra natura. L'obiettivo del percorso diagnostico è quello di identificare la causa sottostante.

Il priapismo parziale o trombosi segmentale idiopatica del corpo cavernoso è una condizione molto rara. Essa è in genere classificata come un sottotipo di priapismo limitato da un singolo corpo cavernoso. In questi casi non si osserva in genere la comparsa di ischemia tuttavia vi è un trombo a livello del corpo cavernoso. Sebbene l'esatta eziologia rimanga sconosciuta, l'uso della bicicletta, i traumi, l'uso di droghe, i rapporti sessuali, malattie ematologiche e l'uso di farmaci alfalitici sono stati associati all'insorgenza di trombosi segmentale parziale [558]. La presenza di anomalie congenite del corpo cavernoso rappresenta un ulteriore fattore di rischio [559].

Tabella 11: Fattori eziologici coinvolti nello sviluppo di priapismo

Idiopatico
Discrasie ematologiche (anemia a cellule falciformi, talassemia, leucemia, mieloma multiplo, variante Olmsted dell'emoglobina, emboli adiposi in corso di iperalimentazione, emodialisi, deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, mutazione del Fattore V di Leiden)
Infezioni (mediato da tossine) (per esempio: puntura di scorpione, morso di ragno, rabbia, malaria)
Disordini metabolici (per esempio: amiloidosi, malattia di Fabry, gotta)
Disordini neurologici (per esempio: sifilide, trauma midollare, sindrome della cauda equina, neuropatia autonomica, ernie del disco lombari, stenosi vertebrali, eventi cerebrovascolari, tumori cerebrali, anestesia spinale)
Neoplasie (metastasi o infiltrazione regionale) (per esempio: prostata, uretra, testicoli, vescica, retto, polmone, rene)
Farmaci
• Agenti vasoattivi in grado di indurre erezione (per esempio: papaverina, fentolamina, prostaglandine E1/Alprostadil, combinazione di agenti intracavernosi)
• Antagonisti de recettori α-adrenergici (per esempio: prazosina, terazosina, doxazosina, tamsulosina)
• Ansiolitici (idrossizina)
• Anticoagulanti (eparina, warfarin)
• Antidepressivi e antipsicotici (per esempio: traodone, bupropion, fluoxetina, sertralina, litio, clozapina, risperidone, olanzapina, clorromazina, tiorizadina, penotiazine)
• Antiipertensivi (per esempio: idralazina, guanetidina, propanololo)
• Ormoni (per esempio: ormoni facilitanti il rilascio delle gonadotropine, testosterone)
• Droghe (per esempio: alcool, marijuana, cocaina [intranasale e topica], crack, cocaina)

3.4.1.1.1 – Sintesi delle evidenze

Sintesi delle evidenze	Livello di Evidenza
Il priapismo ischemico rappresenta la forma più comune rappresentando più del 95% dei casi	1b
Il priapismo ischemico risulta essere idiopatico nella maggior parte dei casi mentre l'anemia a cellule falciformi è la causa più frequente nei bambini	1b
Il priapismo ischemico si verifica relativamente spesso (fino al 35%) dopo iniezione intracavernosa di miscele a base di papaverina mentre è raro (< 1%) dopo iniezione di sola prostaglandina E1	2a
Il priapismo è raro nei soggetti che hanno assunto PDE5is essendo stati descritti solo casi sporadici	1a

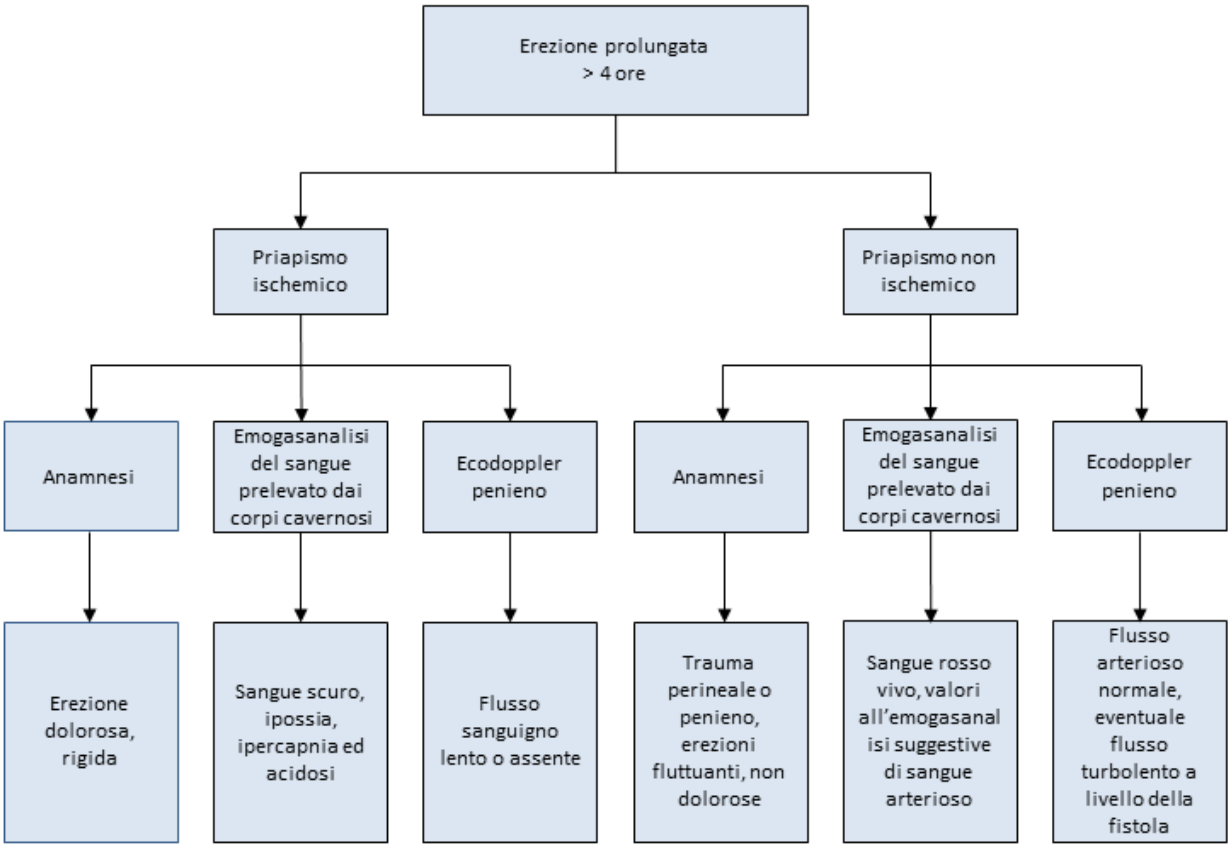
3.4.1.2 – Classificazione

Per priapismo ischemico si intende un'erezione persistente caratterizzata da rigidità dei corpi cavernosi e da scarso o assente flusso arterioso cavernoso [546]. Il paziente tipicamente lamenta dolore al pene e l'esame

obiettivo evidenzia un'erezione rigida. La risoluzione del priapismo ischemico è caratterizzata dal ritorno ad uno stato flaccido, non doloroso. In molti casi può essere presente edema penieno persistente, ecchimosi ed erezioni parziali che possono simulare un priapismo persistente. Quando il priapismo ischemico non viene trattato, la risoluzione può impiegare alcuni giorni comportando l'insorgenza inevitabile di disfunzione erettile.

3.4.1.3 – Valutazione diagnostica

Figura 6: Diagnosi differenziale del priapismo



3.4.1.3.1 – Anamnesi

La raccolta di una completa anamnesi ha un valore cruciale nella diagnosi di priapismo [546,560]. L'anamnesi deve essere focalizzata in particolare a individuare: anemia a cellule falciformi o altri disordini ematologici [9,561], anamnesi di traumi nell'area genitale, perineale o pelvica. L'anamnesi sessuale deve includere dettagli relativi alla durata dell'erezione, alla presenza ed all'intensità del dolore, all'uso di precedenti terapie mediche, a precedenti episodi di priapismo ed alla funzione erettile prima dell'ultimo episodio di priapismo (Tabella 12). L'anamnesi può aiutare a determinare il tipo di priapismo (Tabella 13). Il priapismo ischemico è associato classicamente a dolore penieno progressivo e l'erezione è rigida. Il priapismo non ischemico è spesso non doloroso e l'erezione è fluttuante.

Tabella 12: Punti chiave nell'anamnesi di un paziente affetto da priapismo (adattato da Broderick et al. [546])

Durata dell'erezione
Presenza ed intensità del dolore
Pregressi episodi di priapismo e relative modalità di trattamento
Attuale funzione erettile, in particolare utilizzo di terapie o supplementi nutrizionali ad azione pro-erettile
Uso di farmaci o di droghe
Anemia a cellule falciformi, emoglobinopatie, stati di ipercoagulabilità
Trauma pelvico, perineale o penieno

3.4.1.3.2 – Esame obiettivo

In caso di priapismo ischemico i corpi cavernosi sono rigidi e dolenti mentre il glande è morbido. Il paziente lamenta dolore intenso. L'esame obiettivo della pelvi può essere d'aiuto nella diagnosi di eventuali neoplasie pelviche o genitourinarie.

3.4.1.3.3 – Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio dovrebbero includere un esame emocromocitometrico completo e lo studio della coagulazione per valutare la presenza di anemia o di anomalie ematologiche [546,560]. L'aspirazione del sangue dai corpi cavernosi evidenza sangue ischemico di colore scuro (Tabella 13) (LE: 2b). L'esecuzione dell'emogasanalisi del sangue aspirato è essenziale per distinguere un priapismo ischemico da un priapismo non ischemico (Tabella 14). Ulteriori esami di laboratori dovrebbero essere richiesti sulla base degli elementi emersi dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dagli esami di laboratorio di prima linea. In particolare, potrebbero essere necessarie indagini volte alla diagnosi di anemia a cellule falciformi o altre emoglobinopatie (elettroforesi dell'emoglobina), indagini tossicologiche sul sangue o sulle urine in caso di sospetto uso di droghe psicoattive.

3.4.1.3.4 – Diagnostica per immagine del pene

L'ecocolordoppler del pene o del perineo è raccomandato e può permettere di differenziare il priapismo ischemico da quello non ischemico come alternativa o esame aggiuntivo rispetto all'emogasanalisi del sangue aspirato dai corpi cavernosi [562,565] (LE: 2b). Quando possibile, l'esame dovrebbe essere condotto prima dell'aspirazione del sangue dai corpi cavernosi in caso di priapismo ischemico al fine di prevenire la comparsa di un flusso ematico aberrante che può simulare un quadro di priapismo non ischemico. È raccomandato l'esame dell'asta peniena e del perineo. In caso di priapismo ischemico si rileva assenza di flusso sanguigno a carico delle arterie cavernose. Il ritorno del flusso sanguigno a livello delle arterie cavernose si accompagna alla comparsa di una detumescenza efficace [546, 564, 566]. Dopo l'aspirazione può osservarsi la comparsa di un'iperemia reattiva con un elevato flusso arterioso a livello prossimale che può condurre erroneamente alla diagnosi di priapismo non ischemico.

La risonanza magnetica nucleare del pene può essere usata nella diagnosi del priapismo ed è utile in casi selezionati di priapismo ischemico per valutare la vitalità dei corpi cavernosi e la presenza di fibrosi del pene. In base ai risultati di uno studio clinico condotto su 38 pazienti con priapismo ischemico, la sensibilità della risonanza magnetica nucleare nel predire la presenza di tessuto non vitale, confrontata ai risultati della biopsia dei corpi cavernosi, è del 100% [567]. In questo studio, tutti i pazienti con tessuto vitale dimostrato dalla risonanza magnetica nucleare hanno mantenuto la loro funzione erettile al follow-up clinico ed i pazienti con evidenza di tessuto ischemico hanno ricevuto indicazione all'impianto di una protesi peniena in fase precoce (LE:3).

Tabella 13: Aspetti chiave del priapismo (adattato da Broderick et al. [546])

	Priapismo ischemico	Priapismo non ischemico
Piena rigidità dei corpi cavernosi	Generalmente	Raramente
Dolore penieno	Generalmente	Raramente
Anomalie all'emogasanalisi del sangue cavernoso	Generalmente	Raramente
Anomalie ematologiche	Generalmente	Raramente
Recenti iniezioni intracavernose	Talvolta	Talvolta
Trauma perineale	Raramente	Generalmente

Tabella 14: Reperti tipici all'emogasanalisi del sangue cavernoso (adattato da Broderick et al. [546])

Origine	pO2 (mmHg)	pCO2 (mmHg)	pH
Sangue arterioso normale (in aria ambiente) [valori simili sono riscontrati in caso di priapismo non ischemico]	> 90	< 40	7.40
Normale sangue venoso misto (in aria ambiente)	40	50	7.35
Priapismo ischemico (primo aspirato cavernoso)	< 30	> 60	< 7.25

3.4.1.3.5 – Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Raccogliere un'anamnesi completa per stabilire la diagnosi e determinare il sottotipo di priapismo	Forte
Includere un esame obiettivo dei genitali, del perineo e dell'addome in corso di valutazione diagnostica.	Forte
Come esami di laboratori includere un esame emocromocitometrico completo comprendente una conta differenziale dei globuli bianchi, una conta delle piastrine ed un profilo coagulativo. Ulteriori indagini di laboratorio dovranno essere richieste in base agli elementi emersi dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dagli esami di laboratorio di prima linea. Nei bambini affetti da priapismo eseguire una valutazione completa di tutte le possibili cause.	Forte
Analizzare i parametri dell'emogasanalisi del sangue aspirato dal pene al fine di differenziare i casi di priapismo ischemico da quelli di priapismo non ischemico	Forte
Eseguire un ecocolordoppler del pene e del perineo come indagine alternativa o complementare all'emogasanalisi al fine di differenziare i casi di priapismo ischemico da quelli di priapismo non ischemico	Forte

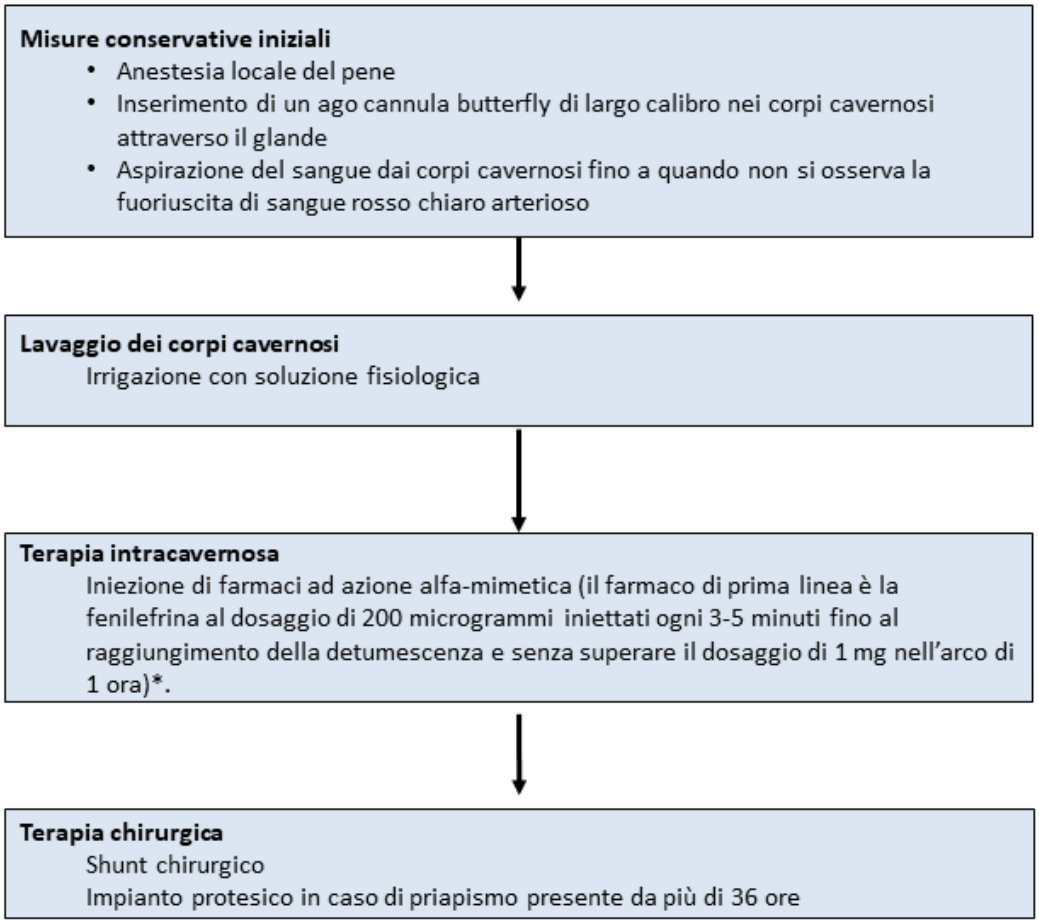
In caso di priapismo ischemico prolungato richiedere una risonanza magnetica nucleare del pene al fine di predire la vitalità della muscolatura liscia e confermare il recupero della funzione erettile	Forte
Eseguire un'arteriografia selettiva dell'arteria pudenda qualora venga programmata un'embolizzazione per il trattamento del priapismo non ischemico	Forte

3.4.1.4 – Terapia

Il priapismo ischemico acuto rappresenta un'emergenza medica. È obbligatorio un trattamento urgente (LE:4) che segua un approccio graduale (LE:4). L'obiettivo del trattamento è quello di ripristinare uno stato di detumescenza peniena, senza dolore, al fine di prevenire il danno a lungo termine dei corpi cavernosi.

Figura 7: Terapia del priapismo ischemico

Il trattamento del priapismo ischemico prevede un approccio sequenziale ed il sanitario deve procedere al passaggio successivo se quello precedente fallisce.



**: La dose di fenilefrina va ridotta in età pediatrica. La somministrazione di fenilefrina può determinare l'insorgenza di una ipertensione significativa e va usata con cautela in soggetti con malattie cardiovascolari monitorando il polso la pressione arteriosa e l'elettrocardiogramma sia durante la somministrazione che nei 60 minuti successivi. L'uso di fenilefrina è controindicato nei soggetti con anamnesi di eventi cerebro-vascolari ed ipertensione significativa.*

3.4.1.4.1 – Terapia di prima linea

La terapia di prima linea del priapismo ischemico di durata superiore alle 4 ore è fortemente raccomandata prima di procedere a terapie chirurgiche (LE: 4). Al contrario, terapie di prima linea iniziate dopo 72 ore dall'insorgenza del priapismo sebbene in grado di ridurre il priapismo, hanno scarsi benefici in termini di preservazione della funzione erettile a lungo termine (LE:4). Storicamente, diversi interventi di prima linea sono stati proposti: esercizio fisico, eiaculazione, ghiaccio, bidè freddi, e lavaggi con acqua fredda [546]. Tuttavia non vi sono evidenze a favore del beneficio di queste procedure. Il priapismo parziale in genere si risolve spontaneamente con terapia analgesica e l'intervento chirurgico è richiesto raramente [568].

Anestesia peniena / analgesia sistemica

È possibile eseguire l'aspirazione peniena e l'iniezione intracavernosa di agenti simpaticomimetici senza anestesia. Tuttavia l'anestesia può essere richiesta in caso di dolore intenso. Sebbene si ritenga che l'anestesia non sia in grado di alleviare il dolore penieno su base ischemica, l'anestesia cutanea può facilitare l'esecuzione di successive terapie. Le opzioni per l'anestesia peniena/analgesia sistemica includono:

1. Blocco penieno dorsale
2. Blocco penieno circonferenziale
3. Blocco penieno sottocutaneo
4. Sedazione cosciente mediante uso di farmaci orali (in età pediatrica)

Aspirazione associata o meno ad irrigazione con soluzione fisiologica

Il primo intervento in caso di priapismo di durata superiore alle 4 ore consiste nell'aspirazione di sangue dai corpi cavernosi (LE:4) finalizzato a drenare il sangue ristagnato e permettendo di risolvere la sindrome compartimentale instauratasi. L'aspirazione dei corpi cavernosi può essere eseguita mediante accesso agli stessi sia attraverso il glande che per via percutanea sulla superficie laterale prossimale del pene utilizzando un ago-cannula o un ago Butterfly di diametro 16G o 18G. L'ago deve penetrare la cute, il sottocute e la tunica albuginea al fine di drenare il sangue dal corpo cavernoso (LE:4). Alcuni autori utilizzano due ago-cannule o aghi Butterfly contemporaneamente al fine di accelerare il drenaggio oppure aspirano e lavano contemporaneamente con soluzione fisiologica [554] (LE:4). L'aspirazione va portata avanti finché si osserva la fuoriuscita di sangue di colore rosso vivo ossigenato (LE: 4).

Questo approccio si associa ad una probabilità del 30% di risolvere il priapismo. Non esistono al momento dati sufficienti per determinare se l'aspirazione seguita dall'iniezione di soluzione fisiologica sia più efficace della sola aspirazione (LE:4).

Aspirazione associata o meno all'irrigazione di soluzione fisiologica in combinazione con l'iniezione intracavernosa di agenti farmacologici

Questa combinazione è considerata attualmente lo standard terapeutico per il trattamento del priapismo ischemico [4,546,569] (LE:4). Gli agenti farmacologici includono farmaci simpaticomimetici ed agonisti alfa-adrenergici. I farmaci utilizzabili sono: fenilefrina, etilefrina, efedrina, epinefrina, nerepinefrina, metaraminolo. La percentuale di risoluzione raggiunge l'80% [546,569,577] (LE: 2b). L'uso di adrenalina intracavernosa è stato riportato solo sporadicamente [578].

Fenilefrina

La fenilefrina è attualmente il farmaco preferito a causa della sua elevata selettività per il recettore α-1-adrenergico in assenza di concomitanti effetti cardiaci inotropi e cronotropici β-mediati [570, 574, 575] (LE: 4). La

fenilefrina viene diluita in soluzione salina normale ad una concentrazione di 100-500 µg / mL. Solitamente 200 µg vengono somministrati ogni 3-5 minuti direttamente nel corpo cavernoso. Il dosaggio massimo è di 1 mg in un'ora (LE: 4). Una minore concentrazione o volume è applicabile a bambini e pazienti con gravi malattie cardiovascolari (LE: 4). L'uso di fenilefrina ha potenziali effetti collaterali cardiovascolari [546, 569-571, 574, 575] e si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa ed il polso ogni quindici minuti per un'ora dopo l'iniezione. Questo è particolarmente importante negli uomini anziani con malattie cardiovascolari preesistenti. Dopo l'iniezione, il sito di puntura deve essere compresso e i corpi cavernosi massaggiati per facilitare la distribuzione del farmaco. I potenziali effetti collaterali correlati al trattamento con fenilefrina intracavernosa (e con altri agenti simpaticomimetici) comprendono: cefalea, vertigini, ipertensione, bradicardia riflessa, tachicardia e palpitazioni, aritmie cardiache, sporadici casi di emorragia subaracnoidea [45]. Durante la somministrazione intracavernosa di agenti simpaticomimetici deve essere eseguito il monitoraggio della pressione arteriosa, del polso e del ritmo cardiaco. Complessivamente, la somministrazione di agenti simpaticomimetici intracavernosi è controindicata nei pazienti affetti da ipertensione maligna o scarsamente controllata ed in coloro che assumono contemporaneamente inibitori delle monoaminossidasi (LE: 4).

Etilefrina

L'etilefrina è il secondo agente simpaticomimetico più utilizzato, somministrato mediante iniezione intracavernosa a una concentrazione di 2,5 mg in 1-2 mL di soluzione fisiologica [571] (LE: 3).

Blu di metilene

Il blu di metilene è un inibitore della guanilato ciclasi che può agire come potenziale inibitore del rilassamento cavernoso mediato dall'endotelio. È stato usato per il trattamento del priapismo farmacologico a breve termine [579, 580] (LE: 3). Il blu di metilene, al dosaggio di 50-100 mg [579], deve essere iniettato per via intracavernosa e lasciato per cinque minuti. Viene quindi aspirato ed il pene viene compresso per altri cinque minuti [580]. Gli effetti collaterali correlati al trattamento comprendono una sensazione di bruciore transitoria ed una colorazione blu del pene.

Adrenalina

La somministrazione intracavernosa di adrenalina (al dosaggio di 2 ml di 1 / 100.000 di soluzione di adrenalina fino a cinque volte nell'arco di 20 minuti [578]), è stata usata in pazienti con priapismo ischemico secondario alla somministrazione intracavernosa di agenti vasoattivi. È stata riportata una percentuale di successo superiore al 50% dopo singola iniezione ed un tasso di successo complessivo del 95% dopo iniezioni ripetute (LE: 3).

Terbutalina orale

La terbutalina orale è un β-2-agonista con effetti β-1 minori associati ad una limitata attività α-agonista. E' stato suggerito l'impiego di una dose pari a 5 mg per il trattamento di erezioni prolungate della durata di oltre 2,5 ore insorte dopo iniezione intracavernosa di agenti vasoattivi. Il meccanismo d'azione non è ancora pienamente compreso [581-583] (LE: 1b). Il suo uso principale è nella prevenzione di episodi ricorrenti di erezioni prolungate. La terbutalina deve essere somministrata con cautela in pazienti con malattia coronarica, aumento del volume del liquido intravascolare, edema e ipopotassiemia [583].

Tabella 15: Terapia medica del priapismo ischemico

Farmaco	Dosaggio/Istruzioni per l'uso

Fenilefrina	• Iniezione intracavernosa di 200 µg ogni 3-5 minuti • Il dosaggio massimo è 1 mg nell'arco di un'ora • Dosi inferiori sono raccomandate nei bambini e nei pazienti con malattie cardiovascolari severe
Etilefrina	• Iniezione intracavernosa alla concentrazione di 2.5 mg in 1-2 mL di soluzione fisiologica
Bleu di Metilene	• Iniezione intracavernosa di 50-100 mg, lasciato per 5 minuti. Il farmaco verrà successivamnete aspirato ed il pene compresso per ulteriori 5 minuti.
Adrenalina	• Iniezione intracavernosa di 2 mL di una soluzione di adrenalina 1/100,000 fino a cinque volte nell'arco di un periodo di 20 minuti
Terbutalina	• Somministrazione orale di 5 mg in caso di erezioni prolungate di durata superiore alle 2.5 ore, dopo inizione intracavernosa di agenti vasoattivi

3.4.1.4.2 – Terapia del priapismo associato ad anemia falciforme

L'intervento urgente è essenziale (LE: 4) e l'approccio generale è simile a quello descritto per altri casi di priapismo ischemico e dovrebbe essere coordinato con un ematologo [584-586] (LE: 4). Tuttavia, come per altri disturbi ematologici, potrebbero essere necessarie anche altre pratiche terapeutiche [584, 586, 587]. Misure specifiche nei pazienti affetti da anemia falciforme includono l'idratazione endovenosa e l'analgesia narcotica parenterale durante la preparazione del paziente per l'aspirazione e l'irrigazione. Inoltre, possono essere utili la somministrazione di ossigeno supplementare e l'alcalinizzazione con bicarbonato [555, 585]. È stata anche proposta la trasfusione di sangue, con l'obiettivo di aumentare la distribuzione di ossigeno nei tessuti [588]. Il sangue trasfuso deve essere HbS negativo, con matching dell'antigene Rh e Kell [589]. Tuttavia, non esistono dati definitivi sul fatto che la trasfusione aiuti a risolvere il priapismo in questi uomini. Va inoltre notato che diversi rapporti suggeriscono che questo trattamento possa comportare sequele neurologiche gravi [590] sebbene una casistica di dieci pazienti affetti da anemia falciforme e priapismo trattati mediante trasfusione ne abbia evidenziato la sicurezza [588]. A causa di queste considerazioni, l'uso di routine di questa terapia non è raccomandato (LE: 4).

3.4.1.4.3 – Terapie di seconda linea

Le terapie di seconda linea tipicamente fanno riferimento agli interventi chirurgici di shunt e dovrebbero essere prese in considerazione solo quando falliscono le altre misure conservative (LE:4). Non ci sono evidenze in merito alla durata massima delle terapie di prima linea prima di procedere ad approcci chirurgici. Tuttavia, vi è un consenso in merito a non prolungare gli approcci di prima linea per oltre un'ora prima di procedere alla chirurgia (LE:4). Una serie di indicatori clinici suggerisce il fallimento della terapia di pima linea: persistenza della rigidità, presenza di anossia, glicopenia severa, acidosi del corpo cavernoso, assenza di flusso arterioso cavernoso al doppler, elevate pressioni del corpo cavernoso al monitoraggio pressorio (LE:4).

3.4.1.4.4 – Shunt penieni

Gli shunt penieni hanno l'obiettivo di drenare il sangue ischemico dai corpi cavernosi garantendo il ripristino del normale circolo sanguigno all'interno di queste strutture. Di conseguenza, gli shunt penieni prevedono la realizzazione di aperture nella tunica albuginea che permettono la comunicazione con il glande, il corpo spongioso o una vena [546,569,591]. In generale, la scelta del tipo di shunt viene effettuata in base alla preferenza dell'operatore ed alla familiarità con la tecnica. Comunemente si effettuano prima tentativi di shunt distale e successivamente prossimali (LE:4). La biopsia della muscolatura liscia del corpo cavernoso è stata utilizzata

al fine di diagnosticare la presenza di necrosi (che, se presente, suggerisce la probabilità di fallimento dello shunt), che aiuta nel percorso decisionale e nel counseling del paziente soprattutto nei casi in cui si prenda in considerazione l'impianto precoce di una protesi peniena.

È importante valutare il successo della procedura chirurgica sia mediante l'osservazione diretta che mediante valutazioni strumentali quali l'ecocolordoppler penieno o l'esecuzione di emogasanalisi su sangue prelevato dal corpo cavernoso (LE:4) [546,569,592,593].

Le percentuali di recupero della funzione erettile in soggetti sottoposti a procedure di shunt dopo episodi di priapismo prolungati sono basse e dipendenti dalla durata del priapismo [592,593]. Priapismi di durata superiore alle 36 ore determinano un danno irreversibile del tessuto cavernoso sia dal punto di vista strutturale che funzionale [592]. In genere, shunt chirurgici effettuati dopo le 36 ore sono efficaci solo a limitare il dolore, senza benefici sulla funzione erettile (LE:4) [594,595].

Sono state descritte 4 tipologie di shunt chirurgici [4,546,591,595]. La scarsezza di dati disponibili non consente di raccomandare un tipo specifico di procedura (LE:4).

Shunt percutanei distali (shunt corporo-glandulari)

Shunt secondo Winter: questa procedura prevede l'utilizzo di un ago da biopsia Trucut per creare una fistola tra il glande ed i corpi cavernosi [4,546,553,596,597] (LE:3). Le sequele post-operatorie sono poco comuni [598]. Questo shunt è facile da eseguire, tuttavia è considerato il tipo di shunt distale meno efficace [593].

Shunt secondo Ebbehoj: questa tecnica prevede la realizzazione di multiple incisioni della tunica albuginea in grado di mettere in comunicazione il glande ed i corpi cavernosi a livello degli apici mediante l'utilizzo di un bisturi lama 11 introdotto più volte per via percutanea [4,546,596,599,600] (LE:3).

T-shunt: questa tecnica prevede l'utilizzo di un bisturi lama 10 introdotto bilateralmente al meato in direzione verticale fino a penetrare la punta dei corpi cavernosi. Il bisturi viene quindi ruotato di 90 gradi lontano dal meato uretrale ed estratto [4,546,596,601] (LE:3). In caso di insuccesso, la procedura viene ripetuta contro lateralmente. Viene effettuato successivamente un tunnel all'interno dei corpi cavernosi mediante l'utilizzo di un dilatatore 8Ch introdotto attraverso il glande all'interno dei corpi cavernosi. La procedura può anche essere effettuata sotto guida ecografica al fine di evitare lesioni dell'uretra [601]. I punti di ingresso nel glande sono suturati dopo la detumescenza.

Shunt distali (shunt corporo-glandulari)

Procedura secondo Al-Ghorab: questa procedura prevede un' escissione bilaterale a cielo aperto di una porzione conica della tunica albuginea distale attraverso il glande ed una successiva chiusura del glande mediante una sutura continua di materiale riassorbibile [4,546,596,602,603] (LE:3).

Procedura secondo Burnett (manovra di Snake): costituisce una variante della procedura di Al-Ghorab e prevede l'inserzione retrograda di un dilatatore di Hegar 7/8 all'interno della porzione distale di ciascun corpo cavernoso attraverso l'incisione del glande eseguita secondo la tecnica di Al-Ghorab. Dopo la rimozione del dilatatore dal corpo cavernoso l'evacuazione del sangue è facilitata dalla compressione manuale del pene dalla porzione prossimale a quella distale. Dopo il raggiungimento della detumescenza l'incisione del glande viene suturata come descritto nella tecnica di Al-Ghorab [4,546,596,604,605] (LE:3). Le possibili complicanze della procedura comprendono: infezione della ferita chirurgica, necrosi della cute peniena e fistole uretro-cutanee [605].

Shunt prossimali a cielo aperto (shunt corporo-spongiosi)

Procedura secondo Quackles: attraverso un approccio trans-scrotale o perineale viene effettuata una procedura di shunt prossimale a cielo aperto finalizzata a creare una comunicazione tra il corpo cavernoso e quello spongioso. La complicanza più frequente è rappresentata dall'insorgenza di fistole uretro-cavernose, stenosi uretrali, cavernositi [4,546,591,606]. Il rischio di lesioni uretrali è inferiore qualora venga utilizzato un approccio perineale al bulbo del corpo spongioso (LE:3).

Anastomosi / shunt venosi

Procedura secondo Grayhack: questa metodica prevede la mobilizzazione della vena safena al di sotto della giunzione con la vena femorale e l'anastomosi termino-laterale della stessa con il corpo cavernoso. Questo tipo di shunt può essere complicato dalla formazione di un trombo safeno-femorale e dall'insorgenza di embolia polmonare [4,546,607-609] (LE:3).

Impianto immediato di protesi peniena

Il priapismo ischemico acuto refrattario, resistente alla terapia, o episodi di priapismo che durano più di 48-72 ore generalmente determinano l'insorgenza di una disfunzione erettile completa spesso associata alla comparsa, a lungo termine, di deformità peniene significative. In questi casi è stato proposto l'impianto immediato di una protesi peniena [610-613] (LE:3).

È stato raccomandato l'impianto immediato di una protesi malleabile al fine di evitare le complicanze della chirurgia ritardata legate soprattutto alla presenza di fibrosi dei corpi cavernosi. Le complicanze che possono potenzialmente compromettere l'impianto immediato di una protesi sono rappresentate dalle cavernositi [610,612], dall'erosione distale dei corpi cavernosi e dal rischio di revisione chirurgica (che rimane comunque basso) [610]. La chirurgia precoce offre anche l'opportunità di mantenere le dimensioni del pene e prevenire l'insorgenza di curvature legate alla fibrosi. La protesi malleabile può essere successivamente sostituita con una protesi gonfiabile in un secondo momento potendo in tal modo aumentare anche le dimensioni dei cilindri [614].

Attualmente, non esistono chiare indicazioni all'impianto immediato di una protesi peniena nei pazienti affetti da priapismo ischemico acuto [569]. Le indicazioni relative includono [546] (LE:4):

1. Ischemia di durata superiore alle 36 ore [546] (LE:4);
2. Fallimento delle procedure di aspirazione e di iniezione intracavernosa di agenti simpatico-mimetici.
3. Fallimento delle procedure di shunt distale e prossimale
4. Evidenza di necrosi dei corpi cavernosi alla biopsia o alla Risonanza Magnetica Nucleare [546,610] (LE:4)

Chirurgia delle sequele non acute del priapismo ischemico

Le alterazioni strutturali che possono esitare in caso di priapismo ischemico acuto includono: necrosi dei corpi cavernosi, fibrosi, deformità megalofalliche, accorciamento penieno, occasionale perdita di tessuto penieno [591,610,615,616]. La disfunzione erettile insorge frequentemente [546,617]. Purtroppo tali sequele possono osservarsi anche malgrado l'apparente successo di procedure di prima e seconda linea.

L'impianto di protesi peniene è indicato occasionalmente in pazienti affetti da anemia a cellule falciformi e disfunzione erettile di grado severo dal momento che le altre opzioni terapeutiche quali i farmaci inibitori delle 5 fosfodiesterasi e le iniezioni intracavernose sono in genere evitate dal momento che possono indurre ulteriori episodi di priapismo [546,569]. In caso di fibrosi severa dei corpi cavernosi sono preferibili le protesi semirigide rispetto a quelle gonfiabili [610,618] (LE:3). In pazienti con anamnesi di priapismo severo con deformità com-

plicate e perdita del tessuto penieno può essere presa in considerazione la ricostruzione del pene mediante grafts e l'impianto contestuale di una protesi [619] (LE:3).

3.4.1.4.5 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	Livello di evidenza
In caso di priapismo ischemico è richiesto un intervento urgente dal momento che si tratta di una condizione di emergenza	2b
Il trattamento ha l'obiettivo di ripristinare una detumescenza del pene non dolorosa al fine di prevenire un danno cronico dei corpi cavernosi	3
La preservazione della funzione erettile è direttamente correlata alla durata del priapismo ischemico	2b
La fenilefrina è il farmaco raccomandato grazie al suo favorevole profilo di sicurezza cardiovascolare rispetto agli altri farmaci. La fenilefrina è solitamente diluita in soluzione fisiologica ad una concentrazione di 100-500 µg/mL e somministrata in dosi di 200 µg ogni 3-5 minuti direttamente nel corpo cavernoso. Il dosaggio massimo è 1 mg nell'arco di un'ora. I pazienti ad alto rischio cardiovascolare dovrebbero ricevere dosaggi inferiori. E' fortemente raccomandato il monitoraggio del paziente.	2b
L'efficacia delle procedure di shunt in caso di priapismo ischemico è discutibile. In caso di necessità è indicato eseguire una diagnosi di necrosi delle fibrocellule muscolari lisce mediante biopsia del corpo cavernoso. Non può essere fornita una raccomandazione in merito ad un tipo particolare di shunt.	3
La disfunzione erettile è inevitabile in caso di priapismo ischemico prolungato. L'impianto di una protesi peniena negli stadi avanzati può essere difficoltoso a causa della presenza di fibrosi.	2b

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Iniziare la gestione del priapismo ischemico quanto prima possibile (entro 4-6 ore) seguendo un approccio graduale	Forte
Decomprimere inizialmente i corpi cavernosi mediante aspirazione del sangue cavernoso fino ad ottenere sangue rosso vivo	Debole
In caso di priapismo secondario all'iniezione intracavernosa di agenti vasoattivi eseguire come primo passo l'iniezione intracavernosa di un agente simpaticomimetico anziché l'aspirazione del sangue cavernoso	Forte
In caso di priapismo persistente malgrado l'aspirazione, procedere con il pazzo successivo, rappresentato dall'iniezione intracavernosa di un agente simpaticomimetico	Forte
Nel caso in cui il priapismo persiste malgrado l'aspirazione e l'iniezione intracavernosa di agenti simpaticomimetici, ripetere questi passaggi molte prima di considerare l'intervento chirurgico	Forte

Trattare il priapismo secondario ad anemia a cellule falciformi allo stesso modo di un priapismo ischemico idiopatico. Fornire altre misure di supporto (idratazione endovenosa, somministrazione di ossigeno ed alcalinizzazione con bicarbonati, trasfusioni), ma non ritardare il trattamento iniziale della condizione peniena	Forte
Procedere con il trattamento chirurgico solo quando l'aspirazione dei corpi cavernosi e l'iniezione intracavernosa di agenti simpaticomimetici hanno fallito o in caso di priapismo di durata < 72 ore	Forte
Eseguire in prima battuta uno shunt distale seguito da una procedura chirurgica a livello prossimale in caso di fallimento	Forte
Considerare l'impianto di una protesi peniena in caso di priapismo di durata > 36 ore, o nel caso in cui tutte le altre procedure abbiano fallito	Forte

3.4.1.5 – Follow-up

Il follow-up dei pazienti con episodio di priapismo ischemico che hanno ricevuto un trattamento efficace si basa sulla modifica dei fattori di rischio (qualora presenti) al fine di evitare la comparsa di ulteriori episodi e sul monitoraggio della funzione erettile che potrebbe risultare compromessa in modo severo soprattutto dopo procedure di shunt. La presenza di fibrosi peniena è facilmente riconoscibile in corso di esame clinico del pene.

3.4.2 – PRIAPISMO NON ISCHEMICO (ad alto flusso o arterioso)

3.4.2.1 – Epidemiologia/eziologia/fisiopatologia

I dati epidemiologici sul priapismo non ischemico derivano quasi esclusivamente da casistiche di piccole dimensioni [546,564,566,620,621]. La causa più frequente di priapismo non ischemico è il traumatismo penieno o perineale [622]. Il trauma determina una lacerazione dell'arteria cavernosa che comporta a una fistola tra l'arteria e gli spazi lacunari del tessuto sinusoidale [621]. Questo flusso ematico non regolato causa un'erezione persistente ed è stato proposto che si verifichi tramite un meccanismo che prevede la stimolazione della Ossido Nitrico sintetasi endoteliale da parte del flusso sanguigno turbolento [623]. Le erezioni parziali migliorano dopo la stimolazione sessuale poiché la muscolatura liscia trabecolare si rilassa completamente attivando il meccanismo veno-occlusivo [621,624].

Esiste spesso un ritardo di due o tre settimane tra il momento della lesione e lo sviluppo del priapismo [624]. Questo lasso temporale è attribuibile allo spasmo o alla necrosi ischemica dell'arteria lacerata. La fistola si instaurerebbe infatti solo dopo la risoluzione dello spasmo o dopo il recupero anatomico del segmento ischemico dell'arteria.

Occasionalmente il priapismo ad alto flusso può essere associato a metastasi peniene [625,626], a lesioni acute del midollo spinale [627], a iniezioni o aspirazioni intracavernose che causano lacerazioni delle arterie cavernose o delle loro branche [628,629]. In questi casi, l'episodio di priapismo ad alto flusso potrebbe essere una complicanza di un priapismo ischemico. Sono stati anche segnalati casi di priapismo ad alto flusso a seguito di interventi di uretrotomia interna [630] o di corporoplastica secondo Nesbit [631]. Sebbene l'anemia falciforme sia solitamente associata al priapismo ischemico, sono stati segnalati casi occasionali di priapismo non ischemico [632].

3.4.2.1.1 – Sintesi delle evidenze

Sintesi delle evidenze	Livello di Evidenza
Il priapismo non ischemico comunemente insorge dopo trauma contusivo perineale o penieno	2

3.4.2.2 – Classificazione

Il priapismo non ischemico è un'erezione persistente causata dall'afflusso arterioso cavernoso non regolato [546]. Il paziente riporta tipicamente un'erezione non completamente rigida e non associata a dolore, anche se possono verificarsi erezioni completamente rigide con la stimolazione sessuale.

3.4.2.3 – Valutazioni diagnostiche

3.4.2.3.1 – Anamnesi

Un'anamnesi dettagliata è mandataria in caso di priapismo non ischemico e segue gli stessi principi descritti in Tabella 12. Il priapismo non ischemico deve essere sospettato quando non c'è dolore e le erezioni non sono completamente rigide (Tabella 13). Può essere associato ad erezioni complete dopo stimolazione sessuale e quando c'è una storia di trauma in corso di rapporto sessuale o trauma contusivo del pene. L'inizio del priapismo post-traumatico non ischemico negli adulti e nei bambini può essere ritardato di ore o settimane dalla lesione iniziale. L'attività sessuale solitamente non è compromessa.

3.4.2.3.2 – Esame obiettivo

Nel priapismo non ischemico i corpi cavernosi sono tumescenti ma non completamente rigidi (Tabella 13). L'esame addominale, penieno e perineale può rivelare l'evidenza di un trauma.

3.4.2.3.3 – Esami di laboratorio

L'aspirazione di sangue dai corpi cavernosi mostra sangue arterioso rosso vivo nel priapismo non ischemico, mentre il sangue è scuro nel priapismo ischemico (Tabella 13) (LE:2b). L'emogasanalisi è essenziale per distinguere il priapismo non ischemico da quello ischemico (Tabella 14)

3.4.2.3.4 – Diagnostica per immagini

L'ecocolordoppler del pene e del perineo è raccomandato dal momento che permette di differenziare il priapismo non ischemico dal priapismo ischemico in alternativa o in aggiunta all'emogasanalisi del sangue cavernoso [562,564] (LE: 2b). È raccomandato lo studio ecografico dell'asta peniena e del perineo. Nel priapismo non ischemico l'ecocolordoppler mostrerà un flusso turbolento a livello della fistola che aiuta a localizzare il sito del trauma. Nei pazienti con priapismo non ischemico si registra una velocità del sangue normale o alta a livello delle arterie cavernose.

L'arteriografia selettiva dell'arteria pudenda può rivelare un caratteristico spandimento di mezzo di contrasto al sito della lesione dell'arteria cavernosa [633,634]. Tuttavia, a causa della sua invasività, dovrebbe essere riservato alla gestione del priapismo non ischemico quando viene presa in considerazione l'embolizzazione [546,560] (LE: 3).

Il ruolo della risonanza magnetica nucleare nella valutazione diagnostica del priapismo è controverso. Nel priapismo non ischemico, il suo ruolo è limitato poiché i vasi di piccole dimensioni del pene e le fistole artero-venose non possono essere facilmente visualizzati [635].

3.4.2.3.5 – Raccomandazioni

Si applicano le stesse raccomandazioni descritte nella sezione a pagina 187.

3.4.2.4 – Terapia

La gestione del priapismo non ischemico non è un'emergenza perché il corpo cavernoso non contiene sangue ischemico. Può essere quindi preso in considerazione un tipo di trattamento definitivo che dovrebbe essere discusso con il paziente in modo che capisca i rischi e le complicanze del trattamento [546,560] (LE: 3).

3.4.2.4.1 – Terapia conservativa

La gestione conservativa può includere l'applicazione di ghiaccio al perineo o la compressione perineale a livello del sito di trauma [564,620,636,637]. È un'opzione in tutti i casi, in particolare nei bambini [638] (LE: 3). La fistola si chiude spontaneamente solo occasionalmente. Anche nei casi in cui la fistola rimanga pervia, la risposta ad uno stimolo sessuale consente ancora il rapporto sessuale. La terapia di deprivazione androgenica (iniezioni di leuprolide, bicalutamide e ketoconazolo) è stata riportata occasionalmente per consentire la chiusura della fistola riducendo le erezioni spontanee e quelle correlate al sonno [639]. Tuttavia, deve essere considerata l'insorgenza di disfunzione sessuale secondaria a questi trattamenti. Raramente i pazienti possono sviluppare disfunzione erettile o flaccidità distale in corso di terapia conservativa. In questi casi va presa in considerazione l'embolizzazione selettiva precoce [640].

L'aspirazione del sangue dai corpi cavernosi non è utile per il trattamento del priapismo arterioso e l'uso di antagonisti α-adrenergici non è raccomandato a causa di potenziali effetti avversi gravi a livello sistemico.

3.4.2.4.2 – Embolizzazione arteriosa selettiva

L'embolizzazione arteriosa selettiva può essere eseguita utilizzando un coagulo autologo [641-643], una schiuma di gel o una spugna [642,644], o più sostanze permanenti, come spirali [642,644-646] o colla acrilica [647] (LE: 3). Sono state riportate percentuali di successo fino all'89% [648] tuttavia in studi relativamente piccoli e non randomizzati. Non ci sono dati affidabili per dimostrare l'efficacia selettiva delle diverse sostanze. Almeno teoricamente, l'uso di un coagulo autologo ha alcuni vantaggi. Esso sigilla temporaneamente la fistola e quando il coagulo viene lisato il danno arterioso si è di solito risolto e il flusso sanguigno del pene può tornare alla normalità. L'uso di un dispositivo permanente, come una spirale, bloccherebbe permanentemente l'arteria e potrebbe determinare effetti negativi sulla funzione sessuale spontanea. Altre possibili complicanze includono: la gangrena del pene, l'ischemia glutea, la cavernosite, l'ascesso perineale [546,649].

Dopo l'embolizzazione percutanea è necessario un follow-up di una o due settimane. La valutazione mediante esame clinico ed ecocolordoppler permette di verificare se l'embolizzazione ha avuto successo [563]. In casi dubbi è necessario ripetere l'arteriografia. Sono stati riportati tassi di recidiva del 7-27% dopo un singolo trattamento con embolizzazione [642,643,650] (LE: 3). In pochi casi è necessario ripetere l'embolizzazione. La funzione sessuale può peggiorare dopo l'embolizzazione anche se vi è un completo ripristino della potenza in circa l'80% degli uomini [650,651] (LE: 3).

L'embolizzazione nei bambini, sebbene efficace, è tecnicamente impegnativa e necessita di essere effettuata in un reparto di radiologia interventistica pediatrico [573,652].

3.4.2.4.3 – Terapia chirurgica

È possibile la legatura selettiva della fistola mediante accesso chirurgico attraverso i corpi cavernosi e sotto guida ecocolordoppler [4,561,653]. La terapia chirurgia è tecnicamente impegnativa e può comportare rischi significativi, principalmente disfunzione erettile, a causa della legatura accidentale dell'arteria cavernosa al posto della fistola. Viene eseguito raramente e deve essere preso in considerazione solo quando sussistono

controindicazioni per l'embolizzazione selettiva, la mancata disponibilità della tecnica o il fallimento dell'embolizzazione (LE: 4).

3.4.2.4.4 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	Livello di evidenza
Dal momento che il priapismo non ischemico non costituisce un'emergenza, è indicato eseguire il trattamento definitivo a discrezione del medico curante e programmare il trattamento dopo un breve periodo di gestione conservativa	2b
La gestione conservativa mediante l'applicazione di ghiaccio a livello del perineo o mediante la compressione perineale può essere efficace, soprattutto nei bambini. L'impiego della deprivazione androgenica può facilitare la chiusura della fistola riducendo le erezioni spontanee e quelle notturne.	3
L'embolizzazione arteriosa, mediante utilizzo di sostanze temporanee o permanenti, ha un elevato tasso di successo. Non possono essere effettuare raccomandazioni definitive in merito alla migliore sostanza da adottare per l'embolizzazione in termini di preservazione della funzione sessuale.	3
Ripetere la procedura in caso di priapismo non ischemico recidivo dopo embolizzazione arteriosa selettiva	2b
Riservare l'impiego della legatura chirurgica selettiva della fistola come ultima opzione in caso di fallimento della procedura di embolizzazione	3

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Dal momento che il priapismo non ischemico non costituisce un' emergenza, eseguire il trattamento definitivo a discrezione del medico curante	Debole
Trattare in modo conservativo mediante l'applicazione di ghiaccio a livello perineale o mediante compressione perineale come primo approccio, soprattutto nei bambini. Utilizzare la terapia di deprivazione androgenica solo negli adulti.	Debole
Eseguire l'embolizzazione arteriosa selettiva utilizzando sostanze temporanee o permanenti	Forte
Ripetere la procedura in caso di priapismo non ischemico recidivo dopo embolizzazione arteriosa selettiva	Debole
Riservare l'impiego della legatura chirurgica selettiva della fistola come ultima opzione in caso di fallimento della procedura di embolizzazione.	Debole

3.4.2.5 – Follow-up

Il follow-up dopo un trattamento efficace del priapismo non ischemico dovrebbe includere la valutazione della funzione erettile e un esame clinico per identificare i segni di recidiva specialmente dopo procedure di embolizzazione.

3.4.3 – PRIAPISMO INTERMITTENTE O RICORRENTE

3.4.3.1 – Epidemiologia/eziologia/fisiopatologia

Attualmente mancano studi epidemiologici robusti sul priapismo ricorrente [8,654]. Tuttavia, episodi ricorrenti di priapismo sono comuni negli uomini con anemia falciforme (42-64%) [655,656] mentre negli adolescenti e nei giovani l'incidenza del priapismo è del 35%, di cui il 72% è rappresentato da forme di priapismo ricorrente [8].

L'eziologia del priapismo ricorrente è simile a quella del priapismo ischemico. Sebbene l'anemia falciforme rappresenti la causa più comune, sono stati segnalati casi idiopatici e casi dovuti a un disturbo neurologico. Inoltre, gli uomini che hanno sofferto di un evento di priapismo ischemico acuto, specialmente priapismi di durata superiore alle 4 ore, sono a rischio di sviluppare il priapismo ricorrente [617].

Recentemente, diversi studi hanno proposto meccanismi alternativi tra cui anomalie del processo di infiammazione, anomalie dei processi di adesione cellulare, anomalie del metabolismo dell'ossido nitrico, anomalie della reattività vascolare e della coagulazione [546,556,585,657,658].

3.4.3.1.1 – Sintesi delle evidenze

Sintesi delle evidenze	Livello di Evidenza
Il priapismo intermittente è simile al priapismo ischemico dal momento che è caratterizzato da bassi flussi e, se non trattato, pu determinare un danno penieno significativo. L'anemia a cellule falciforme è la causa più frequente tuttavia esistono anche casi idiopatici e rari casi secondari a disordini neurologici.	3

3.4.3.2 – Classificazione

Il priapismo ricorrente, definito anche priapismo intermittente o balbuzie, è una condizione distinta caratterizzata da episodi ripetuti e dolorosi di erezioni prolungate. Le erezioni sono autolimitate con periodi di detumescenza intermedi [585,657]. Gli episodi di priapismo ricorrente sono analoghi a episodi ripetuti di priapismo ischemico. La durata degli episodi di erezione è generalmente più breve rispetto al priapismo ischemico [4]. La frequenza e/o la durata di questi episodi è variabile e un singolo episodio può dar luogo a un episodio di priapismo ischemico prolungato.

3.4.3.3 – Valutazione diagnostica

3.4.3.3.1 – Anamnesi

Un'anamnesi completa è obbligatoria e segue gli stessi principi descritti nella Tabella 12. È presente una storia di episodi ricorrenti di erezioni prolungate. L'insorgenza degli episodi di priapismo di solito si verifica durante il sonno e la detumescenza non si verifica al risveglio. Questi episodi possono essere dolorosi e ciò può rappresentare la motivazione per cui il paziente richiede l'aiuto di un medico.

3.4.3.3.2 – Esame obiettivo

Le erezioni sono dolorose e il pene è rigido come nel priapismo ischemico, ma la durata degli eventi è solitamente più breve. Nell'intervallo tra le erezioni il pene è solitamente normale sebbene in alcuni casi si possano riscontare segni di fibrosi. Raramente, il pene può ingrandirsi, una condizione nota come "megalophallus".

3.4.3.3.3 – Esami di laboratorio

I test di laboratorio seguono gli stessi principi descritti per il priapismo a basso ed alto flusso. Essi sono raccomandati al fine di identificare le possibili cause e dovrebbero essere effettuati sulla base dei dati mersi dall'anamnesi, dai risultati clinici e dalle indagini di laboratorio di prima linea.

3.4.3.3.4 – Diagnostica per immagini

Non sono descritti reperti specifici relativi al priapismo ricorrente. L'ecoolordoppler del pene e del perineo e la risonanza magnetica nucleare sono raccomandati e permettono di distinguere le forme di priapismo ad alto flusso da quelle a basso flusso.

3.4.3.3.5 – Raccomandazioni

Si applicano le stesse raccomandazioni descritte nella sezione a pagina 187. Il priapismo ricorrente è un tipo di priapismo ischemico.

3.4.3.4 – Terapia

L'obiettivo principale nella gestione dei pazienti con priapismo ricorrente è la prevenzione degli episodi futuri e la limitazione delle possibilità di sviluppare un prolungato priapismo ischemico che è refrattario alle opzioni di trattamento convenzionali. Nella maggior parte dei casi il priapismo ricorrente può essere gestito mediante trattamento farmacologico. La gestione di ciascun episodio acuto è simile a quella del priapismo ischemico; aspirazione/irrigazione in combinazione con iniezioni intracavernose di agonisti α-adrenergici. Sfortunatamente, l'efficacia e la sicurezza delle varie modalità di trattamento riportate nella letteratura medica sono scarsamente caratterizzate. In particolare, la maggior parte dei dati proviene da piccole serie di casi e mancano studi controllati di elevata qualità sull'efficacia e la sicurezza di questi trattamenti [555, 585, 657].

3.4.3.4.1 – Agonisti alfa-adrenergici

Gli studi sugli agonisti α-adrenergici orali assunti quotidianamente hanno suggerito alcuni benefici in termini di prevenzione [659]. Gli effetti collaterali includono tachicardia e palpitazioni. La pseudoefedrina, ampiamente utilizzata come decongestionante orale, può anche essere utilizzata come opzione di trattamento di prima linea [582]. Tuttavia, il suo effetto sulla muscolatura liscia dei corpi cavernosi non è completamente compreso. L'etilefrina è stata utilizzata con successo per prevenire il priapismo ricorrente causato dell'anemia falciforme. Viene assunto per via orale a dosi di 50-100 mg al giorno, con tassi di risposta fino al 72% [11, 660, 661]. Uno studio clinico randomizzato controllato con placebo volto a confrontare la profilassi medica con etilefrina ed efedrina non ha evidenziato differenze in termini di efficacia tra i due farmaci.

3.4.3.4.2 – Manipolazioni ormonali dei livelli di testosterone circolanti

Lo scopo della manipolazione ormonale è di abbassare i livelli circolanti di testosterone per sopprimere l'azione degli androgeni sull'erezione [555, 585, 662]. Questo effetto può essere ottenuto attraverso l'uso di agonisti o antagonisti del GnRH, antiandrogeni o estrogeni [663] (LE: 4). Potenziali effetti collaterali includono: vampate di calore, ginecomastia, compromissione della funzione erettile, perdita di libido, astenia. Tutti gli approcci hanno un profilo di efficacia simile (LE: 4) mentre la potenziale tossicità cardiovascolare degli estrogeni limita il loro uso clinico. Approcci endocrini alternativi che sono stati utilizzati con un certo successo includono inibitori della 5-α-riduttasi [664] (LE: 3) e ketoconazolo, un agente antifungino che riduce la produzione di androgeni surrenalici e testicolari [662, 665] (LE: 4). Tra gli agenti ormonali suggeriti per prevenire gli episodi di priapismo ricorrente, gli agonisti del GnRH e gli anti-androgeni sembrano essere i più efficaci e sicuri. Essi sono raccomandati come trattamento primario del priapismo ricorrente in uomini adulti (LE: 4). La durata del trattamento ormonale necessaria al fine di ottenere un'efficace soppressione degli episodi di priapismo ricorrente non è nota. Non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia, la dose e la durata del trattamento. Inoltre, gli agenti ormonali hanno un effetto contraccettivo e interferiscono con la normale maturazione sessuale e la sperma-

togenesi. Si raccomanda cautela quando si prescrivono trattamenti ormonali a ragazzi, adolescenti o uomini in fase pre-puberale interessati al concepimento. Livelli di testosteronemia nel range della castrazione hanno un effetto contraccettivo, interferiscono con la crescita, ed influenzano significativamente la funzione sessuale.

3.4.3.4.3 – Digossina

La digossina (un glicoside cardiaco e un inotropo positivo) viene utilizzata per il trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. La digossina regola il tono della muscolatura liscia attraverso una serie di diversi percorsi che portano alla detumescenza del pene [555, 585, 666]. L'uso di dosi di mantenimento di digossina (0,25-0,5 mg al giorno) nel priapismo ricorrente idiopatico ha dimostrato di ridurre il numero di visite ospedaliere e di migliorare la qualità della vita [585]. Un piccolo studio clinico, in doppio cieco, controllato con placebo, che utilizzava digossina, ha prodotto una diminuzione del desiderio e dell'eccitazione sessuale con una concomitante riduzione della rigidità del pene, indipendentemente da eventuali cambiamenti significativi nei livelli plasmatici di testosterone, estrogeni e ormone luteinizzante [666] (LE: 2b). Gli effetti collaterali possono includere una diminuzione della libido, anoressia, nausea, vomito, confusione, visione offuscata, cefalea, ginecomastia, eruzione cutanea e aritmia.

3.4.3.4.4 – Terbutalina

La terbutalina è un β-agonista che provoca vasodilatazione, con conseguente rilassamento della muscolatura liscia a livello vascolare [555, 585] ed è stato usato per prevenire il priapismo ricorrente con tassi di detumescenza del 36% nei pazienti con priapismo indotto da alprostadil [582] (LE: 3). L'unico studio randomizzato, controllato con placebo (n = 68) in pazienti con priapismo farmacologicamente indotto, ha mostrato una detumescenza nel 42% nel gruppo trattato con terbutalina rispetto al solo 15% nel gruppo trattato con placebo [583] (LE: 1b).Gli effetti collaterali includono nervosismo, tremori, sonnolenza, palpitazioni, cefalea, vertigini, vampate di calore, nausea e debolezza.

3.4.3.4.5 – Gabapentin

Il gabapentin ha proprietà anticonvulsivanti, analgesiche, ed ansiolitiche. Esso è comunemente prescritto come analgesico ed antiepilettico. Il meccanismo d'azione proposto è quello di inibire i canali del calcio voltaggio-dipendenti, con attenuazione della trasmissione sinaptica [662] e di ridurre i livelli di testosterone e di FSH [667]. Viene somministrato alla dose di 400 mg, quattro volte al giorno, fino a 2.400 mg al giorno, fino a completa detumescenza del pene, con successiva somministrazione di mantenimento al dosaggio di 300 mg al giorno [668] (LE: 4). Gli effetti collaterali includono anorgasmia e compromissione della funzione erettile.

3.4.3.4.6 – Baclofen

Il baclofen è un derivato dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) che agisce come agente miorilassante ed antispastico muscolare. Può inibire l'erezione e l'eiaculazione attraverso l'attività del GABA e previene erezioni riflessogene ricorrenti o erezioni prolungate da malattie neurologiche [555]. Il baclofen orale ha poca efficacia e non è solitamente usato nel priapismo ricorrente. La somministrazione intratecale di baclofen è più efficace [585, 669-671], (LE: 4). Gli effetti collaterali includono sonnolenza, confusione, vertigini, debolezza, affaticamento, cefalea, ipotensione e nausea.

3.4.3.4.7 – Idrossiurea

L'idrossiurea blocca la sintesi dell'acido desossiribonucleico (DNA) inibendo la ribonucleotide reduttasi, che ha l'effetto di arrestare le cellule nella fase S [662, 672]. È un trattamento consolidato per migliorare l'anemia falciforme e migliorare l'aspettativa di vita del paziente [584, 673]. Nei pazienti con priapismo ricorrente ci sono prove limitate per supportarne un ruolo in termini di profilassi (LE: 3), [662, 672, 674]. Gli effetti collaterali includono oligozoospermia e ulcere alle gambe.

3.4.3.4.8 – Inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5

Basse dosi di PDE5i hanno un effetto paradosso nell'alleviare e prevenire il priapismo intermittente, principalmente in pazienti affetti da forme idiopatiche o associate ad anemia falciforme [555, 585, 675-679] (LE: 3). È importante ricordare che la terapia deve essere iniziata quando il pene si trova nel suo stato flaccido e non durante un episodio acuto. C'è un ritardo di una settimana prima che il trattamento sia efficace. Non sono riportati peggioramenti della funzione sessuale maschile (LE: 3). L'uso dei PDE5i nel priapismo intermittente è probabilmente mediato da un aumento della concentrazione di cGMP nella muscolatura liscia nel contesto di uno stato disfunzionale del metabolismo dell'Ossido Nitrico. Tale anomalia può verificarsi nel priapismo e può comportare alterazioni nella via metabolica dell'Ossido Nitrico con down-regulation della PDE cavernosa e blocco della degradazione del cGMP nei [555, 585, 675, 678].

3.4.3.4.9 – Iniezioni intracavernose

Alcuni pazienti con priapismo intermittente che sono stati avviati a trattamenti sistemici per prevenire la recidiva di erezioni indesiderate potrebbero non avere benefici terapeutici immediati e potrebbero richiedere temporaneamente autoiniezioni intracavernose domiciliari con agenti simpaticomimetici [555, 585]. I farmaci più comunemente usati sono la fenilefrina e l'etilefrina (come descritto nel trattamento del priapismo ischemico) [4, 546, 654, 661] (LE: 3). Gli effetti collaterali includono ipertensione, ischemia coronarica e aritmie cardiache. L'attivatore del plasminogeno tissutale (TPA) è una serin-proteasi secreta che converte il pro-enzima plasminogeno in plasmina, che agisce come un enzima fibrinolitico. Dati clinici limitati hanno suggerito che una singola iniezione intracavernosa di TPA può trattare con successo pazienti con priapismo ricorrente [662, 680] (LE: 3). L'effetto collaterale più comunemente osservato è un sanguinamento lieve.

3.4.3.4.10 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze	Livello di Evidenza
L'obiettivo principale nella gestione dei pazienti affetti da priapismo intermittente è la prevenzione degli episodi futuri che può essere ottenuta in genere mediante approccio farmacologico	2b
PDE5Is hanno un effetto paradosso nell'alleviare e prevenire gli episodi di priapismo intermittente, soprattutto nei pazienti con forme di priapismo idiopatico o secondario ad anemia a cellule falciformi	3
Le evidenze relative ad altri farmaci (digossina, agonisti alfa-adrenergici, baclofen, gabapentin, terbutalina) sono molto limitate	3

Raccomandazioni	Forza delle Raccomandazioni
Gestire ciascun episodio acuto in modo simile agli episodi di priapismo ischemico.	Forte
Utilizzare terapie ormonali (soprattutto agonisti o antagonisti del recettore delle gonadotropine) e/o antiandrogeni per la prevenzione di episodi futuri nei pazienti con frequenti recidive. Non utilizzare questi farmaci prima del raggiungimento della maturità sessuale.	Debole
Iniziare il trattamento con PDE5Is solo quando il pene è in uno stato di flaccidità	Debole

Usare la digossina, gli agonisti alfa-adrenergici, il baclofen, il gabapentin o la terbutalina solo in pazienti con recidive molto frequenti e incontrollate	Debole
Usare l'auto-somministrazione intracavernosa di farmaci simpaticomimetici per il trattamento degli episodi acuti in modo provvisorio finché il priapismo ischemico non è stato alleviato	Debole

3.4.3.5 – Follow-up

Il follow-up dei pazienti affetti da priapismo intermittente include: anamnesi ed esame clinico per valutare l'efficacia dei trattamenti nel prevenire o alleviare gli le erezioni nonché valutazione della funzione erettile e della fibrosi peniena.

REFERENZE

1. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7:445-75.

2. NIH CDPoI. NIH Consensus Conference. Impotence. . JAMA. 1993;270:83-90.

3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. The Journal of urology. 1994;151:54-61.

4. Fisher WA, Eardley I, McCabe M, Sand M. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED. J Sex Med. 2009;6:2746-60.

5. Salonia A, Castagna G, Sacca A, Ferrari M, Capitanio U, Castiglione F, et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain. J Sex Med. 2012;9:2708-15.

6. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1378-85.

7. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Eur Urol. 2014;65:968-78.

8. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Archives of internal medicine. 2011;171:1797-803.

9. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res. 2000;12:305-11.

10. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. The Journal of urology. 2000;163:460-3.

11. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. Int J Impot Res. 2005;17:58-62.

12. Capogrosso P, Colicchia M, Ventimiglia E, Castagna G, Clementi MC, Suardi N, et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man--worrisome picture from the everyday clinical practice. J Sex Med. 2013;10:1833-41.

13. Besiroglu H, A. O, E. O. - The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. The journal of sexual medicine 12 (6) (pp 1309 1318), 2015 Date of Publication: 01 Jun 2015. 2015.

14. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med. 2010;7:1627-56.

15. Jackson G, Montorsi P, Adams MA, Anis T, El-Sakka A, Miner M, et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. J Sex Med. 2010;7:1608-26.

16. Binmoammar TA, S. H, S. A, S. R, A. M. - The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. JRSM Open 7(3):2054270415622602, 2016 Mar. 2016.

17. Glina FPA, de Freitas Barboza JW, Nunes VM, Glina S, Bernardo WM. What Is the Impact of Bariatric Surgery on Erectile Function? A Systematic Review and Meta-Analysis. Sexual medicine reviews. 2017;5:393-402.

18. Taken K, Ekin S, Arisoy A, Gunes M, Donmez MI. Erectile dysfunction is a marker for obstructive sleep apnea. The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male. 2016;19:102-5.

19. Lahoz C, Mostaza JM, Salinero-Fort MA, Garcia-Iglesias F, Gonzalez-Alegre T, Estirado E, et al. Peripheral Atherosclerosis in Patients With Erectile Dysfunction: A Population-Based Study. J Sex Med. 2016;13:63-9.

20. Zhang Z, Xu Z, Dai Y, Chen Y. Elevated serum homocysteine level as an independent risk factor for erectile dysfunction: a prospective pilot case-control study. Andrologia. 2017;49.

21. Farag YM, Guallar E, Zhao D, Kalyani RR, Blaha MJ, Feldman DI, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with greater prevalence of erectile dysfunction: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2004. Atherosclerosis. 2016;252:61-7.

22. Caretta N, de Kreutzenberg SV, Valente U, Guarneri G, Ferlin A, Avogaro A, et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. Endocrine. 2016;53:831-8.

23. Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. J Sex Med. 2013;10:115-9.

24. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J. 2013;34:2034-46.

25. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. Int J Clin Pract. 2013;67:32-45.

26. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol. 2003;44:637-49.

27. Zhang Y, Zheng T, Tu X, Chen X, Wang Z, Chen S, et al. Erectile Dysfunction in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: Outcomes from a Multi-Center Study and Risk Factor Analysis in a Single Center. PloS one. 2016;11:e0153054.

28. Li Z, Chen P, Wang J, Mao Q, Xiang H, Wang X, et al. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis. Medicine. 2016;95:e3862.

29. Molina Leyva A, J. JMJ, R. NS, C. RCJ. - Sexual dysfunction in psoriasis: a systematic review. [Review]. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology 29(4):649 55, 2015 Apr. 2015.

30. Ji S, Zang Z, Ma H, Gu M, Han Y, Wang L, et al. Erectile dysfunction in patients with plaque psoriasis: the relation of depression and cardiovascular factors. Int J Impot Res. 2016;28:96-100.

31. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Erectile Dysfunction in Male Adults With Atopic Dermatitis and Psoriasis. J Sex Med. 2017;14:380-6.

32. Hsu CY, Lin CL, Kao CH. Gout is associated with organic and psychogenic erectile dysfunction. European journal of internal medicine. 2015;26:691-5.

33. Chen YF, Lin HH, Lu CC, Hung CT, Lee MH, Hsu CY, et al. Gout and a Subsequent Increased Risk of Erectile Dysfunction in Men Aged 64 and Under: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. The Journal of rheumatology. 2015;42:1898-905.

34. Fan D, Liu L, Ding N, Liu S, Hu Y, Cai G, et al. Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. The Journal of rheumatology. 2015;42:252-7.

35. Duman DG, Bicakci E, Celikel CA, Akbal C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Erectile Dysfunction: A Prospective Pilot Study. J Sex Med. 2016;13:383-8.

36. Liu LH, Li EM, Zhong SL, Li YQ, Yang ZY, Kang R, et al. Chronic periodontitis and the risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res. 2017;29:43-8.

37. Law G, Nathoo NA, Reiner E, Berkowitz J, Warner SJ, Mikelberg FS. Correlation in Severity Between Glaucoma and Erectile Dysfunction. Journal of glaucoma. 2016;25:716-9.

38. Kao CC, Lin CL, Huang WY, Cha TL, Lin TY, Shen CH, et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Erectile Dysfunction: A Nationwide Population-Based Study. Inflammatory bowel diseases. 2016;22:1065-70.

39. Murray KS, J. B, K. Z, E. LC, B. TJ. - A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. BJU International 116 (2) (pp 190 195), 2015 Date of Publication: 01 Aug 2015. 2015.

40. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2016.

41. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. Eur Urol. 2012;62:273-86.

42. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. Eur Urol. 2012;62:261-72.

43. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med. 2008;358:1250-61.

44. Schauer I, E. K, A. M, S. M. - Have rates of erectile dysfunction improved within the past 17 years after radical prostatectomy? A systematic analysis of the control arms of prospective randomized trials on penile rehabilitation. Andrology 3 (4) (pp 661 665), 2015 Date of Publication: 01 Jul 2015. 2015.

45. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;62:418-30.

46. Stolzenburg JU, M. G, C. K, U. M, A. MM, J. PP, et al. - Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: An evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. BJU International 116 (2) (pp 241 251), 2015 Date of Publication: 01 Aug 2015. 2015.

47. Haglind E, Carlsson S, J. S, A. W, U. W, T. T, et al. - Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction after Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. European Urology 68 (2) (pp 216 225), 2015 Date of Publication: 01 Aug 2015. 2015.

48. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet (London, England). 2016;388:1057-66.

49. Isgoren A, al. e. Erectile function outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: is it superior to open retropubic or laparoscopic approach? . Sexual medicine reviews. 2014;2.

50. Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Sexual Rehabilitation After Treatment for Prostate Cancer-Part 1: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2017;14:285-96.

51. Khoder WY, Waidelich R, Seitz M, Becker AJ, Buchner A, Trittschler S, et al. Do we need the nerve sparing radical prostatectomy techniques (intrafascial vs. interfascial) in men with erectile dysfunction? Results of a single-centre study. World journal of urology. 2015;33:301-7.

52. Glickman L, Godoy G, Lepor H. Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. The Journal of urology. 2009;181:731-5.

53. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. J Sex Med. 2013;10 Suppl 1:53-64.

54. Stember DS, Mulhall JP. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy. 2012;11:87-96.

55. Morgia G, Castelli T, Privitera S, Al-Nakib C, Favilla V, Marchese F, et al. Association between long-term erectile dysfunction and biochemical recurrence after permanent seed I(125) implant brachytherapy for prostate cancer. A longitudinal study of a single-institution. The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male. 2016;19:15-9.

56. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. BJU Int. 2012;110:1228-42.

57. Williams SB, Lei Y, Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR, Yu HY, et al. Comparative effectiveness of cryotherapy vs brachytherapy for localised prostate cancer. BJU Int. 2012;110:E92-8.

58. Hatzichristou D, Kirana PS, Banner L, Althof SE, Lonnee-Hoffmann RA, Dennerstein L, et al. Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires. J Sex Med. 2016;13:1166-82.

59. The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. . Int J Impot Res. 1999;11:59-70; discussion -4.

60. Althof SE, Rosen RC, Perelman MA, Rubio-Aurioles E. Standard operating procedures for taking a sexual history. J Sex Med. 2013;10:26-35.

61. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1997;49:822-30.

62. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1999;11:319-26.

63. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the erection hardness score. J Sex Med. 2007;4:1626-34.

64. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. J Gen Intern Med. 1997;12:439-45.

65. Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2016;13:1787-804.

66. Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. Urology. 1995;45:498-502.

67. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. J Sex Med. 2013;10:108-10.

68. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2536-59.

69. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. Eur Urol. 2014;65:99-112.

70. O'Connor DB, Lee DM, Corona G, Forti G, Tajar A, O'Neill TW, et al. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:E1577-87.

71. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol. 2014;65:124-37.

72. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). J Sex Med. 2013;10:661-77.

73. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. Int J Impot Res. 1999;11 Suppl 1:S60-4.

74. Miner M, Esposito K, Guay A, Montorsi P, Goldstein I. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. J Sex Med. 2012;9:641-51; quiz 52.

75. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Garzaniti A, Pelissero G, et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. Endocrine. 2011;40:273-9.

76. Turek SJ, Hastings SM, Sun JK, King GL, Keenan HA. Sexual dysfunction as a marker of cardiovascular disease in males with 50 or more years of type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013;36:3222-6.

77. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Rokkas K, Aggelis A, et al. Prediction of cardiovascular events with aortic stiffness in patients with erectile dysfunction. Hypertension. 2014;64:672-8.

78. Omland T, Randby A, Hrubos-Strom H, Rosjo H, Einvik G. Relation of Erectile Dysfunction to Subclinical Myocardial Injury. The American journal of cardiology. 2016;118:1821-5.

79. Ozdabakoglu O, Gullulu S, Sag S, Senturk T, Kilicarslan H, Tutuncu A, et al. Evaluation of arterial stiffness and cardiac function in patients with vascular erectile dysfunction: acute effects of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil. Int J Impot Res. 2017;29:96-100.

80. Fang SC, C. RR, A. VJ, P. G, V. K. - Changes in erectile dysfunction over time in relation to Framingham cardiovascular risk in the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Journal of Sexual Medicine 12(1):100 8, 2015 Jan. 2015.

81. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc. 2012;87:766-78.

82. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. The American journal of cardiology. 2000;86:175-81.

83. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). The American journal of cardiology. 2005;96:313-21.

84. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. The Journal of urology. 1998;159:1921-6.

85. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. Eur Urol. 1999;36:60-7.

86. Sikka SC, Hellstrom WJ, Brock G, Morales AM. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. J Sex Med. 2013;10:120-9.

87. Pathak RA, Rawal B, Li Z, Broderick GA. Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease. The Journal of urology. 2016;196:1223-7.

88. Glina S, Ghanem H. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). J Sex Med. 2013;10:111-4.

89. Wang TD, Lee WJ, Yang SC, Lin PC, Tai HC, Liu SP, et al. Clinical and Imaging Outcomes up to 1 Year Following Balloon Angioplasty for Isolated Penile Artery Stenoses in Patients With Erectile Dysfunction: The PERFECT-2 Study. Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists. 2016;23:867-77.

90. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med. 2010;7:3572-88.

91. Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, Low WY, Meuleman EJ, Sadovsky R, et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. J Sex Med. 2010;7:337-48.

92. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2016;13:465-88.

93. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. Urol Clin North Am. 2004;31:259-73.

94. Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2017;14:297-315.

95. Montorsi F, Oelke M, Henneges C, Brock G, Salonia A, d'Anzeo G, et al. Exploratory Decision-Tree Modeling of Data from the Randomized REACTT Trial of Tadalafil Versus Placebo to Predict Recovery of Erectile Function After Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2016;70:529-37.

96. Montorsi F, McCullough A. Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data. J Sex Med. 2005;2:658-67.

97. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. The Journal of urology. 2004;171:771-4.

98. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Int J Impot Res. 2008;20:479-86.

99. Kim DJ, J. HD, M. HL, J. C, L. RI, F. LT, et al. - A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function. Andrology 4 (1) (pp 27 32), 2016 Date of Publication: 01 Jan 2016. 2016.

100. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. The Journal of urology. 2004;172:1036-41.

101. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. The Journal of urology. 2003;170:1278-83.

102. Nehra A, Grantmyre J, Nadel A, Thibonnier M, Brock G. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. The Journal of urology. 2005;173:2067-71.

103. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, Mulhall J, Moncada I, Patel HR, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). Eur Urol. 2014;65:587-96.

104. Moncada I, R. dBF, E. LG, J. RO, C. T, H. B, et al. - Effects of tadalafil once daily or on demand versus placebo on time to recovery of erectile function in patients after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. World Journal of Urology 33(7):1031 8, 2015 Jul. 2015.

105. Patel HR, D. I, N. S, B. C, D. C, R. A, et al. - Effects of tadalafil treatment after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: quality of life, psychosocial outcomes, and treatment satisfaction results from a randomized, placebo-controlled phase IV study. BMC Urology 15:31, 2015. 2015.

106. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol. 2008;54:924-31.

107. Mulhall JP, Burnett AL, Wang R, McVary KT, Moul JW, Bowden CH, et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. The Journal of urology. 2013;189:2229-36.

108. Corona G, G. R, A. B, A. JE, M. M. - The safety and efficacy of Avanafil, a new 2nd generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. Expert Opinion on Drug Safety. 2016;15(2):237-47.

109. Cui H, B. L, Z. S, J. F, Y. D, S. Z, et al. - Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. Andrologia 47(1):20 4, 2015 Feb. 2015.

110. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. The Journal of urology. 1997;158:1408-10.

111. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. BJU Int. 2007;100:1317-21.

112. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Lakin M, Nandipati KC, Montague DK, et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. Int J Impot Res. 2006;18:77-81.

113. Nason GJ, McNamara F, Twyford M, O'Kelly F, White S, Dunne E, et al. Efficacy of vacuum erectile devices (VEDs) after radical prostatectomy: the initial Irish experience of a dedicated VED clinic. Int J Impot Res. 2016;28:205-8.

114. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7:501-23.

115. Tal R, Jacks LM, Elkin E, Mulhall JP. Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEER-Medicare database. J Sex Med. 2011;8:1797-804.

116. Sridhar AN, Cathcart PJ, Yap T, Hines J, Nathan S, Briggs TP, et al. Recovery of Baseline Erectile Function in Men Following Radical Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: A Prospective Analysis Using Validated Measures. J Sex Med. 2016;13:435-43.

117. Haahr MK, H. JC, M. TN, C. AD, P. D, A. SJ, et al. - Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. EBioMedicine 5 (pp 204 210), 2016 Date of Publication: 01 Mar 2016. 2016.

118. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1508-16.

119. Lee JC, Benard F, Carrier S, Talwar V, Defoy I. Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population? BJU Int. 2011;107:956-60.

120. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. J Androl. 2009;30:1-9.

121. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. Eur Urol. 2009;55:121-30.

122. Khera M, Crawford D, Morales A, Salonia A, Morgentaler A. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. Eur Urol. 2014;65:115-23.

123. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2014;13:1327-51.

124. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. Ann Pharmacother. 2014;48:1138-44.

125. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med. 2010;363:109-22.

126. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60:1451-7.

127. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2560-75.

128. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, Sideras K, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc. 2007;82:29-39.

129. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA. 2013;310:1829-36.

130. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. J Sex Med. 2013;10:172-9.

131. Trost LW, Munarriz R, Wang R, Morey A, Levine L. External Mechanical Devices and Vascular Surgery for Erectile Dysfunction. J Sex Med. 2016;13:1579-617.

132. Cavallini G. Resolution of erectile dysfunction after an andrological visit in a selected population of patients affected by psychogenic erectile dysfunction. Asian journal of andrology. 2017;19:219-22.

133. Boddi V, Castellini G, Casale H, Rastrelli G, Boni L, Corona G, et al. An integrated approach with vardenafil orodispersible tablet and cognitive behavioral sex therapy for treatment of erectile dysfunction: a randomized controlled pilot study. Andrology. 2015;3:909-18.

134. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. Urol Clin North Am. 2001;28:269-78.

135. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000;342:1802-13.

136. Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol. 2013;63:902-12.

137. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med. 1998;338:1397-404.

138. Moncada I, Jara J, Subira D, Castano I, Hernandez C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. Eur Urol. 2004;46:357-60; discussion 60-1.

139. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. Int J Clin Pract. 2010;64:240-55.

140. Tsertsvadze A, Yazdi F, Fink HA, MacDonald R, Wilt TJ, Bella AJ, et al. Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. Urology. 2009;74:831-6 e8.

141. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. The Journal of urology. 2002;167:1197-203; discussion 204.

142. Goldstein I, Tseng LJ, Creanga D, Stecher V, Kaminetsky JC. Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. J Sex Med. 2016;13:852-9.

143. Curran M, Keating G. Tadalafil. Drugs. 2003;63:2203-12; discussion 13-4.

144. Ventimiglia E, Capogrosso P, Montorsi F, Salonia A. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:141-52.

145. Chen L, L. SSE, P. SM, G. KA, S. I, M. BL, et al. - Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: A trade-off network meta-analysis. European Urology 68 (4) (pp 674 680), 2015 Date of Publication: 01 Oct 2015. 2015.

146. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. Drugs. 2003;63:2673-703.

147. Gacci M, Andersson KE, Chapple C, Maggi M, Mirone V, Oelke M, et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol. 2016;70:124-33.

148. Roehrborn CG, Egan KB, Miner MM, Ni X, Wong DG, Rosen RC. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12 weeks of treatment. BJU Int. 2016;118:153-60.

149. Capogrosso P, Ventimiglia E, Boeri L, Serino A, Russo A, La Croce G, et al. Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting - looking beyond randomized clinical trials. Expert review of clinical pharmacology. 2017;10:339-44.

150. Chung E, Broc GB. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. Expert Opin Pharmacother. 2011;12:1341-8.

151. Sanford M. Vardenafil orodispersible tablet. Drugs. 2012;72:87-98.

152. Debruyne FM, Gittelman M, Sperling H, Borner M, Beneke M. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. J Sex Med. 2011;8:2912-23.

153. Gittelman M, McMahon CG, Rodriguez-Rivera JA, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. Int J Clin Pract. 2010;64:594-603.

154. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7:1497-507.

155. Wang R, Burnett AL, Heller WH, Omori K, Kotera J, Kikkawa K, et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. J Sex Med. 2012;9:2122-9.

156. Kyle JA, Brown DA, Hill JK. Avanafil for erectile dysfunction. Ann Pharmacother. 2013;47:1312-20.

157. Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, Hellstrom WJ, Bowden CH, Didonato K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. J Sex Med. 2012;9:1122-33.

158. Hellstrom WJ, Kaminetsky J, Belkoff LH, Goldstein I, Tursi JP, Uy J, et al. Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. The Journal of urology. 2015.

159. Wang H, Yuan J, Hu X, Tao K, Liu J, Hu D. The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2014;30:1565-71.

160. Burns PR, C. RR, M. D, K. BS, A. PM. - Treatment satisfaction of men and partners following switch from on-demand phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy to tadalafil 5mg once daily. Journal of Sexual Medicine 12(3):720 7, 2015 Mar. 2015.

161. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabe J, Burgess G, et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. Eur Urol. 2005;47:87-91.

162. Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. Urology. 2006;68:429-35.

163. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, Vernet D, Davila HH, Rajfer J, et al. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. Biol Reprod. 2007;76:915-23.

164. Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. BJU Int. 2008;101:203-10.

165. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Ambrosini S, Luconi M, Vannelli GB, et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. J Sex Med. 2006;3:419-31.

166. Porst H, Gacci M, Buttner H, Henneges C, Boess F. Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. Eur Urol. 2014;65:455-64.

167. Buvat J, Hatzichristou D, Boess FG, Buttner H, Gehchan N, Henneges C, et al. Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: the EDATE study. Int J Clin Pract. 2014;68:1087-99.

168. Brock G, Ni X, Oelke M, Mulhall J, Rosenberg M, Seftel A, et al. Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. J Sex Med. 2016;13:860-75.

169. Alberti L, Torlasco C, Lauretta L, Loffi M, Maranta F, Salonia A, et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. Andrology. 2013;1:177-91.

170. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, et al. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC medicine. 2014;12:185.

171. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. The American journal of cardiology. 2005;96:32m-6m.

172. Swearingen D, Nehra A, Morelos S, Peterson CA. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. Drugs Context. 2013;2013:212248.

173. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. American journal of hypertension. 2004;17:1135-42.

174. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. The Journal of urology. 2004;172:1935-40.

175. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, Guay AT, Hatzichristou D. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. Urology. 2002;60:28-38.

176. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2006;61:280-8.

177. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. Br J Clin Pharmacol. 2002;53 Suppl 1:5S-12S.

178. Rosen RC, Padma-Nathan H, Shabsigh R, Saikali K, Watkins V, Pullman W. Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. J Sex Med. 2004;1:193-200.

179. Montorsi F, Padma-Nathan H, Buvat J, Schwaibold H, Beneke M, Ulbrich E, et al. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Sex Med. 2004;1:168-78.

180. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M, Orazem J, Tseng LJ, Deriesthal H. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Urology. 2003;62:400-3.

181. Rajagopalan P, Mazzu A, Xia C, Dawkins R, Sundaresan P. Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. J Clin Pharmacol. 2003;43:260-7.

182. Gruenwald I, Shenfeld O, Chen J, Raviv G, Richter S, Cohen A, et al. Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. Eur Urol. 2006;50:134-40.

183. Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A, Bekos A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, et al. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. Eur Urol. 2005;47:518-22; discussion 22-3.

184. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, Tsimtsiou Z, Ioannidis E, Hatzichristou D. Treatment strategy for "non-responders" to tadalafil and vardenafil: a real-life study. Eur Urol. 2006;50:126-32; discussion 32-3.

185. Park NC, Kim TN, Park HJ. Treatment Strategy for Non-Responders to PDE5 Inhibitors. The world journal of men's health. 2013;31:31-5.

186. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med. 2013;10:130-71.

187. Marchal Escalona C, B. HI, M. CP, J. AT, A. Q, M. M, et al. - PDE5A Polymorphisms Influence on Sildenafil Treatment Success. Journal of Sexual Medicine 13 (7) (pp 1104 1110), 2016 Date of Publication: 01 Jul 2016. 2016.

188. Yuan JQ, C. M, Y. YZ, H. FX, Y. WS, L. TJ. - A meta-regression evaluating the effectiveness and prognostic factors of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. Asian Journal of Andrology 18 (1) (pp 60 65), 2016 Date of Publication: January 2016. 2016.

189. Corona G, Rastrelli G, Burri A, Serra E, Gianfrilli D, Mannucci E, et al. First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology. 2016;4:1002-9.

190. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. Eur Urol. 2006;50:940-7.

191. Spitzer M, Basaria S, Travison TG, Davda MN, DeRogatis L, Bhasin S. The effect of testosterone on mood and well-being in men with erectile dysfunction in a randomized, placebo-controlled trial. Andrology. 2013;1:475-82.

192. Spitzer M, Basaria S, Travison TG, Davda MN, Paley A, Cohen B, et al. Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. Ann Intern Med. 2012;157:681-91.

193. Mulhall J, Brock GB, Glina S, Baygani S, Donatucci CF, M M. Impact of Baseline Total Testosterone Level on Successful Treatment of Sexual Dysfunction in Men Taking Once-Daily Tadalafil 5 mg for Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: An Integrated Analysis of Three Randomized Controlled Trials. J Sex Med. 2016;13:843-51.

194. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, Mirone V, Chan ML, Loughney K, et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. BJU Int. 2007;100:122-9.

195. Cui H, Liu B, Song Z, Fang J, Deng Y, Zhang S, et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. Andrologia. 2014.

196. Park MG, K. YJ, Y. CD, W. KJ, M. OM, J. KJ, et al. - The efficacy of combination treatment with injectable testosterone undecanoate and daily tadalafil for erectile dysfunction with testosterone deficiency syndrome. Journal of Sexual Medicine 12 (4) (pp 966 974), 2015 Date of Publication: 01 Apr 2015. 2015.

197. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 2001;28:335-41, ix-x.

198. Yuan J, Hoang AN, Romero CA, Lin H, Dai Y, Wang R. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. Int J Impot Res. 2010;22:211-9.

199. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. The Journal of urology. 1993;149:290-4.

200. Pajovic B, Dimitrovski A, Fatic N, Malidzan M, Vukovic M. Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between patients with DM type I and DM type II. The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male. 2017;20:49-53.

201. Anaissie J, Hellstrom WJ. Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review. Research and reports in urology. 2016;8:123-31.

202. Rooney M, Pfister W, Mahoney M, Nelson M, Yeager J, Steidle C. Long-term, multicenter study of the safety and efficacy of topical alprostadil cream in male patients with erectile dysfunction. J Sex Med. 2009;6:520-34.

203. Padma-Nathan H, Yeager JL. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. Urology. 2006;68:386-91.

204. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. N Engl J Med. 1997;336:1-7.

205. Costa P, Potempa AJ. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. Drugs. 2012;72:2243-54.

206. Mulhall JP, Jahoda AE, Ahmed A, Parker M. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. Urology. 2001;58:262-6.

207. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. Urology. 2000;55:109-13.

208. Chung E, Cartmill R. - Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial. BJU international 115 (pp 46 49), 2015 Date of Publication: 01 Apr 2015. 2015.

209. Gruenwald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol. 2013;5:95-9.

210. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. J Sex Med. 2012;9:259-64.

211. Olsen AB, M. P, S. B, M. H, L. L. - Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Scandinavian Journal of Urology 49 (4) (pp 329 333), 2015 Date of Publication: 01 Aug 2015. 2015.

212. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. Eur Urol. 2010;58:243-8.

213. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Massarwa O, Vardi Y. Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. The Journal of urology. 2016;195:1550-5.

214. Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR, Ramasamy R. Effects of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med. 2017;14:27-35.

215. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee YC, Lue TF. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2016.

216. Bechara A, Casabe A, De Bonis W, Ciciclia PG. Twelve-Month Efficacy and Safety of Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction in Patients Who Do Not Respond to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. Sexual medicine. 2016;4:e225-e32.

217. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJ. Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. J Sex Med. 2017;14:106-12.

218. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. BJU Int. 2012;110:1787-91.

219. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7:524-40.

220. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, Tesar L, Schover LR. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. The Journal of urology. 1990;143:1138-41.

221. Moriel EZ, Rajfer J. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. The Journal of urology. 1993;149:1299-300.

222. Gupta R, Kirschen J, Barrow RC, 2nd, Eid JF. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. The Journal of urology. 1997;157:1681-6.

223. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, Sidi AA, Billups K, Pryor JL. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. Urology. 1997;49:932-5.

224. Vardi Y, Sprecher E, Gruenwald I. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. The Journal of urology. 2000;163:467-70.

225. Buvat J, Costa P, Morlier D, Lecocq B, Stegmann B, Albrecht D. Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. The Journal of urology. 1998;159:116-9.

226. Mulhall JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K, Salimpour P, et al. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. The Journal of urology. 1997;158:1752-8; discussion 8-9.

227. Bechara A, Casabe A, Cheliz G, Romano S, Rey H, Fredotovich N. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. The Journal of urology. 1997;157:2132-4.

228. McMahon CG, Samali R, H J. A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence The Journal of urology. 1999;162.

229. Dinsmore WW, Wyllie MG. Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. BJU Int. 2008;102:933-7.

230. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. The Journal of urology. 1999;162:1992-7; discussion 7-8.

231. Antonini G, M. BG, E. DB, R. G, P. V, F. DG, et al. - Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: Evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. International Journal of Impotence Research 28 (1) (pp 4 8), 2016 Date of Publication: 01 Jan 2016. 2016.

232. Martinez-Salamanca JI, Mueller A, Moncada I, Carballido J, Mulhall JP. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. J Sex Med. 2011;8:1880-9.

233. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 2011;38:217-25.

234. Casabe AR, Sarotto N, Gutierrez C, Bechara AJ. Satisfaction assessment with malleable prosthetic implant of Spectra (AMS) and Genesis (Coloplast) models. Int J Impot Res. 2016;28:228-33.

235. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, Choi HK, Hellstrom WJ, Krishnamurti S, et al. The penile implant for erectile dysfunction. J Sex Med. 2004;1:98-109.

236. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. Urol Clin North Am. 2001;28:355-61, x.

237. Bettocchi C, Palumbo F, Spilotros M, Lucarelli G, Palazzo S, Battaglia M, et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. J Sex Med. 2010;7:304-9.

238. Chung E, Van CT, Wilson I, Cartmill RA. Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. World journal of urology. 2013;31:591-5.

239. Falcone M, Rolle L, Ceruti C, Timpano M, Sedigh O, Preto M, et al. Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. Urology. 2013;82:373-6.

240. Henry GD, Brinkman MJ, Mead SF, Delk JR, 2nd, Cleves MA, Jennermann C, et al. A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. J Sex Med. 2012;9:1715-21.

241. Kim DS, Yang KM, Chung HJ, Choi HM, Choi YD, Choi HK. AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at long-term follow-up. J Sex Med. 2010;7:2602-7.

242. Lux M, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A, Levine LA. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. The Journal of urology. 2007;177:262-6.

243. Natali A, Olianas R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. J Sex Med. 2008;5:1503-12.

244. Otero JR, Cruz CR, Gomez BG, Geli JS, Polo JM, Castane ER, et al. Comparison of the patient and partner satisfaction with 700CX and Titan penile prostheses. Asian journal of andrology. 2017;19:321-5.

245. Lee D, Romero C, Alba F, Westney OL, Wang R. Simultaneous penile prosthesis and male sling/artificial urinary sphincter. Asian journal of andrology. 2013;15:10-5.

246. Lee D, Westney OL, Wang R. Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. Curr Urol Rep. 2011;12:461-9.

247. Segal RL, Cabrini MR, Harris ED, Mostwin JL, Bivalacqua TJ, Burnett AL. Combined inflatable penile prosthesis-artificial urinary sphincter implantation: no increased risk of adverse events compared to single or staged device implantation. The Journal of urology. 2013;190:2183-8.

248. Pisano F, M. F, A. A, M. O, F. S, F. P, et al. - The importance of psychosexual counselling in the re-establishment of organic and erotic functions after penile prosthesis implantation. International Journal of Impotence Research 27 (5) (pp 197 200), 2015 Date of Publication: 12 Sep 2015. 2015.

249. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. The Journal of urology. 2000;164:376-80.

250. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR, 2nd. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. The Journal of urology. 1999;162:715-8.

251. Mandava SH, Serefoglu EC, Freier MT, Wilson SK, Hellstrom WJ. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis. The Journal of urology. 2012;188:1855-60.

252. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. The Journal of urology. 2000;163:481-2.

253. Trost LW, McCaslin R, Linder B, Hellstrom WJ. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. Expert Rev Med Devices. 2013;10:353-66.

254. Carson CC, 3rd, Mulcahy JJ, Harsch MR. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. The Journal of urology. 2011;185:614-8.

255. Darouiche RO, Bella AJ, Boone TB, Brock G, Broderick GA, Burnett AL, et al. North American consensus document on infection of penile prostheses. Urology. 2013;82:937-42.

256. Serefoglu EC, Mandava SH, Gokce A, Chouhan JD, Wilson SK, Hellstrom WJ. Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. J Sex Med. 2012;9:2182-6.

257. Zargaroff S, Sharma V, Berhanu D, Pearl JA, Meeks JJ, Dupree JM, et al. National trends in the treatment of penile prosthesis infections by explantation alone vs. immediate salvage and reimplantation. J Sex Med. 2014;11:1078-85.

258. Christodoulidou M, Pearce I. Infection of Penile Prostheses in Patients with Diabetes Mellitus. Surgical infections. 2016;17:2-8.

259. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, et al. EAU guidelines on penile curvature. Eur Urol. 2012;62:543-52.

260. Henry GD, Donatucci CF, Conners W, Greenfield JM, Carson CC, Wilson SK, et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. J Sex Med. 2012;9:309-15.

261. Levine LA, Burnett AL. Standard operating procedures for Peyronie's disease. J Sex Med. 2013;10:230-44.

262. Gross MS, Phillips EA, Balen A, Eid JF, Yang C, Simon R, et al. The Malleable Implant Salvage Technique: Infection Outcomes after Mulcahy Salvage Procedure and Replacement of Infected Inflatable Penile Prosthesis with Malleable Prosthesis. The Journal of urology. 2016;195:694-7.

263. Pineda M, Burnett AL. Penile Prosthesis Infections-A Review of Risk Factors, Prevention, and Treatment. Sexual medicine reviews. 2016;4:389-98.

264. Habous M, Farag M, Williamson B, Laban O, Mahmoud S, Abdelwahab O, et al. Conservative Therapy is an Effective Option in Patients With Localized Infection After Penile Implant Surgery. J Sex Med. 2016;13:972-6.

265. Levine LA, Becher E, Bella A, Brant W, Kohler T, Martinez-Salamanca JI, et al. Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med. 2016;13:489-518.

266. Akakpo W, Pineda MA, Burnett AL. Critical Analysis of Satisfaction Assessment After Penile Prosthesis Surgery. Sexual medicine reviews. 2017;5:244-51.