



CONVEGNO MACROREGIONALE AME DAY



20/21
MAGGIO 2016

CONVEGNO MACRO REGIONALE
AME-NORD

Verona

Ipogonadismo e infertilità: clinica e terapia

*Dott. Andrea Delbarba
Endocrinologo - Andrologo
ASST Spedali Civili di Brescia*



Ministero della Salute

SCHEDA

**DATI DOCUMENTO TAVOLO CONSULTIVO IN MATERIA DI TUTELA E CONOSCENZA
DELLA FERTILITÀ E PREVENZIONE DELLE CAUSE DI INFERTILITÀ'**

Tavolo consultivo in materia di tutela e conoscenza della fertilità e prevenzione delle cause di infertilità

Agosto 2014

Definizione ed epidemiologia dell'infertilità

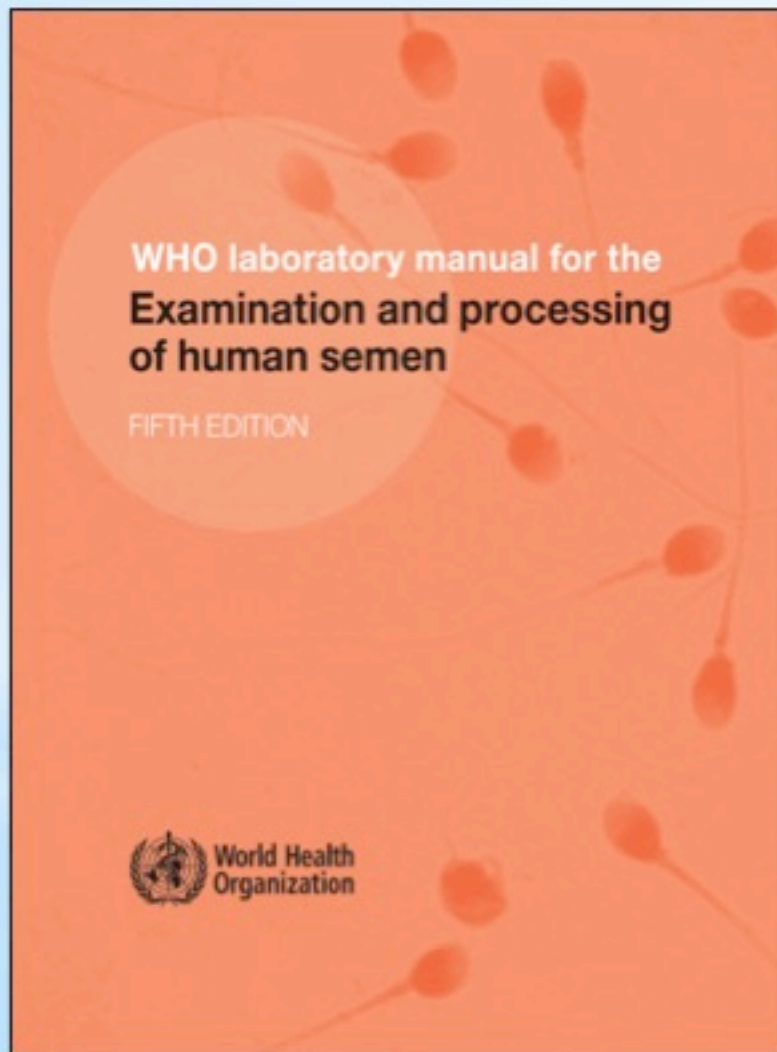
Secondo una prima definizione la sterilità, almeno nella donna, andrebbe distinta dall'infertilità, intesa come incapacità di condurre la gravidanza fino all'epoca di vitalità fetale. Nell'uomo, invece, essendo il concetto di aborto ovviamente estraneo alla patologia della riproduzione, i due termini vengono largamente utilizzati come sinonimi.

Secondo un'altra definizione una coppia è considerata infertile quando non è stata in grado di concepire e di procreare un bambino dopo un anno o più di rapporti sessuali non protetti, mentre è sterile la coppia nella quale uno o entrambi i coniugi sono affetti da una condizione fisica permanente che non rende possibile la procreazione. Secondo questa interpretazione il termine "sterilità" si riferisce, quindi, ad una condizione più grave e comunque assoluta di "infertilità" riguardante la coppia e non il singolo membro di essa.

Dati infertilità

- Su 10 coppie il 20% circa (1 su 5) ha difficoltà a procreare per vie naturali
- 20 anni fa la percentuale era circa la metà
- CIRCA IL 40% delle cause di infertilità riguardano prevalentemente la componente femminile, l'altro 40% riguarda la componente maschile ed un 20% invece è di natura mista.
- Negli ultimi 50 anni il numero di spermatozoi nel maschio si è ridotto della metà
- Negli ultimi 30 anni l'età media al concepimento in ambo i sessi è aumentata di quasi 10 anni, sia per l'uomo che per la donna

Parametri liquido seminale



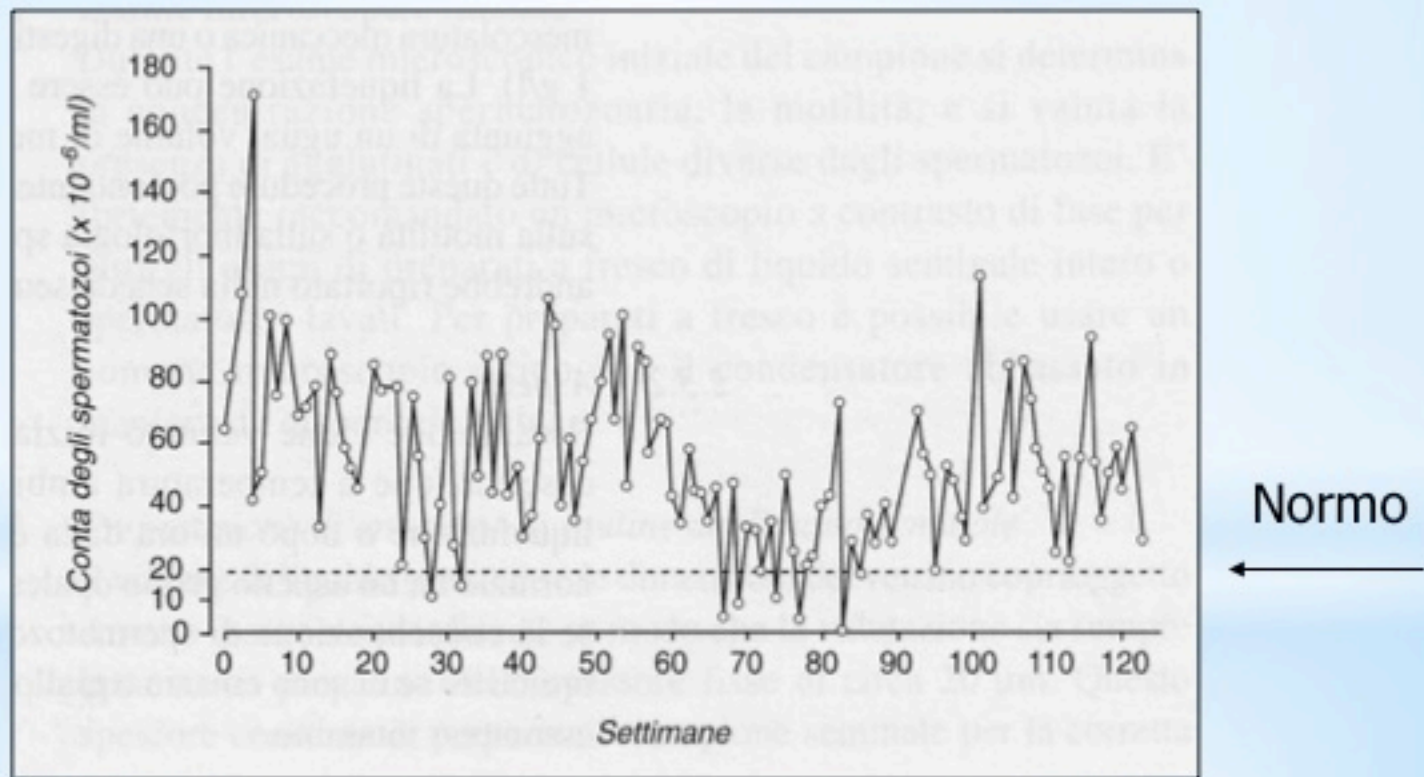
Limite minimo di riferimento WHO 2010

Volume	1.5 (1.4-1.7) mL
Concentrazione	15 (12-16) x 10 ⁶ /mL
Numero totale di spermatozoi	39 (33-46) x 10 ⁶ / eiac
Motilità progressiva	32 (31-34) %
Morfologia (forme normali)	4 (3.0-4.0) %
Vitalità	58 (55-63) %

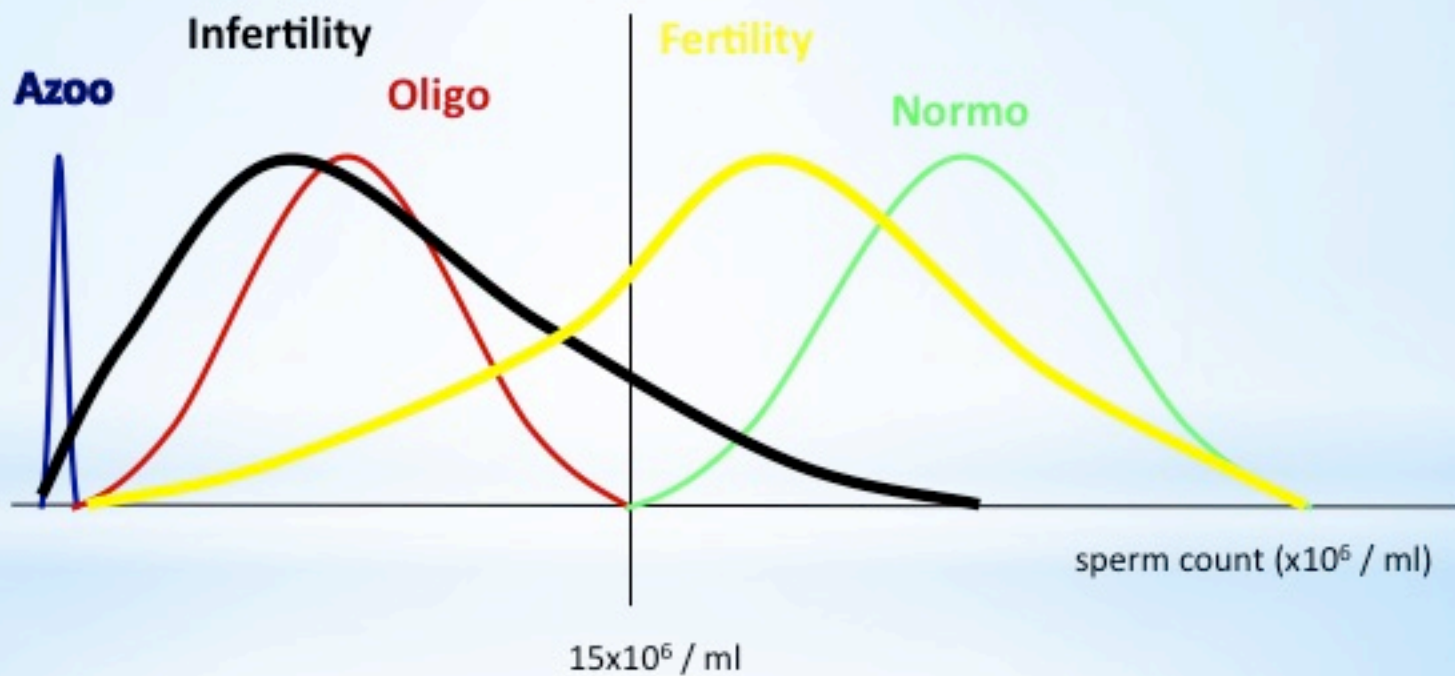
NB: Valori corrispondenti al 5 per centile rispetto alla distribuzione Gaussiana

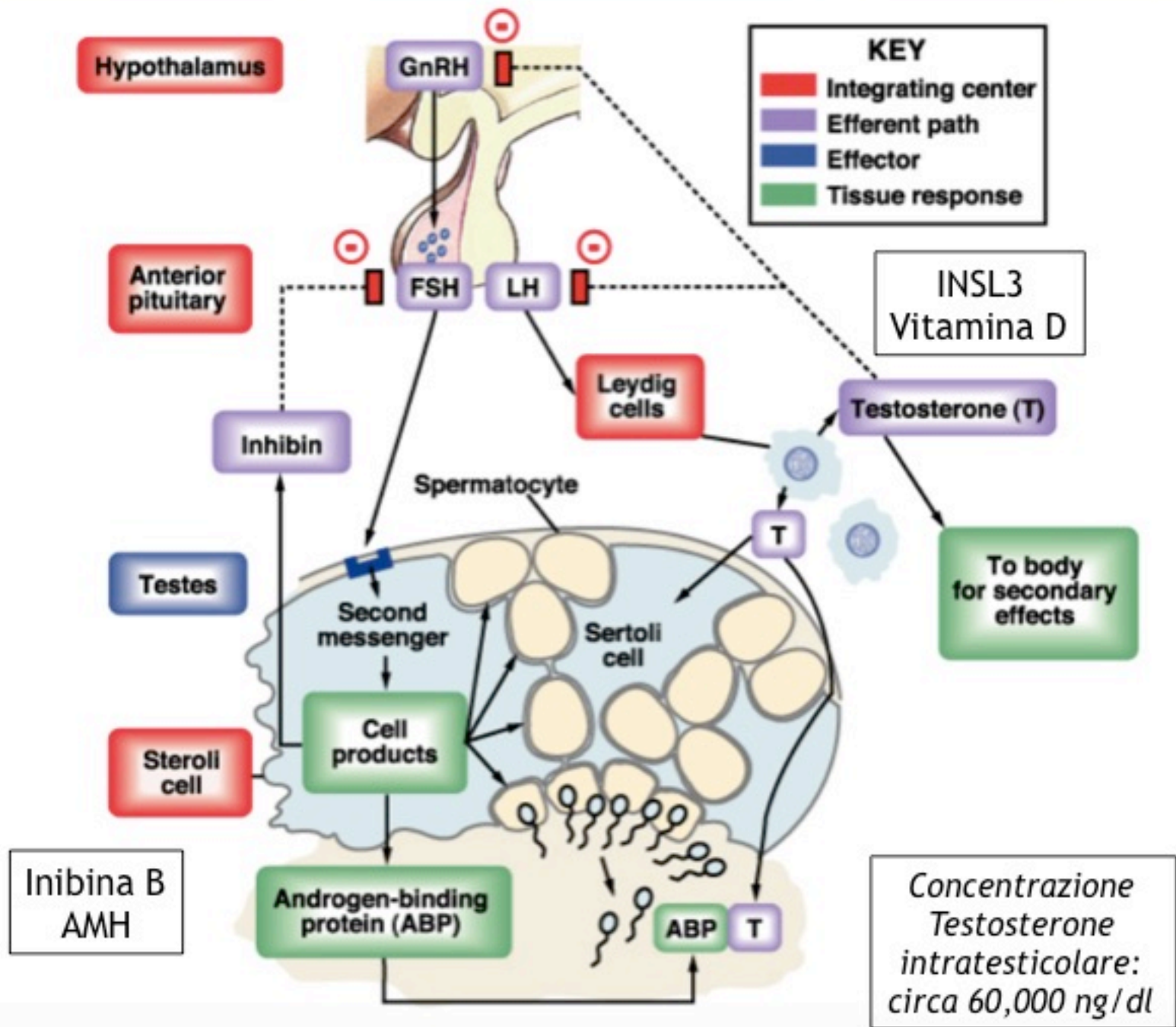
Variazioni fisiologiche seminali

Concentrazioni in un soggetto sano nell'arco di 120 settimane



Fertility vs Infertility





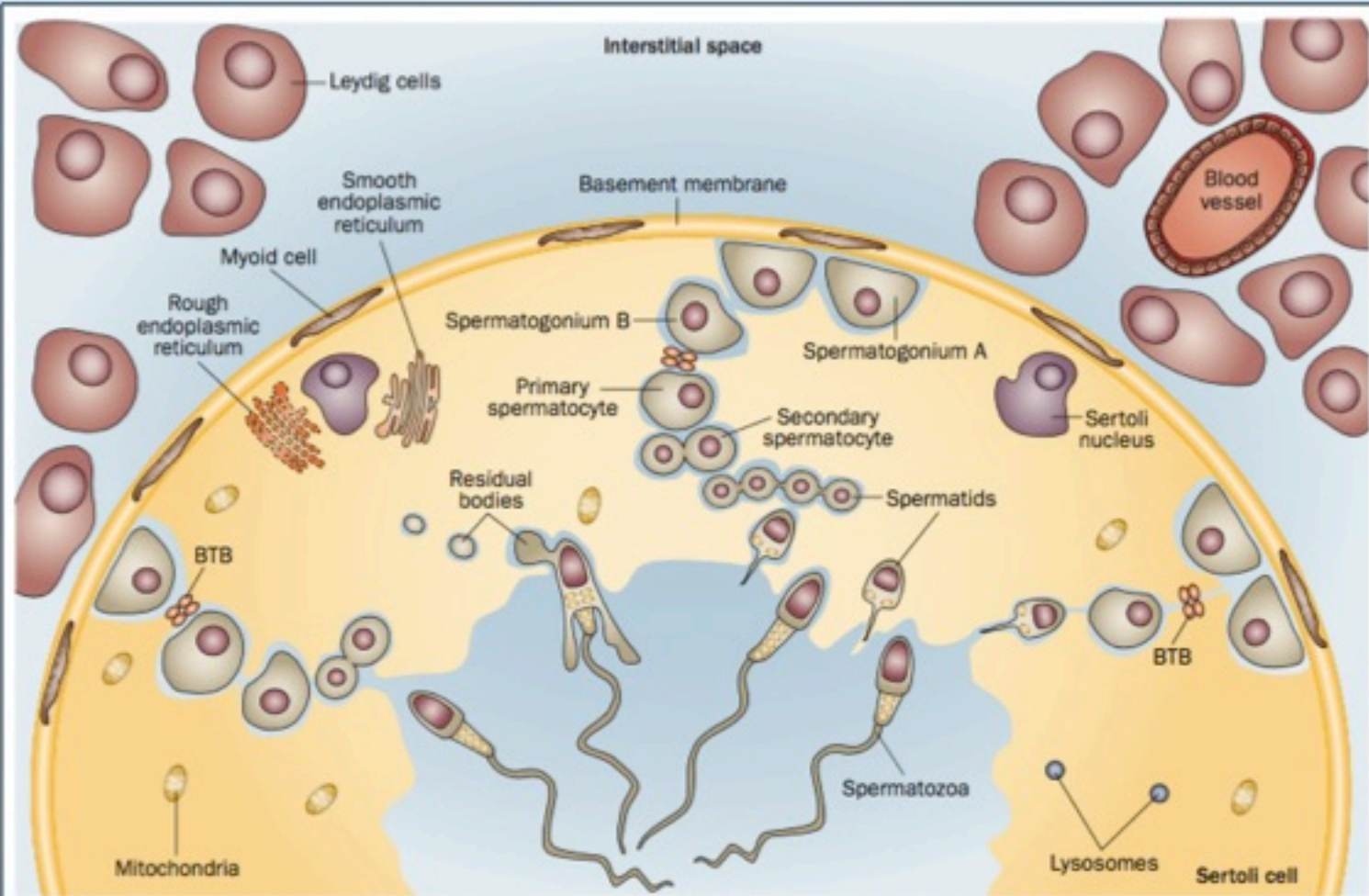


Figure 1 | Schematic illustration of spermatogenesis. The seminiferous epithelium is composed of Sertoli cells and developing germ cells at different stages. Leydig cells and blood vessels are located in the interstitium. Spermatogenesis is the cellular division and transformation that produces male haploid germ cells from diploid spermatogonial stem cells. Continuous sperm production is dependent upon several intrinsic (Sertoli cells and germ cells) and extrinsic (hormonal) factors. The supporting Sertoli cells adhere to the basement membrane where spermatogonia are also adherent. Spermatogonia type A divide and develop into spermatogonia type B, which enter meiotic prophase and differentiate into primary spermatocytes that undergo meiosis I to separate the homologous pairs of chromosomes and form the haploid secondary spermatocytes. Meiosis II yields four equalized spermatids that migrate toward the lumen where fully formed spermatozoa are finally released. Abbreviation: BTB, blood–testis barrier.

The Endocrine Society's
CLINICAL | GUIDELINES

Definition of hypogonadism. Hypogonadism in men is a clinical syndrome that results from failure of the testis to produce physiological levels of testosterone (androgen deficiency) and a normal number of spermatozoa due to disruption of one or more levels of the hypothalamic-pituitary-testicular (HPT) axis.

Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes:

An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

First published in *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, June 2010, Vol. 95(6):2536–2559.



IPOGONADISMO MASCHILE: STATO DELL'ARTE SU CLASSIFICAZIONE, CLINICA E DIAGNOSTICA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Classificazione eziopatogenetica degli ipogonadismi		
	Congeniti	Acquisiti
Primitivi	Sindrome di Klinefelter Microdelezioni del cromosoma Y Mutazioni dei recettori per le gonadotropine Distrofia miotonica di Steinert Criptorchidismo	Traumi o torsioni Radiazioni ionizzanti Orchite (comprese complicanze della parotite) Chemioterapia con agenti alchilanti Trattamento con chetoconazolo Forme autoimmuni Patologie infiltrative (es. emocromatosi) Varicocele Cirrosi epatica, abuso alcolico
Secondari	Ipongonadismo ipogonadotropo isolato (s. di Kallmann) Sindrome di Prader-Willi Mutazioni delle β -subunità di LH e FSH	Iperprolattinemia Tumori ipotalamo-ipofisari Apoplessia ipofisaria Infezioni e patologie infiltrative (sarcoidosi, emocromatosi, istiocitosi) Traumi cranici Malattie sistemiche Farmaci (oppiacei, glucocorticoidi) Obesità grave Diabete mellito Disturbi alimentari Eccesso di esercizio fisico Cirrosi epatica Idiopatico

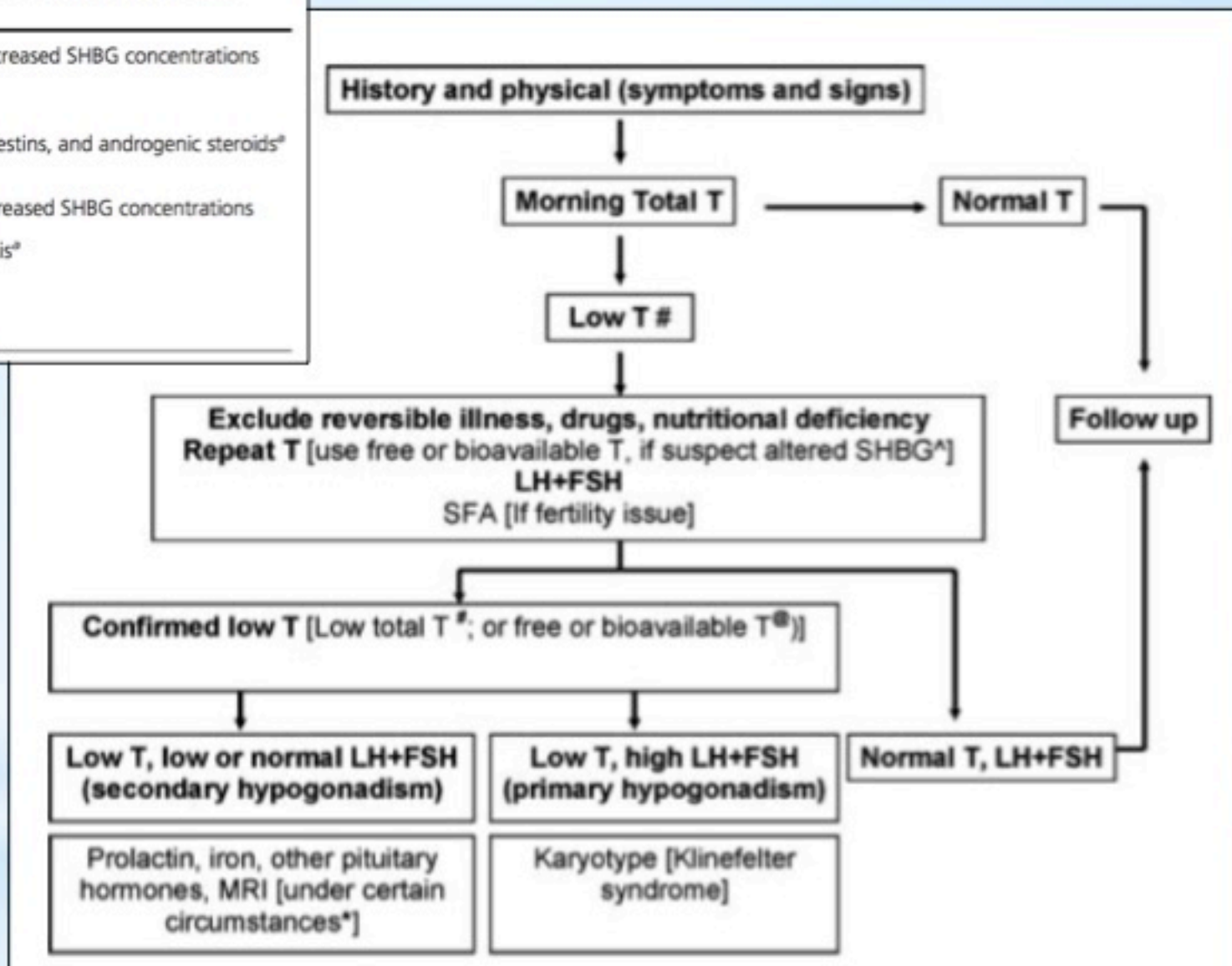
TABLE 2. Conditions associated with alterations in SHBG concentrations

Conditions associated with decreased SHBG concentrations

- Moderate obesity^a
- Nephrotic syndrome^a
- Hypothyroidism
- Use of glucocorticoids, progestins, and androgenic steroids^a
- Acromegaly
- Diabetes mellitus^a

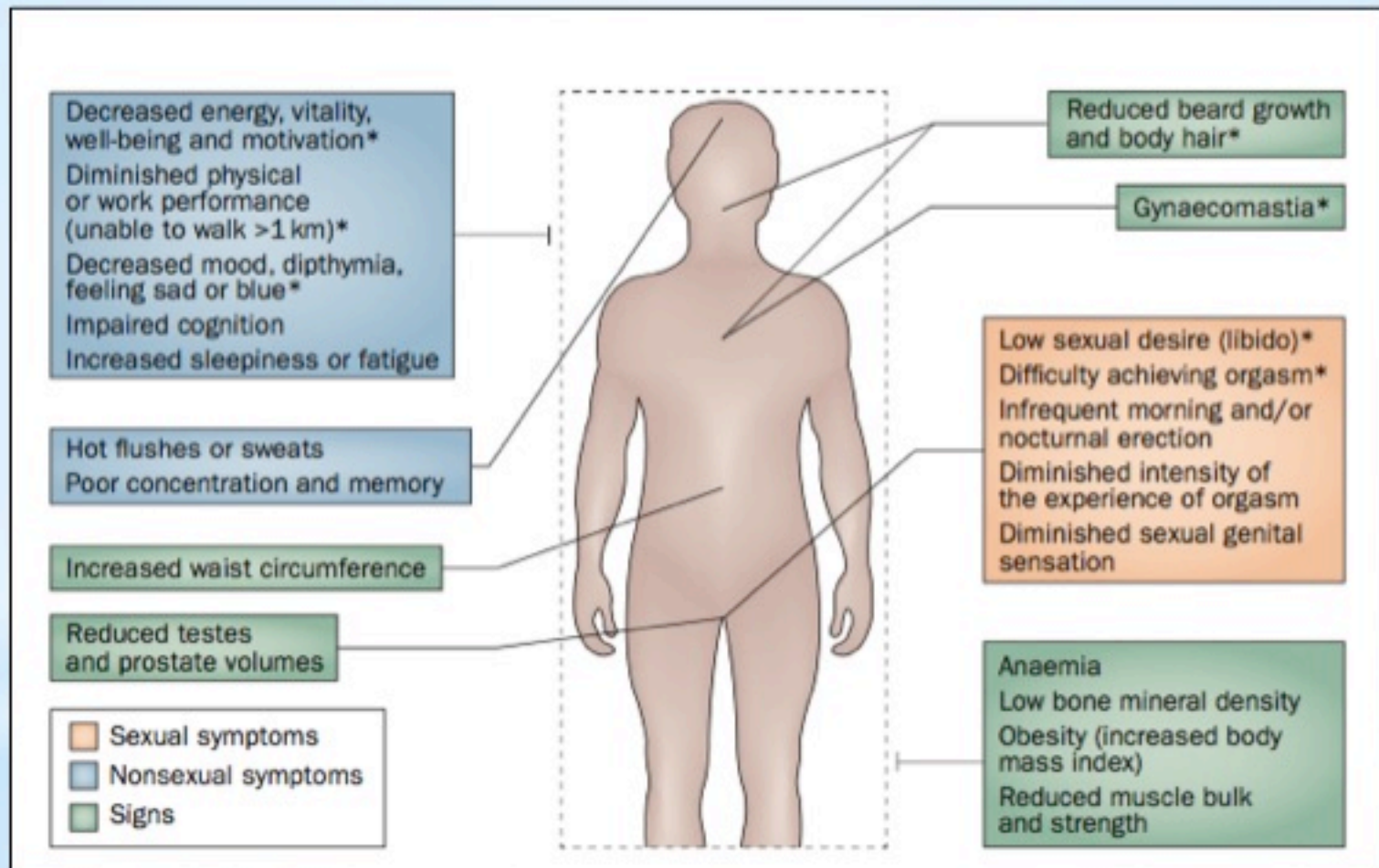
Conditions associated with increased SHBG concentrations

- Aging^a
- Hepatic cirrhosis and hepatitis^a
- Hyperthyroidism
- Use of anticonvulsants^a
- Use of estrogens
- HIV disease



Cut off Testosterone biodisponibile: 5.3 nmol/l - 153 ng/dl
 Cut off Testosterone libero 0.23 nmol/l - 6 ng/dl
 Vermelulen - J. Endocr. Invest. 2005

The practical management of testosterone deficiency in men



Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males

ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations

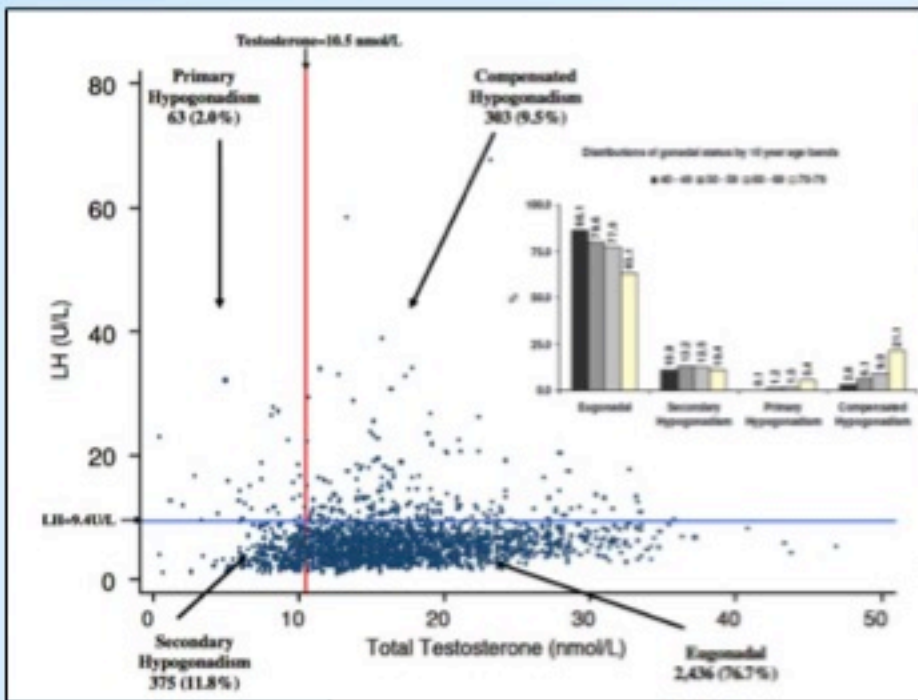
C Wang, E Nieschlag¹, R Swerdloff, H M Behre², W J Hellstrom³, L J Gooren⁴, J M Kaufman⁵, J-J Legros⁶, B Lunenfeld⁷, A Morales⁸, J E Morley⁹, C Schulman¹⁰, I M Thompson¹¹, W Weidner¹² and F C W Wu¹³

Cut off Testosteronemia: 230 ng/dl (8 nmol/l) - 350 ng/dl (12 nmol/l)

Table 1 | Suggested testosterone thresholds for diagnosis of testosterone deficiency

Body	Total testosterone	Free testosterone (calculated or EqD)
EAA, ISA, and ISSAM (2009) ⁴⁹	<350 ng/dl (12.1 nmol/l)	<65 pg/ml (<225 pmol/l)
TES (2010) ^{26,48}	<300 ng/dl (<10.4 nmol/l) or <200 ng/dl (<6.9 nmol/l) (panellist disagreement for older men)	<50–90 pg/ml
EAU (2012) ⁵⁰	<350 ng/dl (12.1 nmol/l)	<84 pg/ml (<243 pmol/l)
Expert opinion (2014) ^{51,52}	<400 ng/dl (13.9 nmol/l)	80–100 pg/ml (1.5 ng/dl) (by radioimmunoassay)

Abbreviations: EAA, European Academy of Andrology; EAU, European Association of Urology; EqD, equilibrium dialysis; ISA, International Society of Andrology; ISSAM, International Society for the Study of the Aging Male; TES, The Endocrine Society.



Cut off gonadotropine (LH e FSH):

➤ LH: 1.5 - 9.4

(J.Clin. Endocrinol. Metab, April 2010, 95(4): 1810- 1818)

➤ FSH: 1.5 - 8 (Nota 74)

Nota 74

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
 Determinazione 27 aprile 2010
 Modifica alla nota AIFA 74 di cui alla determinazione del 23 febbraio 2007.
 (Gazzetta Ufficiale n. 113 del 17 maggio 2010)

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:

- follitropina α da DNA ricombinante
- follitropina β da DNA ricombinante
- lutropina alfa
- menotropina
- urofollitropina

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

- trattamento dell'infertilità femminile:
in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml;
- trattamento dell'infertilità maschile:
in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml.

European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism— pathogenesis, diagnosis and treatment

Ulrich Boehm, Pierre-Marc Bouloux, Mehul T. Dattani, Nicolas de Roux, Catherine Dodé, Leo Dunkel, Andrew A. Dwyer, Paolo Giacobini, Jean-Pierre Hardelin, Anders Juul, Mohamad Maghnie, Nelly Pitteloud, Vincent Prevot, Taneli Raivio, Manuel Tena-Sempere, Richard Quinton and Jacques Young

Boehm, U. et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* advance online publication 21 July 2015;

Terapia per indurre la spermatogenesi nell'ipogonadismo ipogonadotropo:

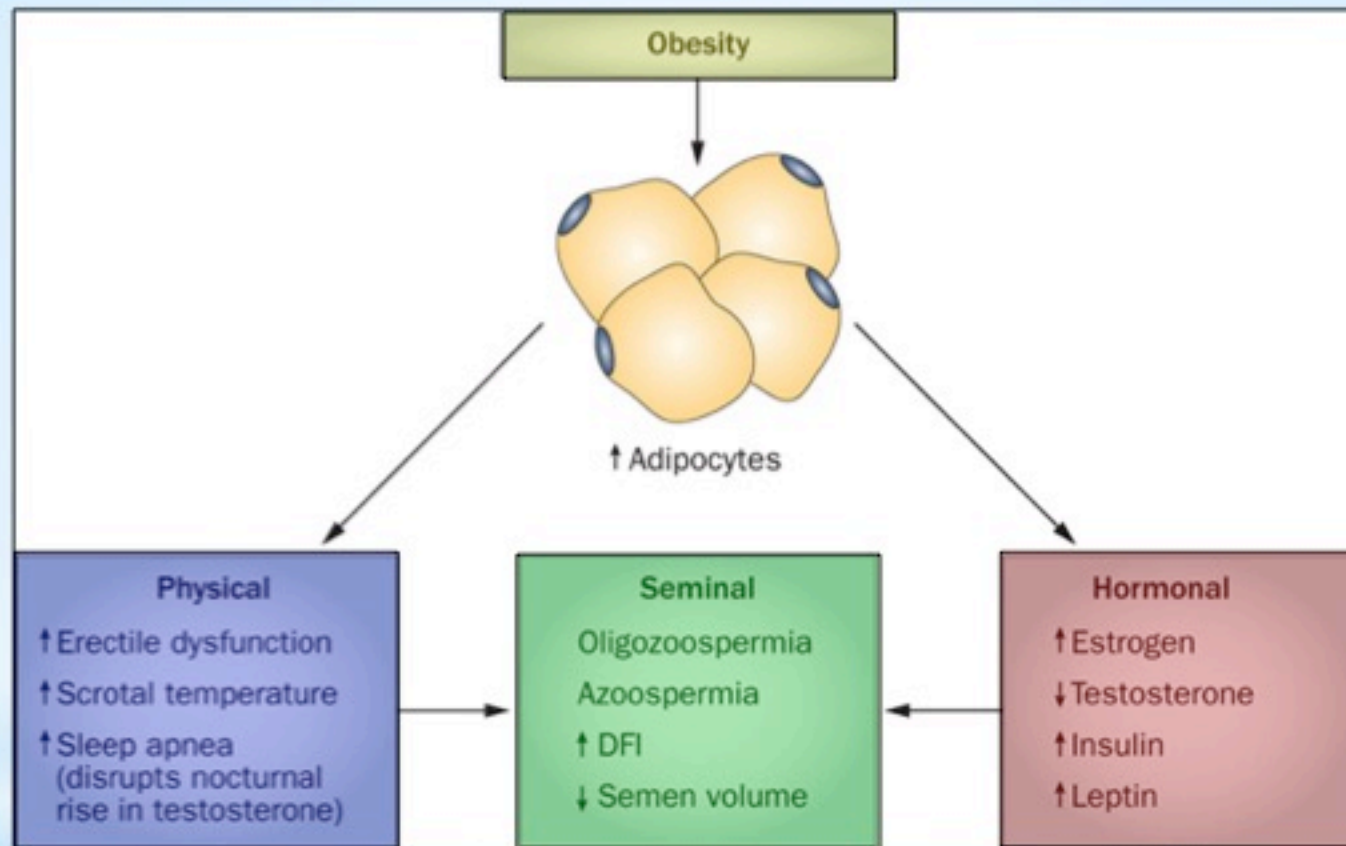
HCG 1000 - 2000 UI sc. 2-3 volte alla settimana (*monitorare i livelli di Test.*)

FSH (urinaria o di sintesi) 75 IU sc. a gg alterni o 150 UI 3 volte alla settimana

Sindrome di Kallmann [RG0020] - IHH [RC0022 ? - nuovi LEA, Ministro Lorenzin 2015]

The effect of obesity on sperm disorders and male infertility

Nature Reviews Urology 7, 153-161



Inibitori delle aromatasi / antiestrogeni (SERM)

(Clomifene 25 - 50 mg / Tamoxifene 10-20 mg / Anastrozolo 1 mg, Letrozolo 2.5 mg)
se rapporto Testosterone (ng/dl) / Estradiolo (pg/ml) < 10 [regime off label]

Klinefelter Syndrome—A Clinical Update

Kristian A. Groth, Anne Skakkebæk, Christian Høst, Claus Højbjerg Gravholt, and Anders Bojesen

Sindrome di Klinefelter, 47, XXY [RN0690]

J Clin Endocrinol Metab, January 2013, 98(1):20–30

- Impiego di tecniche medicalmente assistite (PMA) secondo le leggi in vigore (aggiornamento 2015 che comprende eterologa [Art 7 - legge n° 40/2004]):

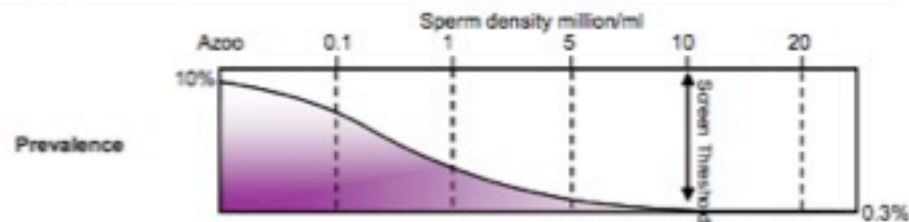
I livello (Inseminazione Intra Uterina [IUI])

Il livello (Fertilizzazione In Vitro con Embryo Transfer [FIVET] e
Iniezione Intra citoplasmatica di Spermatozoi [ICSI])

- Crioconservazione su campione a fresco, tramite TESE - microTESE (estrazione di spermatozoi dal testicolo), tramite MESA (estrazione di spermatozoi dall'epididimo) o tramite TESA (estrazione di spermatozoi dal testicolo tramite agoaspirato)
- Esclusione cause genetiche (cariotipo, microdelezioni cromosoma Y, CFTR, AR)

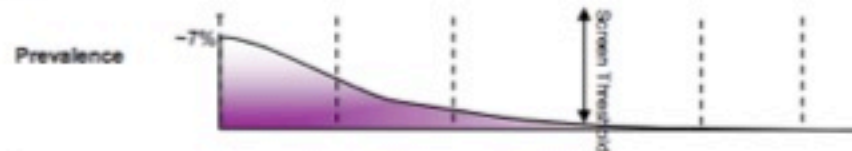
Idiopathic (primary) spermatogenic failure




Karyotype



Predominant chromosomal defects	Numerical	Translocation Inversion
	Structural	
Range of potential outcomes	Man	Normal male → clinical phenotype e.g. Klinefelters Spermatogenic defects with normal or aneuploid sperm
	Offspring	Inherited or <i>de novo</i> aneuploidy Failed conceptus → live birth: healthy or with disability

Yq microdeletion



Description		AZFc
		AZFb,c
		AZFa
Consequence of detection	Man	Identifies definitive cause of disability prognosis for sperm recovery; risk of sperm aneuploidy
	Offspring	Vertical transmission & infertility

Cause genetica di infertilità (circa 10%)

ASI (androgen sensitivity index):
calcolo: $LH (UI) \times T (nmol/L)$
se > 138 indicato genetica AR +
studio CAG repeats

Obstructive azoospermia

CFTR mutation

	Cystic Fibrosis	BCAV / idiopathic epididymal
Genotype	homozygous	heterozygote / compound heterozygote
Mutation	Severe coding	Milder coding / 5T allele
Consequence	Clinical CF	Renal anomalies / sinopulmonary disease
		Female partner screen Residual CF risk / PGD

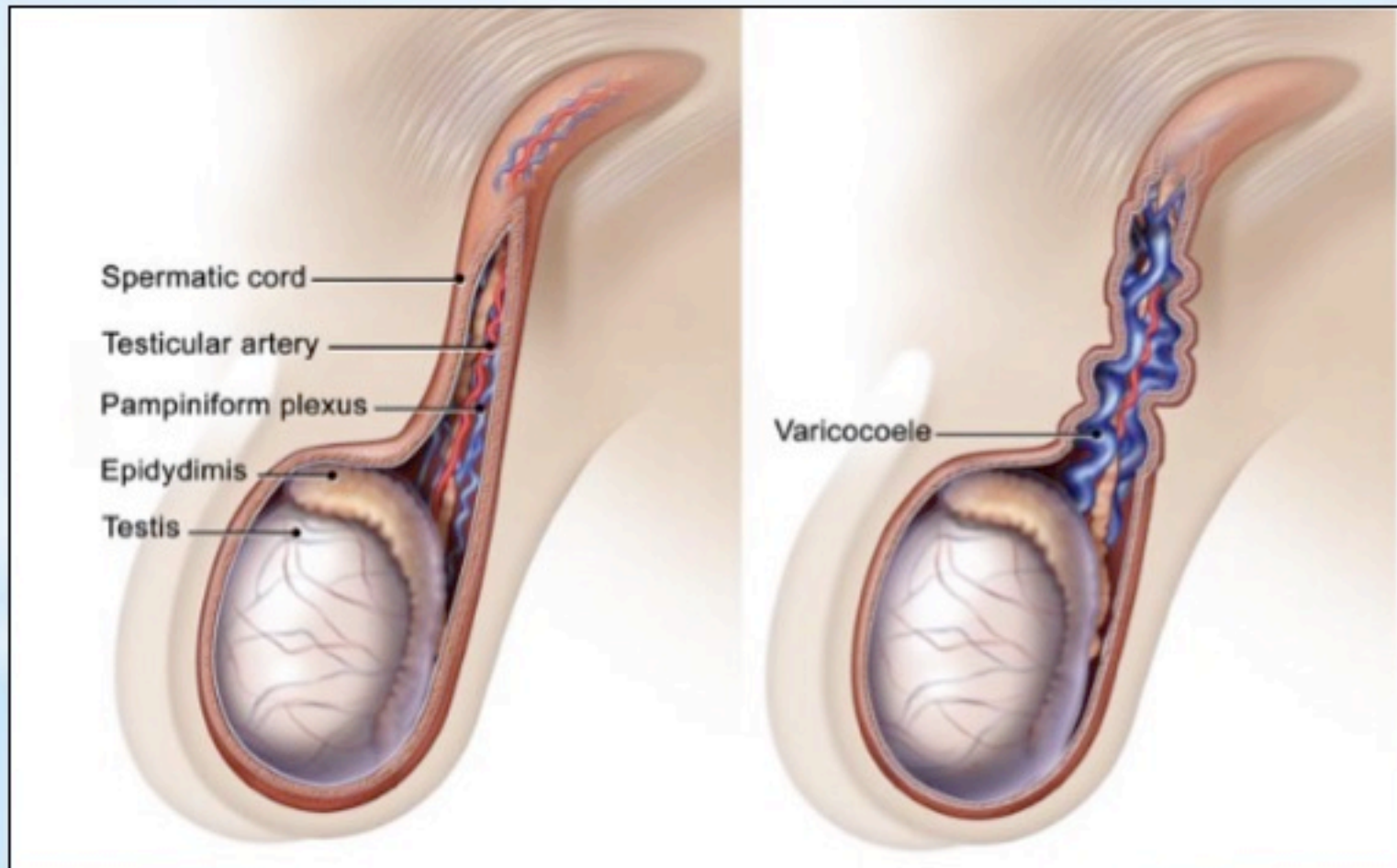
Table 1. Common Causes of Male Subfertility

Sexual disorders
Erectile dysfunction
Failure to have intercourse
Lack of libido
Relationship dysfunction
Anorgasmia
Primary testicular defect in sperm production
Idiopathic
Chemotherapy
Klinefelter syndrome
Genetic mutations
Pelvic irradiation or surgery
Orchidectomy
Testicular cancer
Trauma
Large varicoceles
Cryptorchidism
Infection (eg, mumps orchitis in nonvaccinated men)
Autoimmune
Drugs
Endocrinopathies that affect spermatogenesis
Hypothalamopituitary disease
Hyperprolactinemia
Thyroid dysfunction
Obesity
Cushing syndrome
Defects in sperm transportation
Obstruction
Congenital absence of the vasa deferens
Acquired ejaculatory duct obstruction (eg, recurrent infection, vasectomy)
Ejaculatory dysfunction
Anejaculation
Retrograde ejaculation

Non dobbiamo mai scordarci, anche di fronte a una infertilità correlata all'ipogonadismo, di indagare la concomitante presenza di altre cause che posso non soltanto coesistere ma il cui corretto approccio diagnostico terapeutico può senz'altro contribuire a migliorare il tasso di successo sia per via naturale che tramite le tecniche assistite. In particolare ci riferiamo, p. es., allo studio del varicocele, del profilo ossido - riduttivo e delle prostatiti - vescicoliti.

The significance of clinical practice guidelines on adult varicocele detection and management

Anand Shridharani¹, Ryan C Owen², Osama O Elkelany², Edward D Kim²



Grading varicocele

	Classificazione Rivisitata* (Dubin-Solbiati)	Corrispondente alla classificazione secondo Dubin	Classificazione di Solbiati (1995)	Corrispondente alla classificazione secondo Dubin
	B-Mode	Reflusso	Reflusso	
Grado 1	Vasi venosi ectasici (>2.5 mm) a livello della regione inguinale.	Reflusso inguinale solo durante la manovra di Valsalva, della durata <3 secondi	Reflusso inguinale solo durante manovra di Valsalva.	Grado 1
Grado 2	Ectasie venose (>3.0 mm) a livello sopra-epitesticolare.	Reflusso sopra-epitesticolare solo durante manovra di Valsalva, della durata >3 secondi.		
Grado 3	Ectasie venose (>3.0 mm) a livello sopra-epitesticolare e epitesticolare.	Reflusso sopra- e epitesticolare a riposo che aumenta durante manovra di Valsalva, della durata >3 secondi	Reflusso epitesticolare solo durante manovra di Valsalva.	Grado 2
Grado 4	Ectasie venose epitesticolari con ulteriore dilatazione durante la manovra di Valsalva; ipotrofia testicolare.	Reflusso epitesticolare a riposo che può aumentare o non aumentare durante manovra di Valsalva.	Reflusso testicolare a riposo che aumenta durante manovra di Valsalva.	
Grado 5	Ectasie venose epitesticolari che non si dilatano ulteriormente durante la manovra di Valsalva, o varicocele intratesticolare; atrofia testicolare.	Reflusso epitesticolare a riposo che aumenta minimamente durante manovra di Valsalva o ectasie intratesticolari che mostrano segnale colore durante manovra di Valsalva.	Reflusso epitesticolare a riposo che aumenta minimamente durante manovra di Valsalva.	Grado 3

Tabella 1. La classificazione rivisitata integra la classificazione clinica (Dubin) e quella ecografica (Solbiati) del varicocele testicolare. Modificata da *Scrotal Ultrasound. Morphological and functional atlas. A.M. Isidori, A. Lenzi. Forum Service, 2011, ISBN: 9788889620465

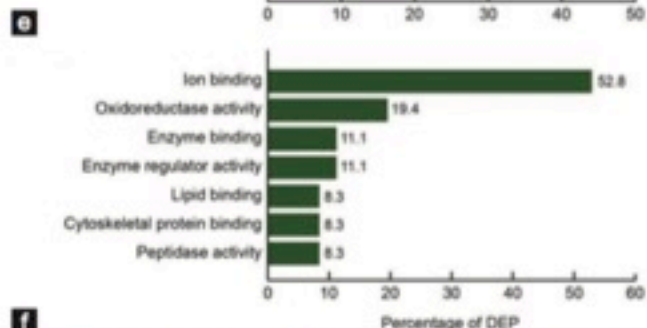
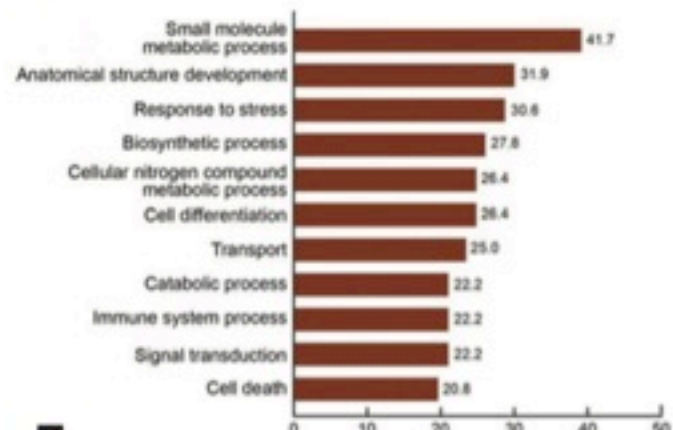
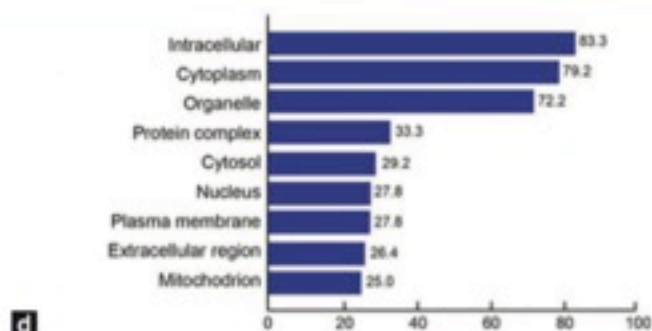
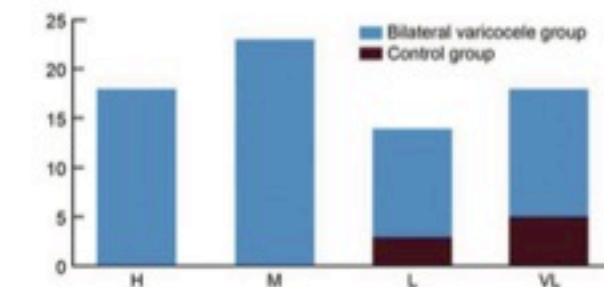
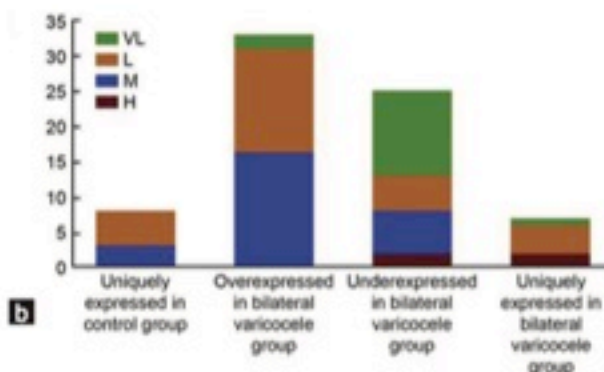
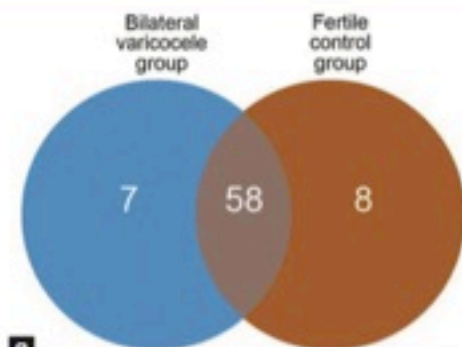
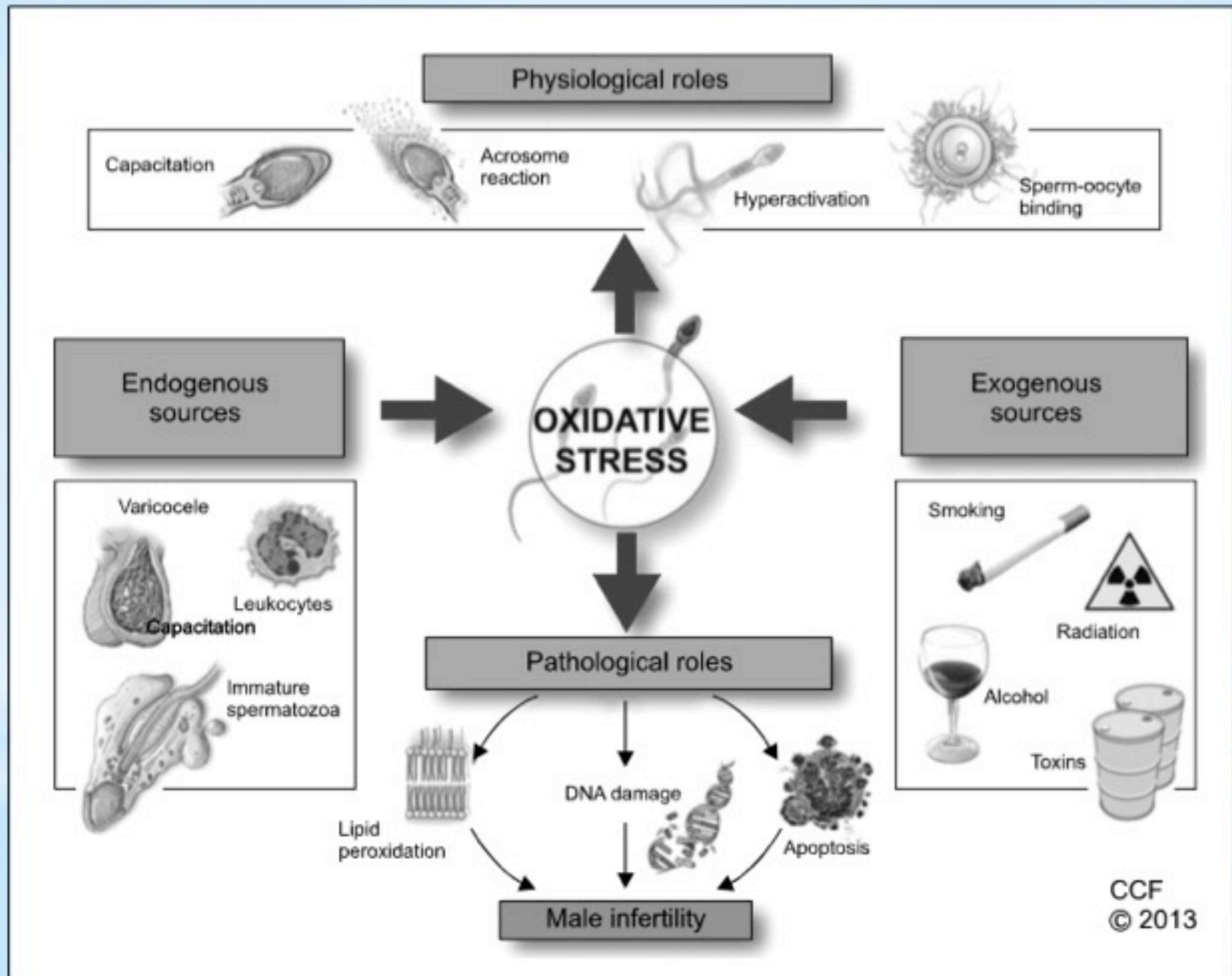


Figure 1: Distribution of differentially expressed proteins (DEP) in bilateral varicocele group (a) Venn Diagram of DEP. Eight proteins are uniquely expressed in the fertile control group, 7 proteins are uniquely expressed in bilateral varicocele group while 58 proteins are commonly expressed in both groups (b) Protein abundance of DEP that are overexpressed, underexpressed or uniquely expressed either in the fertile control versus bilateral varicocele group (c) Comparison of high, medium, low or very low abundance of DEP in fertile control and bilateral varicocele group based on the normalized spectral counts obtained from the proteomic profile and Gene Ontology annotations for DEP for (d) Location (e) Biological processes and (f) Molecular functional processes.



Antioxidants for male subfertility (Review)

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

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD007411.

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

Antioxidants for male subfertility.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD007411.

DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3.

www.cochranelibrary.com

Carnitene
Coenzima Q10
Zinco
Selenio
Astaxantina
Vitamina C
Vitamina E
Licopene
Inositolo
Acidi grassi polinsaturi
Vitamina D
Acido D aspartico

Il ruolo della vitamina D

Blomberg Jensen, M. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10, 175–186 (2014);

Table 1 Vitamin D and reproduction.

Parameter	Experimental models	Human studies
Folliculogenesis	+	±
Spermatogenesis	+	+
Steroidogenesis	+	–
Implantation	+	+
Relevance in pregnancy	+	+
Relevance for progeny	+	+

A comparison between experimental models and human studies with regard to recognized target effects of vitamin D on specified reproductive parameters.

+Evidence for involvement; –no evidence for involvement; ±contradictory evidence.

Human Reproduction, Vol.27, No.10 pp. 3015–3027, 2012

Table 2 | Reproductive effects of vitamin D

Reproductive function	Species		
	Mouse	Rat	Human
Fertility			
Conception	††60,129	††73–75	†83
Time to pregnancy	†60,129	††73–75	ND
Littersize	††25,60	††73–75	NA
Semen quality			
Concentration	††60,126	††73–75	→→22,26,43,44,79
Motility	††60	†73–75	††22,26,43,44,79
Morphology	ND	ND	†22,26,43,44,79
Reproductive hormones			
Testosterone	→→19,25	†51	→40–48
Estradiol	†25,60	†24	→42–44
AMH	→25	ND	††68,69
Inhibin B	→25	ND	→22,43

†, increase; →, no effect. One arrow indicates an association proposed by at least one study or conflicting data with the majority of studies indicating this effect. Two arrows indicate that at least two different studies show a reproducible effect. Abbreviations: AMH, anti-Müllerian hormone; NA, not available; ND, not determined.

Male accessory gland infection and sperm parameters (review)

S. La Vignera, E. Vicari, R. A. Condorelli, R. D'Agata and A. E. Calogero

International Journal of Andrology © 2011 European Academy of Andrology, **34**, e330–e347

- Viscosità aumentata
- Presenza di leucocitospermia (v.n. leucociti $< 1 \times 10^6$ /ml)
- Presenza di emospermia micro/macroscopica
- Variazioni del pH (acido / basico) (v.n. pH 7.2 - 8.0)
- Agglutinazioni presenti
- Poliposia - Ipoposia (v.n. 1.5 - 7 cc)

NB: la componente prostatica è principalmente acida (fruttosio e acido citrici, zinco), quella a carico delle vescicole seminali prevalentemente alcaline (plasma seminale, fruttosio).

Qualità seminale come cartine di tornasole della condizione psico-fisica generale

dic
18
2015

L'infertilità maschile può essere prodromo di altri problemi di salute

TAGS: INFERTILITÀ, COMORBILITÀ



I problemi riproduttivi nell'uomo sono associati a un'ampia gamma di condizioni e malattie croniche come diabete e disturbi cardiovascolari, abuso di alcol e abuso di droghe. Lo rivela uno studio retrospettivo di coorte pubblicato sulla rivista *Fertility and Sterility* da **Michael Eisenberg**, direttore del reparto di medicina e chirurgia riproduttiva maschile dell'Università di Stanford, in California, che insieme ai colleghi ha usato i dati raccolti tra il 2001 e il 2008 da un'assicurazione privata per studiare la storia clinica di oltre 115.000 pazienti. I ricercatori hanno confrontato i 13.000 circa (con età media di 33 anni) che hanno ricevuto diagnosi di infertilità, con gli oltre 28.000 che hanno chiesto un rimborso per sottoporsi ai test sulla qualità dello sperma, con i circa 79.000 sottoposti a vasectomia, rilevando significative differenze tra i tre gruppi relativamente a ben 16 condizioni (ipertensione, diabete, iperlipidemia, malattie croniche di rene, fegato o polmone, depressione, vasculopatia periferica, malattie cerebrovascolari, ischemia cardiaca, abuso di alcol o droghe, disturbi d'ansia e disturbo bipolare: «I risultati suggeriscono che l'infertilità maschile abbia implicazioni che vanno al di là di quelle riproduttive» spiega Eisenberg.

«È opportuna una valutazione approfondita della salute maschile al di là dell'ottenimento e dell'ottimizzazione dello sperma, comprendendo una sorveglianza continua negli anni successivi». Dopo aver escluso dallo studio i soggetti che hanno avuto una diagnosi nei due anni a cavallo del contatto medico a scopo riproduttivo, e dopo aver corretto i dati per prevalenza di fumo e obesità, i ricercatori hanno rilevato un aumento di rischio per diverse condizioni - con in cima diabete, ipertensione e ischemia - tra gli uomini con diagnosi di infertilità, rispetto a quelli che avevano solo chiesto un test o a quelli che si erano sottoposti a vasectomia.

Fertil Steril. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.011

[http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)02087-7/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)02087-7/abstract)



CONVEGNO MACROREGIONALE AME DAY



20/21
MAGGIO 2016

CONVEGNO MACRO REGIONALE
AME-NORD

Verona

L'operaio che vuol fare un buon lavoro, comincia con affilare i suoi strumenti.

Confucio (551 - 479 a.C.)

Principio attivo	Nome commerciale (codice ATC)	Indicazioni
<i>Gonadotropine a prevalente attività FSH</i>		
Urofollitropina, (Ormone Follicolo-Stimolante, FSH, Urinario) Umano Altamente Purificato (HP-FSH)	Fostimon (G03GA04)	<p><u>Sterilità femminile:</u> Induzione dell'ovulazione, in associazione con gonadotropina corionica, in pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico; amenorrea o stati anovulatori da insufficienza della fase follicolare; altri stati di infertilità associata ad un aumentato rapporto LH/FSH. Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fecondazione in vitro (IVF) ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET-GIFT-ZIFT).</p> <p><u>Sterilità maschile:</u> Induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo, in associazione alla gonadotropina corionica umana (hCG).</p>
Follitropina Alfa, ricombinante (rFSH)	Gonal-F (G03GA05)	<p><u>Donna adulta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato. - Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di ART (come la IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube. - In associazione ad LH, per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con grave insufficienza di LH (<1,2 UI/L) ed FSH. <p><u>Uomo adulto:</u> è indicato nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione alla hCG.</p>
Follitropina Ricombinante (rFSH)	Puregon (G03GA06)	<p><u>Donna:</u> nel trattamento dell'infertilità femminile nelle seguenti condizioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anovulazione (inclusa la sindrome policistica dell'ovaio, PCOS) in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato. - Iperstimolazione controllata delle ovaie, per indurre lo sviluppo di follicoli multipli, nei protocolli di riproduzione assistita (IVF/ET, GIFT e ICSI). <p><u>Uomo:</u> Insufficiente spermatogenesi da ipogonadismo ipogonadotropo.</p>
Menotropina Altamente Purificata, urinaria (HP-hMG)	Meropur (G03GA02)	<ul style="list-style-type: none"> - Anovulazione, inclusa la Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOD), in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato. - Iperstimolazione ovarica controllata per l'induzione dello sviluppo follicolare multiplo durante tecniche di riproduzione assistita (ART) [ad esempio: fecondazione in vitro/trasferimento embrionale (FIVET), trasferimento di gameti all'interno delle tube (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI)].
Follitropina Alfa (rFSH) + Lutropina Alfa (rLH), ricombinanti	Pergoveris (G03GA30)	Pergoveris è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di LH (< 1,2 UI/L) ed FSH.
Corifollitropina Alfa, ricombinante	Elonva (G03GA09)	Stimolazione ovarica controllata in associazione a un antagonista del GnRH per lo sviluppo follicolare multiplo nelle donne che partecipano a

		un programma di Tecniche di ART.
Follitropina Alfa, ricombinante (rFSH) biosimilare	Bemfola (G03GA05)	<p>Donna adulta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anovulazione (inclusa la sindrome dell'ovaio policistico) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato. - Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in pazienti sottoposte a tecniche di ART (come la IVF), trasferimento di gameti all'interno delle tube o trasferimento di zigoti all'interno delle tube. - In associazione ad una preparazione a LH, per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH (<1,2 UI/L) ed FSH. <p>Uomo adulto: in associazione a hCG nella induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito.</p>
<i>Gonadotropine a prevalente attività LH</i>		
Gonadotropina Corionica Umana (hCG), urinaria	Pregnyl (G03GA01)	<p>Donna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - induzione dell'ovulazione nei casi di infertilità dovuta ad anovulazione o a mancata maturazione del follicolo; - preparazione dei follicoli al prelievo, nel corso della applicazione di programmi di iperstimolazione ovarica controllata; - supporto alla fase luteinica. <p>Uomo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ipogonadismo ipogonadotropo; - ritardo puberale associato a deficit della funzione gonadotropica dell'ipofisi; - criptorchidismo non dovuto ad ostruzione anatomica.
LH, ricombinante (rLH)	Luveris (G03GA07)	<u>In associazione con FSH, per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di LH (<1,2 UI/L) ed FSH.</u>
Coriogonadotropina Alfa (Coriogonadotropina Umana Ricombinante, rhCG)	Ovitrelle (G03GA08)	<p><u>Donne adulte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sottoposte a superovulazione in preparazione a IVF per indurre la maturazione finale del follicolo e la luteinizzazione dopo crescita follicolare. - Donne adulte anovulatorie o oligo-ovulatorie: viene somministrato per indurre l'ovulazione e la luteinizzazione dopo la stimolazione della crescita follicolare.
Gonadotropina Corionica, urinaria	Gonasi Hp (G03GA01)	<p>Bambino: criptorchidismo, ipogonadismo, eunucoidismo ipogonadotropico.</p> <p>Donna: amenorrea primaria e secondaria, ipoplasia ovarica, menometrorragia, aborto ricorrente, minaccia d'aborto, infertilità anovulatoria, sterilità da deficiente ovogenesi.</p> <p>Uomo: azoospermia, oligoastenospermia, astenospermia.</p>