

Selektivní modulátory estrogenních receptorů a léčba mužského hypoandrogenizmu – systematická analýza

M. Kathrins, H. Wadhwa, C. Niederberger

KLÍČOVÁ SLOVA

klomifen citrát
mužská infertility
hypoandrogenismus
selektivní modulátory estrogenních receptorů
hormonální terapie

KEY WORDS

clomiphene citrate
male infertility
hypoandrogenism
selective estrogen receptor modulators
hormonal therapy

Dr. Martin Kathrins, MD

University of Pennsylvania
Medical Center
Urology Perelman W3
3400 Spruce St Fl 3rd
Philadelphia, PA 191 04
USA
mnk2110@gmail.com

SOUHRN

Selektivní modulátory estrogenních receptorů, jakým je např. klomifen citrát, se užívají pro off-label léčbu (tj. mimo schválenou indikaci) hypoandrogenizmu a idiopatické mužské infertility po více než 30 let. V rámci systematické analýzy hodnotíme otázky týkající se dávkování, hormonální a symptomatické účinnosti podávání selektivních modulátorů estrogenních receptorů při léčbě mužů trpících hypoandrogenizmem a nežádoucí účinky spojené s touto léčbou. Výsledky naší analýzy ukazují, že léčba je pacienty dobře snášena a ve srovnání s tradiční exogenní substitucí testosteronu je rovněž účinná. Optimální dávkování klomifen citrátu je však třeba teprve stanovit. Dále uvádíme přehled našich postupů pro užívání klomifen citrátu a monitorování jeho bezpečnosti.

SUMMARY

SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND THE MANAGEMENT OF MALE HYPOANDROGENISM – A SYSTEMATIC ANALYSIS

Selective estrogen receptor modulators, such as clomiphene citrate, have been used as an off-label treatment of hypoandrogenism and idiopathic male infertility for over 30 years. We performed a systematic analysis of selective estrogen receptor modulators use in men with hypoandrogenism to examine issues related to dosage, hormonal and symptomatic efficacy, and adverse events. Our analysis indicates that treatment is well-tolerated and efficacious when compared to traditional exogenous testosterone supplementation. However the ideal dosage of clomiphene citrate has yet to be elucidated. We also provide a review of our institutional practices on the use and safety monitoring of clomiphene citrate.

ÚVOD

Klomifen citrát (KC) je selektivní modulátor estrogenních receptorů (SERM), který lze užívat pro léčbu hypoandrogenizmu. Mechanismus jeho účinku spočívá v kompetitivní inhibici estrogenních receptorů na úrovni hypotalamu, což vede ke zvýšené produkci gonadotropin uvolňujícího hormonu a následně ke zvýšené tvorbě folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) hypofýzou. Zvýšená hladina gonadotropinu v séru má na svědomí zvýšenou tvorbu endogenního testikulárního tes-

tosteronu a udržuje spermatogenezi [1]. Bylo prokázáno, že substituce testosteronu způsobuje prostřednictvím suprese hypotalamohypofyzární osy závažnou oligozoospermii nebo azoospermii. V jedné ze studií došlo po šesti měsících exogenní substituční terapie testosteronem k obnově počáteční koncentrace spermií pouze u 46 % pacientů [2].

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv neschválil KC pro léčbu mužského hypoandrogenizmu ani idiopatické mužské infertility, přesto se tento přípravek užívá jako off-label terapie v USA po více než

30 let [3]. Bylo prokázáno, že léčba pomocí KC zvyšuje úspěšnost odběru spermií při technice mikrochirurgické testikulární extrakce u mužů, u nichž je azoospermie způsobena dysfunkcí spermatogeneze [4]. Při léčbě hypoandrogenizmu bylo testováno nejrůznější dávkování KC, zatím však nebylo dosaženo konsenzu s ohledem na optimální dávku. V nedávné době provedená studie fáze II ukázala, že trans-izomer KC enklo-mifen citrát (eKC) je účinný při léčbě hypoandrogenizmu při současném zachování spermatogeneze. Tento trans-izomer, eKC, má oproti cis-izomeru významně kratší poločas rozpadu a jedná se o výhradního antagonistu estrogenního receptoru [5].

Poslední výzkumy se zaměřují na výhody, které léčba pomocí SERM přináší mužům s hypoandrogenizmem s pozdějším nástupem, bez důrazu na její potenciál ovlivnit fertilitu. Pomocí systematické analýzy hodnotíme pestrou škálu nejrůznějších využití SERM při léčbě pacientů s hypoandrogenizmem. Dále uvádíme přehled našich postupů pro užívání KC a monitorování jeho bezpečnosti.

CÍLE

Systematická analýza zkoumá aspekty týkající se dávkování, účinnosti a nejnovějších poznatků v aplikaci SERM pro léčbu mužského hypoandrogenizmu.

MATERIÁL A METODY

V databázi PubMed jsme vyhledávali články publikované v období 1978–2015 pomocí následujících kritérií: „clomiphene“ nebo „enclomiphene“ a „male hypogonadism“. Vyhledávání bylo omezeno na studie v humánní medicíně publikované v anglickém jazyce. Dva hodnotitelé vybírali jednotlivé studie na základě jejich přínosu ke studovanému tématu.

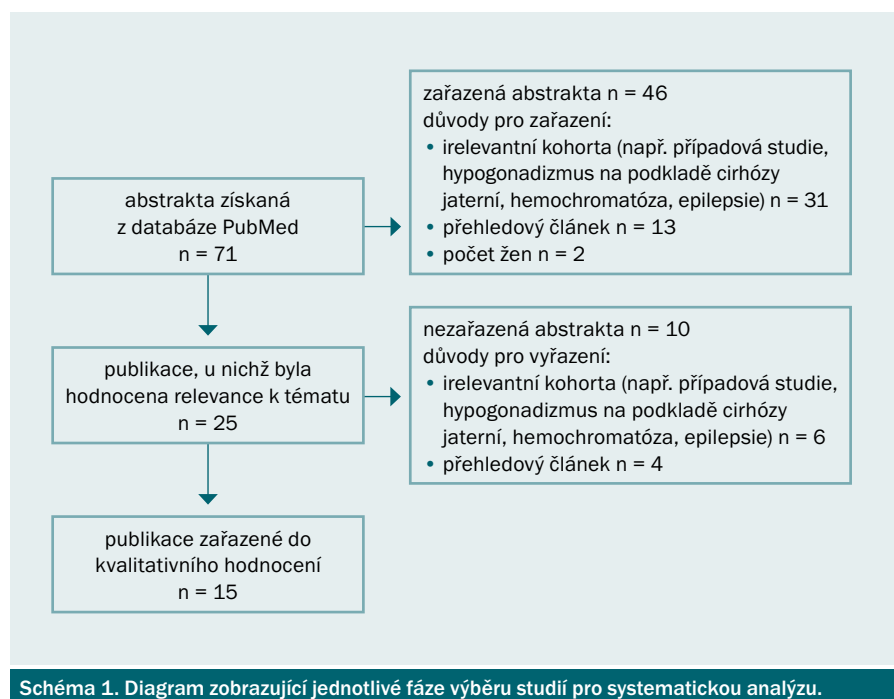
VÝSLEDKY

Z původního výběru 71 souhrnů bylo k přezkoumání a pro účely analýzy vybráno 15 článků (schéma 1). Autoři hodnotili rovněž úroveň důkazů a potenciální riziko vzniku předpokladé chyby [6]. Dále předkládáme analýzu jednotlivých publikací týkajících se SERM a léčby hypoandrogenizmu.

SELEKTIVNÍ MODULÁTORY ESTROGENNÍCH RECEPTORŮ A JEJICH ÚČINEK

Bylo prokázáno, že pomocí KC lze účinně léčit mužský hypoandrogenizmus, protože tento preparát zvyšuje produkci endogenního testosteronu. Guay et al testovali účinnost KC při léčbě hypoandrogenizmu v jediné studii úrovně 1a. V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii bylo 17 mužů s hypoandrogenizmem a erektilní dysfunkcí

léčeno pomocí 50 mg KC každý druhý den. Po jednom měsíci autoři pozorovali významné zvýšení hladin LH, FSH, celkového i volného testosteronu, bez dalších změn po dokončení dvouměsíčního cyklu. Autoři však nezaznamenali žádné významné rozdíly ve výsledcích měření noční penilní tumescence a rigidity ani v dotazníkových údajích uváděných pacienty [7]. Mazzola et al retrospektivně hodnotili kohortu 76 mužů trpících hypoandrogenizmem, kteří užívali 25 mg KC každý druhý den po dobu alespoň šesti měsíců. Autoři definovali dostatečnou odpověď na léčbu jako zvýšení hladiny celkového testosteronu o ≥ 200 ng/dl a/nebo pomocí konečné hladiny testosteronu po léčbě ≥ 400 ng/dl. Dávka byla titrována podle potřeby až do maximální výše 50 mg denně. Pouze 51,6 % pacientů zůstalo u počáteční dávky bez titrace. Pouze 64 % pacientů splňovalo na konci léčebného cyklu kritéria autorů pro dostatečnou odpověď. Autoři dále odhalili souvislost mezi testikulárním objemem > 14 ml a hladinou LH ≤ 6 IU/l před léčbou a dostatečnou odpovědí na léčbu pomocí KC [8]. Da Ros et al prospektivně hodnotili kohortu 125 mužů s hypoandrogenizmem, kteří v rámci otevřené studie užívali 25 mg KC denně po dobu min. tří měsíců. Úspěch léčby autoři definovali pomocí kritéria hladiny celkového testosteronu po léčbě > 500 ng/dl nebo ve středu normálního rozmezí. Z hlediska hormonálního efektu byla léčba obecně úspěšná. Autoři zjistili, že pouze stratifikace pacientů podle věku před zahájením léčby predikovala méně výraznou hormonální odpověď [1]. Shabsigh et al prospektivně hodnotili kohortu 36 mužů léčených pomocí 25 mg KC v otevřené studii. Autoři pozorovali průměrné zvýšení hladiny celkového testosteronu o 146 %. Autoři nehodnotí, které faktory před léčbou predikují úspěch podávání KC [9]. Guay et al prospektivně hodnotí 173 mužů, kteří v rámci čtyřměsíční otevřené studie užívali 50 mg KC každý druhý den. Autoři zaznamenali signifikantní zvýšení hladiny celkového i volného testosteronu u všech léčených subjektů. Celkovou dostatečnou odpověď na léčbu autoři definovali pouze



s ohledem na zlepšení erektilní funkce bez ohledu na hormonální parametry [10].

Autoři srovnávají dosažení dostatečné hormonální odpovědi při léčbě pomocí KC s tradiční substitucí exogenního testosteronu. Ramasamy et al provedli retrospektivní studii zahrnující subjekty odpovídajícího věku, v níž bylo 31 mužů léčeno pomocí 25 mg KC denně a 62 mužů pomocí testosteronu v injekční formě nebo ve formě gelu. Při srovnávání výsledku léčby pomocí KC a testosteronu ve formě gelu autoři zaznamenali srovnatelný účinek s ohledem na medián hladiny celkového testosteronu po léčbě, ovšem významně menší účinek při srovnání s injekční aplikací testosteronu. Tento výsledek však nezohledňuje suprafyziologické hormonální výkyvy krátce po aplikaci každé injekce [11]. Taylor et al rovněž retrospektivně srovnávají 104 mužů, kteří byli léčeni pomocí 50 mg KC každý druhý den nebo testosteronu ve formě gelu. Dávka KC byla titrována takovým způsobem, aby se dosažená hladina celkového testosteronu po léčbě pohybovala v rozmezí normálních hodnot. Navzdory nižšímu věku pacientů léčených pomocí substituce exogenního testosteronu byla hladina celkového testosteronu po léčbě v obou skupinách srovnatelná. Není překvapivé, že hladina LH před léčbou byla signifikantně nižší v kohortě pacientů léčených pomocí KC z důvodu výběrového zkreslení oproti pacientům s primárním testikulárním selháním [12]. Ramasamy et al stejně jako Taylor et al neprovedli analýzu parametrů (před léčbou), pomocí kterých by bylo možné předpovědět dostatečnou odpověď na léčbu pomocí KC [11,12].

Pomocí validovaných dotazníků bylo hodnoceno rovněž zlepšení symptomů souvisejících s hypoandrogenizmem po léčbě. Mazzola et al a Katz et al pomocí dotazníku ADAM (the androgen deficiency in aging males) prokázali zlepšení minimálně tří symptomů u 60 % pacientů z jedné kohorty [8,13]. Ramasamy et al zjistili podobný výsledek při užití dotazníku ADAM v obou kohortách pacientů – léčených pomocí KC i substitucí exogenního testosteronu [11]. Taylor et al prokázali

zlepšení celkového skóre dotazníku ADAM u 91 % pacientů užívajících KC, autoři však neprovedli žádné srovnání s kohortou pacientů, kteří byli léčeni pomocí exogenního testosteronu [12].

V nedávné době byly v USA dokončeny dvě klinické studie fáze II testující preparát eKC. V otevřené, randomizované studii testující eKC a testosteron ve formě gelu u mužů, kteří v minulosti podstoupili substituční léčbu exogenním testosteronem, Kaminetsky et al po šestiměsíčním cyklu zjistili srovnatelné hladiny celkového i volného testosteronu. Autoři zaznamenali významné zlepšení spermiogramu pouze ve větvi zahrnující muže léčené pomocí eKC [14]. Wiehle et al provedli randomizovanou, placebem kontrolovanou, multicentrickou studii fáze II testující tříměsíční léčbu pomocí eKC a testosteronu ve formě gelu u 120 mužů. Studie byla dvojité zaslepená pouze pro účely testování perorální medikace. Primární výsledný parametr (hladina celkového testosteronu po léčbě) byla srovnatelná při použití gelu i eKC v dávkování 12,5 i 25 mg denně. U pacientů užívajících eKC nedošlo ke změně parametrů spermiogramu [5].

HYPOGONADOTROPNÍ HYPOGONADIZMUS A ODPOVĚĎ NA LÉČBU POMOCÍ KLOMIFEN CITRÁTU

Pacienti s vrozeným hypogonadotropním hypogonadizmem (jako např. Kallmannův syndrom) nejsou vzhledem k nedostatečné funkci hypofýzy považováni za vhodné kandidáty pro léčbu pomocí KC. Whitten et al však ve své retrospektivní případové studii prokázali efekt léčby na hormonální funkci u třech pacientů s idiopatickým nebo získaným hypogonadotropním hypogonadizmem. Za zmínku stojí, že u všech třech pacientů činila hladina LH a FSH před léčbou méně než 1 mIU/ml [15]. Ioannidou-Kadis et al provedli podrobnou farmakodynamickou analýzu aplikace 50 mg KC každý druhý den u mužů s idiopatickým hypogonadotropním hypogonadizmem. Byl úspěšně navozen noční pulzační režim hladiny LH a terapeutický androgenní efekt – s ohledem na hladinu celkového a kalkulovaného vol-

ného testosteronu v séru – přetrval po dobu tří týdnů po ukončení terapie, výsledek, který se opakuje i v ostatních studiích testujících KC a eKC [5, 16].

Pacienti se získaným pan-hypopituitarizmem pravděpodobně na léčbu pomocí SERM nebudou reagovat. Ribeiro et al léčili v prospektivní otevřené studii devět pacientů, kteří dříve podstoupili operační resekci nefunkčního adenomu hypofýzy, pomocí 50 mg KC denně. Pouze u jednoho pacienta byla zaznamenána dostatečná androgenní odpověď, u ostatních pacientů došlo k „paradoxnímu“ poklesu hladiny celkového testosteronu bez jakýchkoli změn v hladině gonadotropinu [17]. Ribeiro et al uvádějí výraznější androgenní odpověď v jiné prospektivní, otevřené studii zahrnující pacienty s prolaktinomem, kteří byli léčeni pomocí agonistů dopaminu a 50 mg KC po dobu 12 týdnů. Autoři zaznamenali pozitivní odpověď u 10 ze 14 mužů (71 %), neuvádějí však kritéria pro dostatečnou odpověď. Autoři rovněž zjistili, že hladina celkového testosteronu zůstala stabilní od čtvrtého týdne po terapii (první měření po ukončení léčby) až do 12. týdne. Je zajímavé, že polovina pacientů, u nichž byla léčba účinná, podstoupila předchozí operaci hypofýzy. Autoři nezaznamenali po ukončení terapie žádnou změnu v hladině prolaktinu [17].

LÉČBA POMOCÍ SERM A BEZPEČNOST

Žádný z autorů (Taylor et al, Shabsigh et al, Da Ros et al, Katz et al) nezaznamenal u pacientů léčených pomocí KC výskyt žádných závažných nežádoucích účinků [1,9,12,13]. Da Ros et al zaznamenali u 5 % pacientů citlivost v areolární oblasti, která v některých případech přetrvala i po ukončení léčby [1]. Chua et al provedli metaanalýzu údajů týkajících se využití SERM pouze při léčbě idiopatické mužské infertility. Autoři nezjistili žádné významné rozdíly s ohledem na výskyt nežádoucích účinků mezi léčbou a placebem (ve všech případech se jednalo o mírné nežádoucí účinky) [18]. Wiehl et al uvádějí výskyt třech případů mírných až středně závažných nežádoucích účinků při podávání 25 mg eKC denně [5].

Estradiol je důležitý bezpečnostní parametr, který by měl být sledován v průběhu léčby, protože umožňuje predikovat riziko gynekomastie. Většina citovaných studií však bohužel nezohledňuje zvýšenou hladinu estradiolu jako bezpečnostní parametr. Přesto všechny studie, které disponují údajem o hladině estradiolu po terapii, uvádějí průměrné hodnoty ≤ 50 ng/dl [8,9,17,19]. Jedinou výjimku představuje podávání 12,5 mg eKC denně ve studii fáze II autorů Wiehl et al [5]. Moskovic et al rovněž zaznamenali zlepšení kostní denzity krčku kosti stehenní a obratlů bederní páteře po 12měsíční léčbě pomocí KC [19].

DISKUZE

V uplynulé dekádě bylo publikováno několik studií, které zkoumají hormonální a symptomatické výsledky u mužů s hypoandrogenizmem, kteří podstoupili léčbu pomocí SERM. Tyto studie obecně uvádějí při aplikaci SERM i substituci exogenního testosteronu srovnatelné údaje s ohledem na dosažení dostatečné hladiny celkového a volného testosteronu i zlepšení skóre validovaných dotazníků. Zřejmou výhodou léčby SERM je zachování spermatogeneze během terapie, jak dokazují dvě klinické studie fáze II testující léčbu pomocí eKC. Léčba pomocí SERM je pacienty dobře snášena, ačkoli nejsou k dispozici žádné dlouhodobé studie, které by hodnotily výskyt závažnějších nežádoucích účinků. Další výhody léčby pomocí SERM zahrnují pohodlnou perorální aplikaci, zachování testikulárního objemu, cenu léčby a absenci rizika vystavení rodinných příslušníků škodlivým androgenním vlivům jako např. v případě transdermální aplikace testosteronu [12].

V naší praxi se při vyšetření spoléháme na hodnotu biologicky dostupného testosteronu k určení androgenního stavu. Ashok et al zjistili, že 37 % pacientů s nízkou hladinou celkového testosteronu (ve vztahu k věku) mělo ve skutečnosti normální hladiny přímo stanoveného biologicky dostupného testosteronu [20]. Pro definici hypoandrogenizmu užíváme hraniční hodnotu kalkulovaného biologicky dostupného testosteronu 154 ng/dl, jak navrhol A. Vermeulen [21]. V praxi zahá-

jíme léčbu aplikací 50 mg KC každý druhý den s titrací dávky maximálně do 50 mg KC denně. Dva týdny po zahájení léčby provádíme první měření hladiny celkového testosteronu a stanovení kalkulovaného biologicky dostupného testosteronu, FSH, LH a estradiolu. Pokud je terapie pacientem dobře snášena, provádí se čtyři měsíce od zahájení léčby měření hladiny celkového testosteronu, hemoglobinu, estradiolu a PSA. Pro estradiol užíváme bezpečnostní hraniční hodnotu 50 pg/ml anebo poměr celkového testosteronu k estradiolu < 10 .

Klinické studie testující léčbu pomocí SERM prokazují přijatelný bezpečnostní profil. Potenciální nežádoucí účinky léčby zahrnují podrážděnost, gynekomastii, zvýšenou hladinu PSA, erytrocytózu a poruchy vidění v důsledku hyperplazie hypofýzy. Mezi další předpokládaná rizika substituční terapie testosteronem patří tromboembolické příhody, zhoršení spánkové apnoe, kardiovaskulární morbidita a zhoršování již závažných symptomů dolních cest močových. Důkazy pro druhou skupinu uvedených komplikací však pocházejí pouze z kohort pacientů léčených výhradně pomocí substituce exogenního testosteronu, a zůstávají tak rozporuplné. Ve výjimečných případech jsme zaznamenali „paradoxní“ odpověď na aplikaci KC nebo pokles testosteronu pod počáteční hladinu. Tento fenomén byl popsán v případových studiích v podobě sekundární azoospermie při léčbě pomocí KC [22]. Hussein et al uvádějí, že 3,2 % pacientů s azoospermii zaznamenalo při léčbě pomocí KC „paradoxní“ androgenní odpověď [4]. Očekávají se údaje týkající se testikulární atrofie při léčbě pomocí SERM, v naší praxi jsme se však s tímto problémem ještě nesetkali. Dále je třeba hodnotit dlouhodobý dopad SERM na minerální denzitu skeletu.

Nás přehledový článek vykazuje několik omezení. Díky našim kritériím pro zařazení do studie nemusely být do přehledu zahrnuty všechny studie, které mohly obohatit naše závěry. Zařazení pouze krátkodobých studií o nedostatečné statistické síle mohlo být překážkou pro odhalení dalších nežádoucích účinků. Vzhledem

k absenci studií úrovně 1a jsme neprováděli metaanalýzu publikací.

ZÁVĚR

Léčba symptomatického mužského hypoandrogenizmu pomocí SERM se zdá být účinná a pacienty dobře snášena. Srovnání s tradiční substitucí exogenního testosteronu prokazuje, že obě terapie jsou srovnatelné s ohledem na hormonální parametry a symptomatický efekt při současném zachování spermatogeneze. Je však nezbytné provedení dalších kvalitních studií, které budou podrobně hodnotit kompletní bezpečnostní profil SERM.

Literatura

1. Da Ros CT, Averbeck MA. Twenty-five milligrams of clomiphene citrate presents positive effect on treatment of male testosterone deficiency – a prospective study. *Int Braz J Urol* 2012; 38(4): 512–518.
2. Moss JL, Crosnoe LE, Kim ED. Effect of rejuvenation hormones on spermatogenesis. *Fertil Steril* 2013; 99(7): 1814–1820. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.003.
3. Ross LS, Kandel GL, Prinz LM et al. Clomiphene treatment of the idiopathic hypofertile male: high-dose, alternate-day therapy. *Fertil Steril* 1980; 33(6): 618–623.
4. Hussein A, Ozgok Y, Ross L et al. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int* 2013; 111 (3 Pt B): E110–114. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11485.x.
5. Wiehl RD, Fontenot GK, Wike J et al. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril* 2014; 102(3): 720–727. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.004.
6. Turpen RM, Fesperman SF, Sultan S et al. Levels of evidence ratings in the urological literature: an assessment of interobserver agreement. *BJU Int* 2010; 105(5): 602–606. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09181.x.
7. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12): 3546–3552.
8. Mazzola CR, Katz DJ, Loghmanieh N et al. Predicting biochemical response to clomiphene citrate in men with hypogonadism. *J Sex Med* 2014; 11(9): 2302–2307. doi: 10.1111/jsm.12592.
9. Shabsigh A, Kang Y, Shabsigh R et al. Clomiphene citrate effects on testosterone/estrogen ratio in male hypogonadism. *J Sex Med* 2005; 2(5): 716–721.
10. Guay AT, Jacobson J, Perez JB et al. Clomiphene increases free testosterone levels in men with both secondary hypogonadism and erectile dysfunction: who does and does not benefit? *Int J Impot Res* 2003; 15(3): 156–165.
11. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR et al. Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. *J Urol* 2014; 192(3): 875–879. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.089.

12. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med* 2010; 7 (1 Pt 1): 269–276. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01454.x.
13. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R et al. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. *BJU Int* 2012; 110(4): 573–578. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10702.x.
14. Kaminetsky J, Werner M, Fontenot G et al. Oral enclomiphene citrate stimulates the endogenous production of testosterone and sperm counts in men with low testosterone: comparison with testosterone gel. *J Sex Med* 2013; 10(6): 1628–1635. doi: 10.1111/jsm.12116.
15. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 86(6): 1664–1668.
16. Ioannidou-Kadis S, Wright PJ, Neely RD et al. Complete reversal of adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 86(5): 1513.e5–e9.
17. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1): 163–169. doi: 10.1530/EJE-09-0084.
18. Chua ME, Escusa KG, Luna S et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* 2013; 1(5): 749–757. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00107.x.
19. Moskovic DJ, Katz DJ, Akhavan A et al. Clomiphene citrate is safe and effective for long-term management of hypogonadism. *BJU Int* 2012; 110(10): 1524–1528. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10968.x.
20. Ashok S, Sigman M. Bioavailable testosterone should be used for the determination of androgen levels in infertile men. *J Urol* 2007; 177(4): 1443–1446.
21. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (Suppl 3): 28–31.
22. Pasqualotto FF, Pasqualotto EB. Is there a special subgroup of males with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism who may respond with increases in sperm concentration after clomiphene citrate? *Fertil Steril* 2007; 88(1): 249.