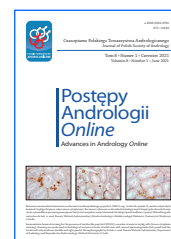




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

STANOWISKO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO NA TEMAT WPŁYWU ZAKAŻENIA WIRUSEM SARS-COV-2 NA MĘSKI UKŁAD ROZRODCZY

STATEMENT OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY REGARDING TO THE IMPACT OF SARS-COV-2 VIRUS INFECTION ON MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Szymon Bakalczuk^{1*}, Grzegorz Jakiel², Piotr Jędrzejczak³, Jolanta Słowikowska-Hilczer⁴, Artur Wdowiak⁵, Jan Karol Wolski^{6,7}

¹Ovum Rozrodczość i Andrologia, Lublin, ²Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, ³Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ⁴Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ⁵Pracownia Techniki Diagnostycznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ⁶Przychodnia Novum, Warszawa, ⁷Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

*Autor do korespondencji/corresponding author: Szymon Bakalczuk, Ovum Rozrodczość i Andrologia, Lublin, 21-030 Motycz, Konopnica 85F
tel. +48 81 718 08 32, e-mail: szymonbakalczuk@o2.pl

Otrzymano/received: 15.03.2021 r. Zaakceptowano/accepted: 17.03.2021 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2021.03](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2021.03)



Streszczenie

Od ok. 1,5 roku wirus SARS-CoV-2 rozprzestrzenił się na całym świecie powodując u ok. 20% zakażonych umiarkowane lub ciężkie objawy COVID-19. Ze względu na obecność receptorów ACE-2 (enzym konwertujący angiotensynę 2), jak i TMPRSS2 (przezbłonowa proteaza serynowa 2), w komórkach Leydiga, Sertolego i komórkach spermatogenezy, męskie gonady mogą być miejscem infekcji koronawirusem. W przebiegu infekcji może występować zapalenie jąder, które jest przyczyną uszkodzenia ich czynności plemnikotwórczej i hormonalnej. Ponadto pogorszenie męskiej płodności i sprawności seksualnej może być związane z uogólnioną reakcją na zakażenie. W artykule przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u mężczyzn starających się o dziecko, którzy przebyli COVID-19, na podstawie aktualnego stanu wiedzy.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, infekcje, gonada męska, płodność



Artykuł jest udostępniany na podstawie Licencji Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

Abstract

For about 1.5 years, the SARS-CoV-2 virus has spread around the world, causing moderate or severe COVID-19 symptoms in approximately 20% of infected persons. Due to the presence of ACE-2 (angiotensin converting enzyme type 2) and receptors TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2), in Leydig, Sertoli and spermatogenesis cells, male gonads may be the site of coronavirus infection. Inflammation of the testicles may occur in the course of infection, causing damage to their seminiferous and hormonal activity. In addition, deterioration of male fertility and sexual function may be associated with a generalized response to infection. The article presents recommendations for diagnostic and therapeutic procedures in men who have had COVID-19 and try to conceive a child, based on the current state of knowledge.

Key words: SARS-CoV-2, infections, male gonad, fertility

Skróty / Abbreviations

ACE-2 – enzym konwertujący angiotensynę 2 (ang. *angiotensin converting enzyme type 2*); ART – procedury rozrodu wspomaganego (ang. *assisted reproductive technology*); COVID-19 – choroba spowodowana przez koronawirusa w 2019 r. (ang. *coronavirus disease 2019*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); SARS-CoV-2 – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*); SHBG – białko wiążące hormon (ang. *sex hormone binding globulin*); T – testosteron (ang. *testosterone*); TMPRSS2 – przez błonową proteazę serynową 2 (ang. *transmembrane protease, serine 2*)

W ciągu roku koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, ang. *severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2*) rozprzestrzenił się na całym świecie i według oficjalnych danych na dzień 10 marca 2021 r. zakażonych zostało ponad 117 mln osób, z czego ok. 20% ma umiarkowane lub ciężkie objawy COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*). Nie ma jednoznacznych dowodów na to, czy prawdopodobieństwo zakażenia jest uzależnione od płci. Z licznych obserwacji wynika jednak, że przebieg infekcji u mężczyzn może być cięższy. Wirus SARS-CoV-2 przenosi się głównie drogą kropelkową. Wyodrębnienie koronawirusa z krwi oraz kału nasuwa przypuszczenie, że patogen ten może być obecny w innych płynach ustrojowych, które stanowią potencjalne źródło jego transmisji na inne osoby (Sharun i wsp., 2020).

Warunkiem wniknięcia wirusa do komórki jest obecność na niej receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE-2, ang. *angiotensin converting enzyme type 2*) przy współdziałaniu przez błonową proteazę serynową 2 (TMPRSS2, ang. *transmembrane protease, serine 2*) (Hoffmann i wsp., 2020). W jądrze obecne są zarówno receptory ACE-2, jak i TMPRSS2 (Hoffmann i wsp., 2020; Wang i Xu, 2020). Dotyczy to m.in. spermatogonii, komórek Leydiga i Sertolego. Ekspresja tych receptorów jest jednakże znacznie mniejsza niż w drogach oddechowych, stąd trudno wnioskować, czy jądro może być miejscem infekcji wirusem SARS-CoV-2 (Pan i wsp., 2020). Podobnie obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, czy koronawirus przenika przez barierę krew–jądro. W przebiegu infekcji u części chorych występowało zapalenie jąder o różnym nasileniu, lecz jak dotąd nie wykryto obecności wirusa w męskich gonadach (Yang i wsp., 2020). Powstałe w jądrach nacieki leukocytarne sugerują powstanie reakcji immunologicznej, która

może być przyczyną uszkodzenia jąder (Xu i wsp., 2006). Nie można też wykluczyć, że powstała reakcja zapalna przyczynia się do czasowego przerwania integralności bariery krew–jądro, co może spowodować upośledzenie spermatogenezy i powstanie przeciwciał przeciwpłemnikowych (Hamdi i wsp., 2020). Ekspresję ACE-2 oraz TMPRSS2 wykazano również w pęcherzykach nasiennych, gruczole krokowym oraz drogach moczowych, co czyni te narządy potencjalnymi miejscami zakażenia (Massarotti i wsp., 2021).

W większości badań dotyczących pacjentów po zdiagnozowaniu infekcji SARS-CoV-2 nie stwierdzono obecności wirusa w nasieniu (Guo i wsp., 2021; Holtmann i wsp., 2020; Kayaaslan i wsp., 2020; Pan i wsp., 2020; Stanley i wsp., 2020). Jednak u niektórych chorych podczas aktywnej formy choroby wykazano koronawirusa w ejakulacie (średnio u ok. 5% mężczyzn) (Li i wsp., 2020a; Karia i wsp., 2020). Otwartą kwestią pozostaje fakt, czy źródłem wirusa było zakażenie w jądrze czy przede wszystkim w gruczole krokowym, pęcherzykach nasiennych i gruczołach opuszkowo-cewkowych. Nie można także wykluczyć, że wirus do ejakulatu przedostał się z cewki moczowej (Massarotti i wsp., 2021; Li i wsp., 2020a).

Dokonano oceny porównawczej jakości nasienia pacjentów chorych na COVID-19 oraz mężczyzn zdrowych i stwierdzono obniżenie wszystkich podstawowych parametrów nasienia u mężczyzn z infekcją (Holtmann i wsp., 2020; Maleki i Tartibian, 2021). Wykazano także wzrost stężenia cytokin prozapalnych i parametrów stresu oksydacyjnego w nasieniu oraz zwiększenie apoptozy plemników, co może dodatkowo negatywnie oddziaływać na męski potencjał rozrodczy. Zmiany te utrzymywały się pomimo ustąpienia objawów choroby przez ok. 3 miesiące (Maleki

i *Tartibian, 2021*). Niewątpliwie czynnikiem, który także może mieć wpływ na pogorszenie parametrów nasienia, jest występowanie gorączki u chorych na COVID-19 (*Li i wsp., 2020b*). Podwyższona temperatura ciała może się przyczynić do obniżenia koncentracji i ruchliwości plemników, zaburzeń ich budowy, a także zwiększenia fragmentacji DNA plemników (*Sergerie i wsp., 2007*). Kolejne czynniki, które mogą mieć wpływ na pogorszenie jakości nasienia, to uboczne działania leków steroidowych, antywirusowych i antyretrowirusowych, stosowanych w leczeniu pacjentów z COVID-19 (*Gür i wsp., 2005; Lorusso i wsp., 2010*).

Obecnie nie jest możliwe ustalenie, czy pogorszenie męskiej zdolności rozrodczej w wyniku zakażenia koronawirusem jest związane z bezpośrednim wpływem patogenu na męski układ płciowy czy reakcją uogólnioną na zakażenie. Trudno jest także przewidywać, kiedy można się spodziewać uzyskania normalizacji parametrów nasienia, jeśli nastąpi ich pogorszenie w wyniku infekcji SARS-CoV-2. Wydaje się, że minimalny czas to okres 3 miesiące, obejmujący jeden cykl spermatogenezy i okres magazynowania plemników w najądrzu (*Hamdi i wsp., 2020*). W okresie rekonwalescencji po COVID-19 u mężczyzn z par niepełnych warto rozważyć suplementację preparatami antyoksydantów i mikroelementów.

Obecnie nie ma podstaw do uznania zakażenia koronawirusem za chorobę przenoszoną drogą płciową, chociaż nie można tego wykluczyć. Jeżeli nawet w dalszych badaniach potwierdzona zostanie obecność wirusa w nasieniu, to możliwość zakażenia przez kontakt seksualny jest niewielka w porównaniu z drogą kropelkową skierowaną na infekcję układu oddechowego (*Sharun i wsp., 2020*). Ocena wpływu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na proces spermatogenezy, odwracalność tego procesu oraz rozwój potencjalnej terapii na zakażenie wymagają dalszych badań.

Prace dotychczas publikowane obejmowały analizy małych, nierandomizowanych grup pacjentów, którzy chorowali na COVID-19 w pierwszej połowie 2020 r. i często nie podlegały recenzji, są więc nie do końca wiarygodne. Ponieważ pandemia de facto zaczęła się w styczniu 2020 r., nie ma wiarygodnego przeniesienia wpływu SARS-CoV-2 na liczbę ciąż, a tym bardziej na liczbę urodzonych dzieci. Prace publikowane w drugiej połowie 2021 r. powinny przynieść więcej usystematyzowanych danych na ten temat.

Stan zapalny jąder, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, może powodować uszkodzenie struktury jądra i następne zmiany wsteczne z rozwojem hipogonadyzmu hipogonadotropowego. U mężczyzn po 2–3 miesiącach po przechorowaniu COVID-19 obserwowano znamienne statystycznie obniżenie we krwi stężenia testosteronu (T, ang. *testosterone*) i podwyższenie stężenia hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) oraz obniżenie współczynników T/LH i FSH (hormon folikulotropowy, ang. *follicle-stimulating hormone*)/LH w porównaniu

z grupą kontrolną składającą się z mężczyzn, którzy nie mieli infekcji SARS-CoV-2 (*Ma i wsp., 2020*).

Z kolei wiadomo, że u mężczyzn starszych oraz z chorobami ogólnoustrojowymi takimi jak np. choroba nowotworowa, zespół metaboliczny czy otyłość stężenie testosteronu jest obniżone, co sprzyja nasileniu stanu zapalnego. *Rastrelli i wsp. (2021)* stwierdzili, że niskie stężenie testosteronu całkowitego, wolnego i białka wiążącego hormony (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) oraz wyższe stężenie LH są stwierdzane w surowicy krwi mężczyzn z ciężkim przebiegiem COVID-19, którzy mają gorsze rokowanie co do przeżycia.

Wirus SARS-CoV-2 może również powodować zapalenie mózgu, w tym zapalenie przysadki (*Pascual-Goñi i wsp., 2020*), co może prowadzić do jej niewydolności i rozwoju m.in. hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Ponadto w przebiegu COVID-19, zwłaszcza ciężkiej postaci, obserwuje się znaczne podwyższenie stężenia cytokin prozapalnych, które mają działanie hamujące czynność układu podwzgórze–przysadka–jądra (*Saliccia i wsp., 2020*). Dodatkową przyczyną pojawienia się objawów hipogonadyzmu czynnościowego jest stres spowodowany samą chorobą i obawą o jej przebieg, ale także pogorszeniem sytuacji życiowej (*Dutta i Sengupta, 2021*).

W związku z potencjalnym ryzykiem obniżenia stężenia testosteronu w surowicy krwi mężczyzn, którzy chorowali na COVID-19, zalecamy badanie andrologiczne i ocenę hormonalną (stężenie we krwi LH, testosteronu całkowitego, ewentualnie także testosteronu wolnego) w momencie rozpoznania infekcji i kilka miesięcy (co najmniej 3 miesiące) po wyzdrowieniu.

Aktualnie nie dysponujemy wiedzą na temat potencjalnego wpływu szczepienia przeciwko COVID-19 na proces spermatogenezy. W związku z tym zasadne jest wstrzymanie procedur rozrodo wspomaganego (ART, ang. *assisted reproductive technology*), które wiążą się z oddaniem nasienia (inseminacja domaciczna, zapłodnienie pozaustrojowe) od momentu przyjęcia pierwszej dawki do co najmniej kilku dni po przyjęciu drugiej dawki szczepionki, w celu uzyskania czasu na ustabilizowanie odpowiedzi immunologicznej i rozwój przeciwciał przeciwwirusowych. W sytuacji gdy nie zaburza to w sposób istotny procesu terapeutycznego niepłodności, najbezpieczniejsze wydaje się odłożenie procedur związanych z oddaniem nasienia na okres 2 miesięcy po drugiej dawce szczepienia (*ESHRE, 2021*). Z kolei w przypadku, gdy procedury te nie mogą zostać odłożone w czasie, najbardziej zasadnym wydaje się zamrożenie nasienia przed przyjęciem szczepionki.

Oddanie nasienia do krioprezerwacji przed leczeniem chorób nowotworowych nie może być odkładane w czasie. W przypadku wystąpienia infekcji COVID-19 u mężczyzny przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego nasienie powinno zostać zamrożone z zastosowaniem szczególnych środków bezpieczeństwa. Należy unikać wirowania próbki nasienia przed zamrożeniem, aby uniknąć ryzyka rozprzestrzenienia wirusa. Nasienie

powinno być umieszczone w słómkach przeznaczonych do przechowywania materiału zakaźnego. Urządzenie do zamykania słomek powinno być dezynfekowane zaraz po przygotowaniu słomek do zamrożenia (Paoli i wsp., 2020; Pomeroy i Schiewe, 2020; Yakass i Woodward, 2020). Biorąc pod uwagę przebyty stan gorączkowy i potencjalną obecność SARS-CoV-2 w nasieniu, należy zalecić odczekanie 3 miesięcy przed wznowieniem procedur ART u mężczyzn, którzy zachorowali na COVID-19.

■ Piśmiennictwo

Dutta S., Sengupta P.: SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci.* 2021, 28(1), 23–26. DOI: 10.1007/s43032-020-00261-z. PMID: 32651900.

ESHRE (2021). Statements Assisted reproduction and COVID-19. <https://www.eshre.eu/Home/COVID19WG>.

Guo L., Zhao S., Li W., Wang Y., Li L., Jian S. i wsp.: Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology.* 2021, 9 (1), 42–47. DOI: 10.1111/andr.12848. PMID: 32598557.

Gür S., Bozkurt T., Türk G.: Short term effects of dexamethasone on hyaluronidase activity and sperm characteristics in rams. *Anim Reprod Sci.* 2005, 90, 255–263. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2005.01.021. PMID: 16298273.

Hamdi M., Bendayan M., Huyghe E., Soufir J.C., Amar E., El Osta R. i wsp.: COVID-19 and andrology: Recommendations of the French-speaking Society of Andrology (Société d'Andrologie de langue Française SALF). *Basic Clin Androl.* 2020, 30, 10. DOI: 10.1186/s12610-020-00106-4. PMID: 32685170.

Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. i wsp.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020, 181(2), 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052. PMID: 32142651.

Holtmann N., Edimiris P., Andree M., Doehmen C., Baston-Buest D., Adams O. i wsp.: Assessment of SARS-CoV-2 in human semen – a cohort study. *Fertil Steril.* 2020, 114(2), 233–238. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028. PMID: 32650948.

Karia R., Gupta I., Khandait H., Yadav A., Yadav A.: COVID-19 and its Modes of Transmission. *SN Compr Clin Med.* 2020, 1, 1–4. DOI: 10.1007/s42399-020-00498-4. PMID: 32904860.

Kayaaslan B., Korukluoglu G., Hasanoglu I., Kalem A.K., Eser F., Akinci E. i wsp.: Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. *Urol Int.* 2020, 104, 678–683. DOI: 10.1159/000510531. PMID: 32781456.

Li D., Jin M., Bao P., Zhao W., Zhang S.: Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020a; 3: e208292. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292. PMID: 32379329.

Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Liang Y., Huang T.B., Zhang H.Y. i wsp.: COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of metaanalysis. *J Med Virol.* 2020b, 92 (6), 577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757. PMID: 32162702.

Lorusso F., Palmisano M., Chironna M., Vacca M., Masciandaro P., Bassi E. i wsp.: Impact of chronic viral diseases on semen parameters. *Andrologia.* 2010, 42 (2), 121–126. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00970.x. PMID: 20384803.

Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Ye G., Mao Y. i wsp.: Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021, 93 (1), 456–462. DOI: 10.1002/jmv.26259. PMID: 32621617.

Maleki B.H., Tartibian B.: COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction.* 2021, 161 (3), 319–331. DOI: 10.1530/REP-20-0382. PMID: 33522983.

Massarotti C., Garolla A., Maccarini E., Scaruffi P., Stigliani S., Anserini P. i wsp.: SARS-CoV-2 in the semen: where does it come from? *Andrology.* 2021, 9 (1), 39–41. DOI: 10.1111/andr.12839. PMID: 32533891.

Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Li H., Patel D.P. i wsp.: No evidence of SARSCoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. *Fertil Steril.* 2020, 113 (6), 1135–1139. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024. PMID: 32482249.

Paoli D., Pallotti F., Nigro G., Aureli A., Perlorca A., Mazzuti L. i wsp.: Sperm cryopreservation during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Endocrinol Invest.* 2020, 1–6. DOI: 10.1007/s40618-020-01438-8. PMID: 33040303.

Pascual-Goñi E., Fortea J., Martínez-Domeño A., Rabella N., Tecame M., Gomez-Oliva C. i wsp.: COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020, 7 (5), e823. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000823. PMID: 32587102.

Pomeroy K.O., Schiewe M.C.: Cryopreservation and IVF in the time of COVID-19: what is the best good tissue practice (GTP)? *J Assist Reprod Genet.* 2020, 37 (10), 2393–2398. DOI: 10.1007/s10815-020-01904-5. PMID: 32748306.

Rastrelli G., Di Stasi V., Inglese F., Beccaria M., Garuti M., Di Constanzo D. i wsp.: Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021, 9 (1), 88–98. DOI: 10.1111/andr.12821. PMID: 32436355.

Salciccia S., Del Giudice F., Gentile V., Mastroianni C.M., Pasculli P., Di Lascio G. i wsp.: Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. *Endocrine.* 2020, 70(2), 206–210. DOI: 10.1007/s12020-020-02515-x. PMID: 33030665.

Sergerie M., Mieusset R., Croute F., Daudin M., Bujan L.: High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil Steril.* 2007, 88 (4), 970 e1–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.045. PMID: 17434502.

Sharun K., Tiwari R., Dhama K.: SARS-CoV-2 in semen: Potential for sexual transmission in COVID-19. *Intern J Surg.* 2020, 84, 156–158. DOI: 10.1016/j.ijisu.2020.11.011. PMID: 33197596.

Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D.: Coronavirus disease (COVID-19) and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril.* 2020, 114(1), 33–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001. PMID: 32622411.

Wang Z., Xu X.: scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020, 9(4), 920. DOI: 10.3390/cells9040920. PMID: 32283711.

Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X., Gong E. i wsp.: Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod.* 2006, 74 (2), 410–416. DOI: 10.1095/biolreprod.105.044776. PMID: 16237152.

Yakass M.B., Woodward B.: COVID-19: should we continue to cryopreserve sperm during the pandemic? *Reprod Biomed Online.* 2020, 40(6), 905. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.004. PMID: 32334942.

Yang M., Chen S., Huang B., Zhong J.M., Su H., Chen Y.J. i wsp.: Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus.* 2020, 6(5), 1124–1129. DOI: 10.1016/j.euf.2020.05.009. PMID: 32563676.