



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



1 DATA 26/02/2015

2

AIFA CONCEPT PAPER

3

TITOLO: APPROCCIO FARMACOLOGICO ALL'INFERTILITA' DI COPPIA- LE GONADOTROPINE

4

Preparazione del Draft	01/08/2013
Approvazione del Draft e rilascio per la consultazione	21/10/2014
Inizio della consultazione	02/03/2015
Fine della consultazione	30/05/2015

I commenti dovranno essere inseriti nell'apposito [form](#).

Si precisa che i commenti inviati, pur formando oggetto di valutazione da parte di AIFA, non saranno necessariamente inseriti nel documento definitivo.

5 **1. INTRODUZIONE**

6 La sterilità di coppia viene definita come l'incapacità a concepire figli dopo un anno di rapporti
7 sessuali regolari senza adozione di misure contraccettive; essa viene distinta in primaria, quando
8 la coppia non è mai riuscita a concepire, o secondaria se consegue a un precedente successo.

9 La percentuale di coppie coinvolte in questo problema varia dall'8% al 20%. Complessivamente
10 la stima di prevalenza internazionale è pari al 9%, con un 3,5-16,7% nelle Nazioni sviluppate e al
11 6,9%-9,3% nelle Nazioni in via di sviluppo.

12 Va considerato che la probabilità di un concepimento si aggira sul 20-25% per ogni ciclo e sul
13 60% nei primi 6 mesi per arrivare all'84% nel primo anno e al 92% nel secondo. Circa una coppia
14 su 10 si rivolge al medico a causa di problemi di infertilità.

15 Le cause della infertilità possono essere ricondotte a fattori maschili, come alterazioni
16 quantitative e qualitative dei parametri seminali, a fattori femminili, come disturbi ovulatori,
17 patologie ovariche, difetti tubarici e cervicali, e a fattori riferiti a entrambi i membri della coppia.
18 Circa il 5-15% dei casi di sterilità rimane di origine sconosciuta.

19 In particolare, i dati del registro italiano sulla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)
20 indicano che l'infertilità è dovuta a cause femminili nel 35,5% dei casi (disordini ovulatori,
21 endometriosi, malformazioni degli organi sessuali); maschili nel 35,4%; di coppia nel 15%; a
22 cause idiopatiche nel 13,2% dei casi, altro 1%.

23 L'approccio farmacologico all' infertilità di coppia dipende, ovviamente, dal fattore etiologico e
24 si avvale di varie molecole. Uno dei capisaldi della terapia sia nell'uomo che nella donna è
25 rappresentato dall'impiego delle gonadotropine umane FSH ed LH da sole o in combinazione.

26 **2. LE GONADOTROPINE**

27 Le gonadotropine sono una famiglia di ormoni di origine ipofisaria che esercitano un effetto
28 stimolante sulle gonadi maschili e femminili e includono l'ormone follicolo-stimolante (FSH),
29 l'ormone luteinizzante (LH) e la gonadotropina corionica (HCG). Le gonadotropine utilizzate a
30 scopo farmacologico si possono ottenere per estrazione da urina umana o mediante tecnologia
31 del DNA ricombinante. Le estrattive provengono da urine di donne in menopausa e contengono
32 una percentuale variabile di FSH, LH e HCG, purificate sino ad ottenere un prodotto ad attività

33 FSH e LH pari a 75 UI. L'attività LH è principalmente legata alla componente HCG. La
34 gonadotropina a sola attività FSH, viene ottenuta rimuovendo la componente LH mediante
35 anticorpi policlonali. L'ulteriore purificazione può portare a preparazioni di FSH altamente
36 purificate (FSH-HP 75-150 UI; LH <0,1 UI e proteine urinarie varie <5%), a volume contenuto,
37 adatte alla somministrazione sottocutanea. Le preparazioni a base di HCG, standardizzate a
38 5.000 o 10.000 UI, vengono invece prodotte per estrazione dall'urina di donne in gravidanza.
39 La tecnologia del DNA ricombinante ha permesso di ottenere preparazioni ad elevata purezza
40 delle singole gonadotropine il cui contenuto può essere quindi espresso in termini di massa e
41 non solo di unità biologica (FSH: 75 UI di FSH corrispondono a 5,5 mcg; 5.000 UI di HCG
42 corrispondono a 250 mcg). La varietà dei prodotti a nostra disposizione consente di effettuare
43 protocolli di trattamento altamente personalizzati.

44 Di recente è stata messa a punto una nuova forma di FSH ricombinante, corifollitropina alfa, che
45 presenta una lunga durata di azione e richiede quindi una sola somministrazione invece delle
46 somministrazioni giornaliere degli altri tipi di FSH.

- 47 • FSH (somministrazione giornaliera a dosaggi variabili): è utilizzato per la induzione della
48 crescita follicolare, che viene monitorata per via ecografia e con il dosaggio dell'estradiolo. La
49 durata della stimolazione è variabile da caso a caso e si conclude quando il follicolo/follicoli
50 selezionato/selezionati raggiunge/raggiungono dimensioni adeguate. In caso di carenza di LH
51 (ipogonadismo ipogonadotropo), oltre a FSH, viene somministrata una gonadotropina ad attività
52 LH (75 UI).
- 53 • Corifollitropina alfa: rappresenta una nuova forma di FSH ricombinante a lunga emivita, che
54 consente una somministrazione unica, per sette giorni, il 1° giorno di stimolazione (100 o 150
55 mcg), seguita da somministrazioni giornaliere di altre preparazioni FSH ricombinante a partire
56 dall' 8° giorno in caso di ulteriore stimolazione. Durante la stimolazione, entrambi i protocolli di
57 trattamento prevedono la somministrazione dell'antagonista dell'ormone rilasciante le
58 gonadotropine (GnRH) al fine di prevenire i picchi prematuri di LH. Raggiunta la maturazione dei
59 follicoli, viene somministrata un'iniezione unica dell'ormone HCG (dose unica da 5.000 o 10.000
60 UI) per indurre la maturazione degli ovociti.

61 I dati sull'impiego della corifollitropina alfa in associazione a un GnRH-agonista sono limitati. I
62 risultati di un piccolo studio clinico non controllato suggeriscono una risposta ovarica maggiore
63 rispetto all'associazione con un GnRH-antagonista. Pertanto, l'uso della corifollitropina alfa non
64 è raccomandato in associazione a un GnRH agonista.

65 **3. SCHEMA DI TRATTAMENTO DELL'INDUZIONE DELL'OVULAZIONE NEI TRATTAMENTI DI** 66 **PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA) DI SECONDO LIVELLO**

67 Il primo passaggio è rappresentato dall'induzione di una condizione di ipogonadismo
68 ipogonadotropo al fine di impedire l'interferenza delle gonadotropine ipofisarie sulla
69 stimolazione ovarica. Tale condizione si ottiene o con gli analoghi o con gli antagonisti del GnRh
70 (vedi il paragrafo dedicato) che sono in grado di rendere la risposta ovarica direttamente
71 proporzionale alla quantità di gonadotropine utilizzate, impedire picchi endogeni di LH,
72 permettere di ottenere un numero elevato di ovociti, incrementare la percentuale di
73 gravidanza.

74 Per quanto riguarda gli analoghi esistono vari tipi di protocolli, i principali possono essere così
75 schematizzati:

- 76 • **PROTOCOLLI LUNGI:** unica somministrazione il 21° giorno del ciclo mestruale
- 77 • **PROTOCOLLI BREVI o *flare-up*:** la somministrazione inizia contemporaneamente a quella
78 di gonadotropine e dura sino al giorno dell'HCG
- 79 • **PROTOCOLLI ULTRA-BREVI:** prevedono la somministrazione dell'analogo negli ultimi tre
80 giorni della fase follicolare precoce.

81 Per quanto riguarda gli antagonisti del GnRH , il protocollo di utilizzo prevede la
82 somministrazione delle gonadotropine dai primi giorni del ciclo con aggiunta dell'antagonista
83 nella fase finale della stimolazione per 2-3 giorni, quando i follicoli sono quasi maturi, per
84 evitare il picco spontaneo dell'LH.

85 Le gonadotropine vengono impiegate secondo due tipi di modalità:

86 Protocollo "***step-up***": prevede l'uso di dosi fisse o in incremento di FSH (75-150 UI ogni 2-3
87 giorni), partendo da una dose iniziale di 225 UI per i primi 5-6 gg di stimolazione;

88 Protocollo “**step down**”: prevede una iniziale dose alta di FSH (300-450 UI/die per 3-4 gg) che
89 viene gradualmente ridotta in base alla risposta individuale.

90 In entrambi i casi, 36 ore prima del prelievo ovocitario con follicoli del diametro ≥ 16 mm e
91 valore dell’estradiolo adeguato al numero dei follicoli, vengono somministrate (5.000/10.000 UI)
92 di HCG.

93 La corifollitropina alfa viene impiegata in somministrazione unica (100 o 150 mcg), per sette
94 giorni, a partire dal 1° giorno di stimolazione, seguita da somministrazioni giornaliere di altre
95 preparazioni di FSH ricombinante a partire dall’ 8° giorno in caso di ulteriore stimolazione.
96 Durante la stimolazione, viene impiegato sempre l’antagonista del GnRh per prevenire i picchi
97 prematuri di LH.

98 Nella **Tabella 1** vengono riassunte le gonadotropine attualmente in commercio in Italia. La
99 rimborsabilità da parte del SSN è regolata dalla Nota AIFA 74, su diagnosi e piano terapeutico di
100 strutture specialistiche, ed è limitata al trattamento:

101 1) dell’infertilità femminile in donne di età non superiore ai 45 anni e con valori di FSH, al 3°
102 giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/mL;

103 2) dell’infertilità maschile in uomini con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di
104 gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/mL.

105 Come abbiamo detto esistono in commercio gonadotropine ricombinanti ed estrattive. Di
106 seguito vengono analizzati gli studi di comparazione dei due tipi di prodotti in termini di efficacia
107 e sicurezza.

	Attività – Indicazioni	Principio attivo
FSH	Stimolazione farmacologica della crescita follicolare per l'induzione dell'ovulazione Trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo nell'uomo	Ricombinante: Follitropina alfa Follitropina beta Corifollitropina alfa CLASSE A, NOTA 74, PT/PTH
		Umana: Urofollitropina CLASSE A, NOTA 74, PT/PTH
LH	Stimolazione farmacologica della crescita follicolare in associazione ad una preparazione FSH, in caso di carenza di FSH	Ricombinante: Lutropina alfa CLASSE A, NOTA 74, PT/PTH
Associazione FSH+LH	Stimolazione farmacologica della crescita follicolare in donne con carenza di LH (ipogonadismo ipogonadotropo) Trattamento dell'ipogonadismo nell'uomo (solo Menogon®)	Ricombinante: Follitropina alfa + Lutropina alfa CLASSE A, NOTA 74, PT/PTH
		Umana: Menotropina CLASSE A, NOTA 74, PT/PTH
HCG	Stimolazione del rilascio dell'ovulo dal follicolo giunto a maturazione dopo terapia con FSH Infertilità nell'uomo Alterazione dello sviluppo degli organi sessuali nel bambino (solo Gonasi HP®)	Ricombinante: Coriogonadotropina alfa CLASSE A, NOTA 74, PT/PTH
		Umana: Gonadotropina Corionica CLASSE A

108 **Tab.1** Gonadotropine attualmente in commercio in Italia

109 **4. DONNA**

110 La perdita progressiva del potenziale di fertilità nelle donne, con il passare degli anni è dovuta
111 principalmente al declino quantitativo e qualitativo dei follicoli ovarici e quindi degli ovociti,
112 processo che si accentua durante la quarta decade di vita. Effettivamente, nelle donne dai 30 ai

113 40 anni, è già perso il 75% della loro riserva follicolare. Questo problema assume un'importanza
114 fondamentale nel trattamento della sterilità di coppia in quanto l'invecchiamento ovarico è il
115 singolo fattore più importante nel determinare l'efficacia dei trattamenti. La qualità ovocitaria è
116 molto età-dipendente mentre la quantità ovocitaria è influenzata da fattori genetico-familiari,
117 pregressi interventi chirurgici, endometriosi, chemioterapie e radioterapie. E' pertanto
118 necessario, prima di impostare un protocollo terapeutico, stabilire i criteri di una accurata
119 valutazione della riserva ovarica. I *markers* ad oggi più impiegati prevedono la valutazione dei
120 valori dell'FSH il 2°/3° giorno del ciclo, dell'inibina B, la conta ecografica dei follicoli antrali (AFC)
121 e, più di recente, del dosaggio sierico dell'ormone antimulleriano (AMH), prodotto dalle cellule
122 della granulosa dei follicoli preantrali e dei piccoli follicoli antrali che ha il compito di regolare la
123 crescita follicolare e di inibire il reclutamento e la crescita dei follicoli non dominanti.

124 La stimolazione ovarica con gonadotropine per l'induzione dello sviluppo di follicoli multipli
125 rappresenta una tappa fondamentale nei cicli di fecondazione assistita, permettendo un
126 miglioramento significativo dei risultati clinici.

127 Il protocollo di stimolazione ideale dovrebbe avere un basso tasso di abbandono, ridurre i costi
128 dei farmaci, ridurre al minimo i rischi e gli effetti collaterali e comportare un limitato
129 monitoraggio endocrino ed ecografico al fine di minimizzare il disagio per la paziente. Purtroppo
130 un protocollo che preveda tutte queste caratteristiche non è stato ancora messo a punto anche
131 se, in questi ultimi anni, si sono fatti grandi passi avanti, specie sulla sicurezza di questi farmaci
132 in seguito alla sempre maggiore individualizzazione del protocollo di stimolazione in base all'età,
133 alla riserva ovarica e ad eventuali stimolazioni precedenti. Tutto questo presuppone, da parte
134 del medico che effettua la stimolazione, una approfondita valutazione della funzionalità ovarica.

135 Un problema chiave nella gestione dei cicli di stimolazione è la dose ottimale di FSH da
136 impiegare nelle singole pazienti per ottimizzare i risultati minimizzando i rischi.

137 La personalizzazione del protocollo di stimolazione si dovrebbe basare sulla predizione della
138 risposta ovarica di ogni singola paziente. Non è più accettabile la prescrizione di una terapia

139 standard in quanto potrebbe ridurre notevolmente il recupero di un numero appropriato di
140 ovociti.

141 La molecola principale che viene impiegata per la stimolazione della crescita follicolare è l'FSH
142 sotto forma di somministrazione giornaliera a dosaggi variabili, a seconda della risposta, che
143 variano da 75-225 UI, fino ad un max di 450 UI/die. Durante la stimolazione, la risposta ovarica
144 viene costantemente monitorata per via ecografica e mediante il dosaggio del 17-beta
145 estradiolo. Il ciclo di stimolazione si conclude quando il follicolo selezionato raggiunge la
146 dimensione pre-ovulatoria (circa 18 mm) ed è pertanto pronto al rilascio dell'ovocita. In caso di
147 deficienza di LH, oltre a FSH, viene somministrata una gonadotropina ad attività LH (75 UI). La
148 durata della stimolazione con i diversi preparati FSH in commercio può variare da 7 a 28 giorni.
149 Qualunque sia la dose adottata, solitamente, la fase di stimolazione viene considerata conclusa
150 se al controllo ecografico si evidenziano almeno 2-3 follicoli antrali delle dimensioni di 17-19
151 mm di diametro medio ed una concentrazione ematica di estradiolo di 100-200 pg/ml per
152 follicolo di diametro medio >14 mm.

153 Al fine di personalizzare la terapia e ridurre i rischi per la paziente, i più recenti algoritmi
154 prevedono aggiustamenti posologici di 12,5 UI. Le formulazioni di human FSH non consentono
155 tale aggiustamento. In un contesto di studio clinico randomizzato questo non rappresenta un
156 problema in quanto vengono, in genere, confrontati dosaggi standard (150, 225, ecc.) delle due
157 molecole, rappresenta invece un problema nella pratica clinica quotidiana quando bisogna
158 adattare il protocollo di stimolazione alle singole esigenze della singola paziente.

159 **5. ANALOGHI ED ANTAGONISTI DEL GnRH**

160 **Gli analoghi del GnRH (GnRH-a)**

161 Sono una categoria di molecole di origine sintetica in cui sono stati sostituiti vari aminoacidi
162 presenti nella struttura iniziale del GnRH. La maggior parte dei GnRH-a contiene una o due
163 sostituzioni nella catena peptidica, dove un residuo D-aminoacidico idrofobico sostituisce la
164 glicina in posizione 6 ed un N-etilamide sostituisce la glicinamide in posizione 10.

165 La somministrazione cronica dei GnRH-a determina una sequenza di eventi a livello delle cellule
166 gonadotrope della adenoipofisi:

167 a. una fase di rilascio massivo di gonadotropine, la cui durata è di 1-2 settimane (effetto
168 “flare”)

169 b. una successiva fase di inibizione della sintesi e del rilascio di gonadotropine determinata
170 dalla desensibilizzazione dei recettori specifici cellule gonadotrope ipofisarie.

171 La fase di desensibilizzazione si prolunga alcuni giorni oltre la sospensione della
172 somministrazione del GnRH-a. Le diverse vie di somministrazione dei GnRH-a possono
173 influenzare il loro assorbimento ed il grado di soppressione. Con la somministrazione per via
174 nasale si ottiene un assorbimento inferiore al 3% e, solitamente, l’intervallo tra le
175 somministrazioni non dovrebbe essere superiore alle otto ore. La via sottocutanea consente un
176 buon assorbimento del farmaco e, a seconda della molecola impiegata, la frequenza della
177 somministrazione è di 12-24 ore. Le formulazioni a rilascio lento (*depot*) possono essere
178 somministrate per via intramuscolare o sottocutanea e consentono un assorbimento continuo
179 per almeno quattro settimane.

180 **Gli antagonisti del GnRH (GnRH-anta)**

181 I GnRH-anta sono peptidi sintetici sintetizzati contemporaneamente ai GnRH-a. Tuttavia, le
182 molecole di prima generazione si rivelarono inutilizzabili farmacologicamente per via degli
183 effetti collaterali sistemici e locali indotti. La sostituzione degli aminoacidi in posizione 1,3,6,8 e
184 10 ha consentito la sintesi di GnRH-anta di ultima generazione caratterizzati da elevata potenza
185 inibitoria della sintesi-rilascio di gonadotropine, di maggiore durata d’azione ed assenza di
186 effetti sistemici e locali rispetto alle molecole sintetizzate in precedenza. A differenza degli
187 GnRH-a, tutti i GnRH-anta si legano competitivamente al recettore per il GnRH nativo, non ne
188 determinano desensibilizzazione ed inducono una immediata soppressione del rilascio delle
189 gonadotropine.

6. PROTOCOLLI DI INDUZIONE DELLA CRESCITA FOLLICOLARE (ICFM) PER FECONDAZIONE IN VITRO (FIV) E FECONDAZIONE INTRACITOPLASMATICA (ICSI)

Impiego concomitante o sequenziale di GnRH-a e gonadotropine

Per la ICFM sono state proposte svariate modalità di combinazione dei GnRH-a con la gonadotropina FSH associata o meno alla gonadotropina LH (**Figura 2**). I protocolli proposti si possono raggruppare in due differenti strategie di intervento sulla follicologenesi indotta:

- a. protocolli “lunghi”
- b. protocolli “corti”

Nei primi, la ICFM mediante gonadotropine inizia dopo avere ottenuto la desensibilizzazione ipofisaria. La somministrazione del GnRH-a può iniziare in fase luteale media-tardiva o follicolare precoce e può essere interrotta, a seconda della risposta ovarica, nello stesso giorno in cui si somministra la prima o l'ultima dose di gonadotropine.

Nei protocolli “corti” la somministrazione del GnRH-a e delle gonadotropine è concomitante fin dall'inizio della ICFM e la somministrazione del GnRH-a può essere interrotta in vari momenti della ICFM. I protocolli “corti” vengono anche detti protocolli “*flare*” poiché sfruttano la massiva liberazione delle gonadotropine endogene indotta dal GnRH-a.

In presenza di una riserva ovarica follicolare adeguata, il dosaggio iniziale delle gonadotropine è di 100-200 UI al dì per 4-5 giorni, a partire dal 2°-3° giorno dopo l'inizio del flusso mestruale. Dopo il primo controllo di monitoraggio ormonale ed ecografico, tutti i protocolli prevedono la possibilità di incrementare o ridurre il dosaggio delle gonadotropine in relazione all'entità della risposta ovarica. L'impiego dei GnRH-a rende indispensabile la supplementazione della fase luteale (abituamente mediante progesterone), che dovrebbe essere iniziata il giorno dell'aspirazione follicolare.

Quale protocollo usare?

In generale, la scelta dovrebbe essere condizionata dalla evidenza, se esiste, che una strategia farmacologica sia risultata, per qualche aspetto, migliore rispetto ad un'altra. Sebbene talvolta i singoli studi comparativi possano apparire contraddittori nelle loro conclusioni, un'analisi dei dati aggregati ha dimostrato che:

- 218 a. I protocolli che prevedono l'impiego dei GnRH-a sono associati ad un incremento dei
219 tassi di gravidanza, se confrontati con protocolli di ICFM senza GnRH-a;
- 220 b. I protocolli "lunghi", in generale, consentono di ottenere migliori risultati, in termini di
221 tasso di gravidanza evolutiva, rispetto ai protocolli corti, anche se questi ultimi
222 consentono di ottenere una ICFM più breve ed un riduzione della dose totale di
223 gonadotropine utilizzata. Comunque, il vantaggio, in termini di efficacia, nell'impiego dei
224 protocolli "lunghi" è tale da determinare un rapporto costo/efficacia sempre
225 vantaggioso.

226 **Quale gonadotropina usare (rFSH verso hFSH)?**

227 **• FSH ricombinante (rFSH) vs gonadotropine umane (h) con PMA**

228 In una *review* di Trew et al. (2010) sono stati messi a confronto i risultati ottenuti con rFSH o
229 hMG-HP in cicli di fecondazione in vitro. Gli autori concludono che l'impiego di rFSH consente di
230 ottenere un maggior numero di ovociti maturi impiegando un numero di UI inferiori rispetto a
231 hMG-HP. Non si è riscontrata una differenza significativa sulle percentuali di gravidanza mentre
232 si è avuta una maggiore incidenza di sindrome da iperstimolazione con rFSH.

233 In uno studio su 400.135 cicli di PMA Sunkara et al. (2011) hanno dimostrato che, in tutte le
234 fasce di età, vi è una correlazione tra il numero di ovociti recuperati ed il tasso di nascita nei cicli
235 a fresco, il tasso aumenta in maniera costante con l'aumento del numero degli ovociti
236 recuperati sino a 15 ovociti, si stabilizza tra i 15 ed i 20 e diminuisce decisamente oltre i 20
237 ovociti.

238 Nella metanalisi di van Wely et al. (2011), è stata confrontata l'efficacia nella stimolazione
239 follicolare multipla in donne sottoposte a fecondazione in vitro mediante FIVET o ICSI, della
240 follitropina ricombinante (rFSH) con quella della menotropina (hMG e hMG-HP ad alta purezza)
241 o urofollitropina (FSH e FSH-HP ad alta purezza). Sono stati inseriti 42 studi randomizzati e
242 controllati, per un totale di 9.606 coppie di pazienti e di 9.644 cicli di trattamento. L'età delle
243 donne incluse nell'analisi era compresa tra 18 e 45 anni.

244 I due tipi di trattamento non hanno mostrato differenza significativa in termini di percentuale di
245 nati vivi o gravidanze in corso (23,6% per rFSH vs 24,5% per gonadotropine umane, OR 0,97; IC

246 95% 0,87-1,08). Non è stata fatta alcuna analisi sulla durata del trattamento. Tuttavia,
247 prendendo in considerazione i risultati dei singoli studi, la durata della terapia è stata
248 significativamente minore con rFSH in 5 studi e con gonadotropine umane in 4, mentre in tutti
249 gli altri lavori la durata delle due terapie è risultata equivalente. Complessivamente la durata
250 media dei cicli di stimolazione nei diversi studi era compresa tra 6,2 e 14,7 giorni con rFSH e tra
251 6,0 e 14,5 giorni con FSH estrattivo.
252 Peraltro un limite di questa metanalisi è che non prende in considerazione le dosi di
253 gonadotropine impiegate.

254 • **HCG ricombinante (rHCG) o LH ricombinante (rLH) vs HCG umana (hHCG) in PMA**

255 Nella metanalisi di Youssef et al. (2011) è stata confrontata l'efficacia nell'induzione della
256 maturazione finale dell'ovocita in donne sottoposte a FIVET o ICSI, di HCG ricombinante (rHCG)
257 vs HCG urinaria (uHCG) e di LH ricombinante (rLH) ad alte dosi vs uHCG. Tali autori hanno
258 incluso 14 *Randomized Clinical Trial* (RCT), per un totale di 2.306 donne di età compresa tra 18-
259 45 anni, con ciclo mestruale regolare di 24-35 giorni, livelli di FSH <12 UI/L al 3° giorno del ciclo,
260 senza precedente sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). L'analisi dell'*endpoint* primario,
261 gravidanze in corso o nati vivi per coppia, ha evidenziato che non esiste una differenza
262 significativa di efficacia né per rHCG vs uHCG in 6 studi per 1.019 coppie (35,4 % vs 40,0%, OR
263 1,04; IC 95% 0,79-1,37), né per rLH vs uHCG in 2 studi per 280 coppie (18,8% con rHCG vs 19,9%
264 con uHCG, OR 0,94; IC 95% 0,50-1,76). Il numero delle sole gravidanze in corso per coppia è
265 stato significativamente maggiore con l'utilizzo di rHCG rispetto a uHCG (36,4% vs 31,2%, OR
266 1,28; IC 95% 1,00-1,65) in 8 studi per 1.206 coppie, ma non con rLH vs uHCG, in 2 studi per 280
267 coppie partecipanti (25,0% vs 26,5%, OR 0,93; IC 95% 0,53-1,63).

268 Nella metanalisi di Gerli et al. (2013) è stata confrontata l'efficacia clinica in cicli FIVET ed ICSI di
269 una preparazione di FSH altamente purificato (Fostimon®) vs rFSH (Gonal-F®) Non ci sono state
270 differenze tra l'HP-FSH e il rFSH in termini di percentuale di nati vivi (OR 0,85, 95% CI 0,68-1,07),
271 numero di ovociti recuperati, numero di ovociti maturi e giorni di stimolazione.

272 **La supplementazione con attività LH**

273 Sebbene vari studi pubblicati in passato sostengano che una supplementazione con attività LH
274 (LH urinario o ricombinante o HCG) non sia di alcun vantaggio nel corso della ICFM mediante
275 FSH, se non uno svantaggio in assenza di desensibilizzazione ipofisaria, recenti dati sostengono
276 che una forma di attività LH rappresenti un vantaggio nella resa dei protocolli di ICFM per PMA.

277 In un recente studio prospettico randomizzato controllato sono state confrontate le
278 gonadotropine umane menopausali (hMG) ed il rFSH per quanto riguarda i successi clinici e
279 l'insorgenza di una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) in pazienti con sindrome
280 dell'ovaio policistico (PCOS) sottoposte a FIVET (Figen Turkcapar et al., 2013).

281 Lo studio includeva 80 donne con PCOS. Di queste 38 sono state trattate con hMG e 42 con r-
282 FSH dopo protocollo lungo con analogo del GnRH. Gli obiettivi dello studio erano le
283 caratteristiche del ciclo, la percentuale di gravidanza, la necessità di effettuare il *coasting* e la
284 percentuale di OHSS.

285 Nel gruppo hMG è stato osservato un picco di estradiolo significativamente minore ($p=0.02$),
286 meno follicoli di diametro intermedio ($p=0.001$), un più basso numero di ovociti recuperati
287 ($p=0.002$) e di ovociti in metafase II (MII) ($p=0.003$). Peraltro gli autori non riportano differenze
288 statisticamente significative tra i gruppi nel numero di ovociti fecondati, percentuale di
289 fecondazione, numero di embrioni di alto grado e numero di embrioni trasferiti. Inoltre non si è
290 riscontrata una differenza nella percentuale di gravidanze tra i due gruppi. L'OHSS si è verificata
291 nell' 11.9% delle pazienti trattate con rFSH, mentre non vi sono stati casi di OHSS nel gruppo
292 hMG. Infine, la necessità di effettuare il *coasting* è stata minore nel gruppo hMG (19.2% vs.
293 48.9%, $p=0.013$).

294 In tale ottica una recente metanalisi (Lehert et al., 2014) dimostra che in caso di aggiunta di
295 rhLH a rFSH vi è un aumento relativo nella percentuale di gravidanze del 9% nella popolazione
296 generale e del 30% nelle *poor responders*.

297 **Impiego concomitante di GnRH-anta e gonadotropine**

298 L'introduzione dei GnRH-anta tra gli strumenti farmacologici della ICFM è relativamente
299 recente. Come detto in precedenza, i GnRH-anta inducono un blocco immediato della increzione

300 delle gonadotropine ipofisarie per inibizione competitiva del recettore specifico. La possibilità di
301 evitare la fase di rilascio acuto di grandi quantità di gonadotropine associata alla
302 somministrazione dei GnRH-a, è stato considerato un vantaggio teorico dell'impiego dei GnRH-
303 anta nei protocolli di ICFM, soprattutto per ciò che concerne il consumo di gonadotropine e la
304 durata del trattamento farmacologico. La maggior parte degli studi pubblicati fa riferimento a
305 due protocolli:

- 306 a. Il protocollo a "dose singola" di GnRH-anta;
- 307 b. Il protocollo a "dose multipla" di GnRH-anta.

308 Il protocollo a dose singola prevede la somministrazione di 3 mg di GnRH-anta in fase follicolare
309 tardiva (giorno 7-8). L'effetto inibitorio di questo dosaggio si mantiene per almeno 4 giorni.

310 Il protocollo a dose multipla prevede l'impiego della dose minima efficace giornaliera (0,25 mg)
311 a partire dalla fase follicolare media (5° giorno del ciclo od alla presenza di un follicolo di 14 mm
312 di diametro) e fino al giorno di iniezione di HCG.

313 Gli studi che hanno messo a confronto i protocolli "lunghi" GnRH-a/Gonadotropine ed i
314 protocolli GnRH-anta hanno evidenziato una minore incidenza di sindrome da iperstimolazione
315 ovarica, un minore consumo di gonadotropine (come atteso), ma una lieve riduzione dei tassi di
316 gravidanza.

317 L'introduzione dei GnRH-anta ha indotto a rivedere la potenzialità di impiego di vecchi
318 protocolli, considerati di buona efficacia anche se superati dall'impiego dei GnRH-a per via
319 dell'elevata incidenza di picchi prematuri di LH. Così, è stato recentemente proposto l'impiego di
320 stimolazioni cosiddette "soft" che prevedono l'impiego di basse dosi di gonadotropine. Un
321 ridotto numero di ovociti con notevole riduzione delle dosi di gonadotropine è l'obiettivo di
322 questi protocolli. Inoltre, una stimolazione gonadotropica di supporto della maturazione
323 follicolare finale e GnRH-anta può essere utilizzato nello sfruttamento dei cicli spontanei.

324 **Risposte inadeguate alla ICFM**

325 Una risposta alla ICFM è da considerare adeguata se è capace di consentire un recupero
326 ovocitario di almeno 6-10 cellule uovo potenzialmente fecondabili. Questo numero di cellule
327 uovo consente solitamente di ottenere un numero di embrioni adeguato per un singolo *transfer*

328 e, probabilmente, di un ulteriore *transfer* con embrioni scongelati. In queste condizioni, la fase
329 di ICFM rappresenta un elemento di prognosi favorevole. Le ICFM con risposte inadeguate sono
330 quelle associate ad un recupero ovocitario in difetto ("*poor responder*") o in eccesso ("*high*
331 *responder*").

332 Queste deviazioni da una condizione definibile arbitrariamente di adeguatezza, inducono
333 problemi di natura diversa: per le "*poor responder*" il problema è quello della associata
334 riduzione della probabilità di concepimento, mentre per le "*high responder*" il problema è quello
335 del rischio di indurre la sindrome da iperstimolazione ovarica (SIO).

336 **ICFM nelle "*poor responder*"**

337 Se appare ormai chiaro che una risposta povera alla ICFM si associa ad una prognosi riproduttiva
338 ridotta, non sono ancora uniformi i criteri adottati per la definizione della condizione clinica. In
339 generale, una risposta inadeguata è associata ad una età riproduttiva avanzata e, comunque, ad
340 una cosiddetta "riserva ovarica" ridotta. Ovvero, ad una riduzione critica della coorte di follicoli
341 che esprimono sensibilità alla supplementazione di gonadotropine esogene. Questo fenomeno è
342 fisiologico in età riproduttiva avanzata. Quando si manifesta prematuramente esso si associa ad
343 un esaurimento precoce del patrimonio follicolare. La prevalenza di tale fenomeno varia
344 pertanto a seconda dell'età della donna, più bassa tra le donne con età < 34 anni raggiunge il
345 50% nelle donne in una fascia di età >43 anni. Una risposta povera alla ICFM può essere
346 preventivamente attesa se si valutano alcuni parametri capaci di stimare la riserva ovarica. Tra
347 quelli descritti, la combinazione del dosaggio di FSH ed estradiolo in fase follicolare precoce
348 (giorno 2°-4°), con la valutazione ecografica del numero dei follicoli antrali in fase follicolare
349 precoce-media e dell'ormone anti-mulleriano (AMH), oltre ad una precedente risposta "*poor*" (\leq
350 3 ovociti con un protocollo di stimolazione convenzionale) è una semplice strategia di indagine
351 predittiva. Esiste una correlazione tra AMH e numero di follicoli antrali rilevati all'indagine
352 ecografica basale e numero di ovociti aspirati. Per quanto riguarda i possibili protocolli di ICFM,
353 il grande numero di strategie proposte spiega la difficoltà a rendere reversibile la condizione di
354 "*poor responder*". In linea di massima viene considerata come "*poor responder*" una donna che

355 dopo una adeguata stimolazione follicolare produce un numero di follicoli inferiore a 4 e
356 presenta un picco di estradiolo (E2) inferiore a 500pg/ml.
357 In generale, è richiesto un incremento della dose giornaliera di gonadotropine fino a 400-600 UI
358 di FSH. In queste condizioni, è opportuno astenersi dalla somministrazione di GnRH-a in
359 formulazione *depot* e sospendere la somministrazione del GnRH-a giornaliero nel giorno di inizio
360 della somministrazione delle gonadotropine (protocollo sequenziale). L'impiego dei protocolli
361 "corti" è stato proposto per la ICFM delle "*poor responder*" con risultati deludenti. Alcuni autori
362 propongono l'uso sequenziale di un contraccettivo, delle gonadotropine esogene ad alto
363 dosaggio e di un GnRH-anta. Il rationale di questo approccio è quello di inibire la dismissione
364 gonadotropica con l'estroprogestinico (evitando l'effetto inibitorio del GnRH-a diretto sull'ovaio),
365 bloccando una non temporizzata selezione follicolare, indotta dalle elevate concentrazioni di
366 FSH endogeno presenti in condizione di inadeguatezza del patrimonio follicolare. L'impiego dei
367 GnRH-anta nella fase finale della ICFM protegge dal possibile picco prematuro di LH.

368 **ICFM nelle "*high responder*"**

369 Le pazienti a rischio di risposta "esplosiva" alla ICFM sono, abitualmente, soggetti giovani, con
370 basso BMI e con aspetto ecografico delle ovaie di franca PCO o di ovaio multifollicolare. Tutti i
371 protocolli fino ad ora descritti possono essere impiegati con successo se si presta attenzione alla
372 riduzione del dosaggio giornaliero iniziale delle gonadotropine e alla adeguata riduzione del
373 dosaggio stesso a selezione follicolare iniziata (protocolli "*step-down*"). La personalizzazione
374 delle dosi e dei tempi di somministrazione delle gonadotropine può richiedere più tentativi, ma
375 un adeguato *counseling* ed una corretta interpretazione della dinamica della follicologenesi
376 indotta, rappresentano la chiave per il successo della ICFM in questi soggetti.

377 La metanalisi di Bayram et al. (2001) ha confrontato efficacia e sicurezza di rFSH vs huFSH in
378 donne con sindrome dell'ovaio policistico e infertilità resistente al clomifene. Scopo della
379 terapia era l'induzione dell'ovulazione finalizzata al concepimento, senza PMA. Sono stati inclusi
380 4 RCT per un totale di 544 donne trattate. I due trattamenti non hanno mostrato differenze
381 significative di incidenza di ovulazione, *endpoint* primario valutato in 2 studi (71,4% per rFSH vs
382 70,3% per FSH OR 1,19; IC 95% 0,78-1,80) né di frequenza di gravidanze per paziente (3 studi

383 N=445: 37,2% vs 40,2%, OR 0,95; IC 95% 0,64-1,41). In uno dei 4 studi inclusi nella metanalisi, la
384 durata media della stimolazione è stata di 16 giorni per le donne trattate con rFSH vs 16,3 giorni
385 per quelle trattate con FSH umano.

386 Al fine di rendere quanto più possibile personalizzata la dose di gonadotropine da utilizzare
387 sono stati proposti dei nomogrammi per il calcolo della dose di gonadotropine da impiegare che
388 si basano sui classici parametri di riserva ovarica: età della donna, livelli sierici di FSH al 3° giorno
389 e AFC o AMH. Questi due ultimi marcatori vengono impiegati indistintamente in quanto
390 considerati intercambiabili. Grazie a questo modello è stata predetta una dose giornaliera < 225
391 UI di gonadotropine nel 50,2% delle pazienti con età ≤ 35 aa e del 18,1% in pazienti con età > 35
392 anni. (La Marca et al. 2014)

393 **ICFM per i cicli di inseminazione intrauterina (IUI)**

394 Esistono sufficienti evidenze per affermare che la condizione di sterilità coniugale da causa
395 sconosciuta o da fattore maschile lieve, può essere vantaggiosamente trattata mediante la
396 combinazione della IUI ed una moderata ICFM. Quindi, l'obiettivo principale della ICFM nel
397 trattamento della difficoltà riproduttiva mediante IUI è l'induzione della maturazione di non più
398 di 2-4 follicoli preovulatori. Anche se, al fine di raggiungere l'obiettivo, è teoricamente possibile
399 aggiustare il dosaggio delle gonadotropine in tutti i protocolli fin qui descritti, in generale non
400 sembra essere utile l'impiego dei protocolli che prevedano l'uso dei GnRH-a o GnRH-anta. I dati
401 aggregati di differenti studi clinici randomizzati suggeriscono che l'impiego delle sole
402 gonadotropine è da preferire all'impiego combinato con il citrato di clomifene ed al citrato di
403 clomifene da solo.

404 Qualunque sia il protocollo adottato, solitamente, la fase della ICFM viene considerata conclusa
405 se al controllo ecografico si evidenziano almeno 2-3 follicoli antrali delle dimensioni di 17-19
406 mm di diametro medio ed una concentrazione ematica di estradiolo di 100-200 pg/ml per
407 follicolo di diametro medio >14 mm. Il numero di giorni di impiego di gonadotropine esogene
408 utili a raggiungere questo grado di risposta è di 9-13 giorni con i protocolli lunghi. Con l'uso dei
409 protocolli corti il numero di giorni è inferiore. L'induzione della ripresa della attività meiotica
410 della cellula uovo avviene mediante la somministrazione di 5.000-10.000 UI di gonadotropina

411 corionica umana. I protocolli che non prevedono l'impiego dei GnRH-a consentono
412 l'utilizzazione degli stessi GnRH-a per l'induzione della ripresa della attività meiotica della cellula
413 uovo attraverso la dismissione massiva di LH ipofisario. Questa strategia è stata impiegata nella
414 prevenzione della SIO in pazienti a rischio. La gonadotropina rLH ha mostrato efficacia nella
415 induzione della ripresa della attività meiotica della cellula uovo al dosaggio in bolo di 30.000 UI
416 circa.

417 La più recente metanalisi su tale argomento è quella di Matorras del 2011 in cui sono state
418 analizzate le percentuali di gravidanza (PR) dopo IUI. Gli autori hanno identificato sei studi
419 randomizzati (713 donne, 1581 cicli). In tre di questi studi sono state impiegate le stesse dosi di
420 FSH ricombinante (rFSH) e di FSH altamente purificato(HP-FSH) (*"equal dose" group*) mentre
421 negli altri tre il rapporto fra la dose di HP-FSH: rFSH era di 1,5. La metanalisi globale non ha
422 mostrato differenze di PR. La PR per ciclo è risultata simile tra il gruppo con rapporto 1,5
423 (14.51% vs. 14.93%; rischio relativo [RR], 0.970; 95% intervallo di confidenza [CI], 0.687-1.369).
424 Una differenza statisticamente significativa in favore del rFSH si è avuta nell' *"equal dose" group*
425 (16.36% vs. 12.31%; RR, 1.394; 95% CI, 1.004-1.936) e nei dati della PR per singola paziente
426 (41.44% vs. 31.55%; RR, 1.273; 95% CI, 0.987-1.643). La PR riferita al primo ciclo di trattamento
427 ha mostrato risultati simili anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa (RR,
428 1.434; 95% CI, 0.934-2.203).

429 Da questa metanalisi si ricava che la PR per ciclo era maggiore impiegando il rFSH alla stessa
430 dose dell'HP-FSH, mentre era simile quando la dose del rFSH era inferiore del 50%.

431 **7. ASPETTI RELATIVI ALLA SICUREZZA DELLE GONADOTROPINE DI ORIGINE ESTRATTIVA** 432 **NEI CONFRONTI DI QUELLE OTTENUTE CON DNA RICOMBINANTE**

433 **Fonte dell'FSH**

434 Escludendo l'origine pituitaria, la materia prima di FSH per uso farmaceutico può essere
435 ottenuta dall'estrazione dalle urine menopausali umane o attraverso la tecnologia del DNA
436 ricombinante dalle culture cellulari ovariche di mammiferi (es. *chinese hamster ovary- CHO*).

437 Provenendo dalla fonte menopausale, l'FSH di derivazione umana è per definizione ricco di
438 isoforme di FSH iperglicosilate e acide.

439 L'FSH ricombinante (rFSH) viene prodotto dalle cellule CHO che posseggono un *pool* di enzimi
440 che differiscono da quelli di tipo umano in termini di efficienza nella capacità di glicosilazione
441 proteica; pertanto rFSH presenta un più basso grado di ramificazioni oligosaccaridiche oltre che
442 un più basso contenuto di acido sialico. La iperglicosilazione e le isoforme molto acide ($pI < 3$)
443 sono presenti in bassa concentrazione.

444 **Metodi di purificazione delle gonadotropine**

445 Le gonadotropine vengono purificate a partire dalle urine donate da donne in menopausa. Le
446 donne in menopausa vengono reclutate come donatrici da un apposito team di medici. Il loro
447 stato di salute ed una serie di possibili condizioni patologiche vengono controllati in base ad un
448 algoritmo normativo ben codificato.

449 Le urine vengono prima sottoposte a un trattamento a pH 11, durante il quale molte delle
450 molecole contaminanti precipitano. Il pH elevato rende inattivi i virus potenzialmente presenti.
451 Il surnatante viene recuperato e ultra-filtrato per concentrare la soluzione ed eliminare le
452 molecole urinarie più piccole. Una frazione di FSH viene fatta precipitare selettivamente in
453 etanolo, il che consente altresì di separare ulteriormente eventuali virus. Nell'ultima fase, il
454 precipitato ottenuto viene essiccato dopo un trattamento con acetone ed etere etilico.
455 L'estratto grezzo risultante, contenente un mix poco purificato di FSH e LH (hMG), viene reso
456 nuovamente solubile in una soluzione di etanolo/acetato di ammonio, che viene quindi
457 inglobata in una matrice solida. Applicando un gradiente di concentrazione di etanolo, si
458 estraggono per eluizione due frazioni distinte, contenenti rispettivamente FSH o LH/hCG, che
459 vengono raccolte in due *pool* diversi. In seguito, le due frazioni vengono sottoposte
460 parallelamente allo stesso processo al termine del quale si ottengono due prodotti finiti, da un
461 lato FSH altamente purificato e dall'altro LH altamente purificato. L'LH altamente purificato sarà
462 usato, in combinazione con dosi opportune di FSH e hCG, per la formulazione di un farmaco
463 hMG altamente purificato.

464 Le fasi finali di purificazione prevedono una serie di cromatografie a scambio ionico e di affinità
465 che consentono di ottenere un FSH altamente purificato come prodotto finito. La prima (DEAE-
466 sefarosio) è una cromatografia a scambio ionico e serve per la rimozione iniziale della gran parte
467 dei contaminanti urinari. Il materiale risultante viene ulteriormente purificato con una
468 cromatografia di affinità che utilizza la resina blu-sefarosio e che è la vera responsabile
469 dell'elevato livello di purificazione del processo. I rimanenti LH/hCG, ancora presenti a bassa
470 concentrazione a questo stadio, vengono infine rimossi mediante una cromatografia di affinità
471 basata su anticorpi policlonali anti-hCG di coniglio.
472 Alla fine del processo si ottiene un FSH altamente purificato che viene quindi formulato e
473 prodotto come farmaco.

474 **Metodi di produzione dell'FSH ricombinante**

475 Nell'ultimo decennio la tecnologia del DNA ricombinante ha consentito la produzione su scala
476 industriale di gonadotropine, senza dovere ricorrere alla raccolta di urina umana.
477 Il concetto base di tale tecnologia risiede nel fatto che la struttura della molecola di DNA è
478 identica in tutti gli esseri viventi, a prescindere dalla complessità dell'organismo; stessa cosa si
479 può dire del codice genetico incluso nella doppia elica, responsabile della sintesi cellulare delle
480 proteine. Il DNA ricombinante è costituito da frammenti molecolari di DNA ricavati da diverse
481 specie di un organismo, oppure prelevati da diverse fonti e ricombinati. Pertanto, la tecnologia
482 del DNA ricombinante prevede la selezione di una porzione del codice genetico di un animale o
483 di una pianta per la sintesi di una proteina desiderata (ad esempio, FSH o insulina) e la
484 ricombinazione nel materiale genetico di un microrganismo (es. un batterio) . Le proteine
485 ricombinanti così prodotte sono copie identiche della sostanza prodotta dall'organismo di
486 partenza.
487 Schematicamente, la tecnologia del DNA prevede l'identificazione e l'isolamento del gene che
488 codifica per l'FSH; l'inserimento del gene in un frammento che 'veicola' il DNA (cosiddetto
489 vettore); l'inserimento del vettore + il gene in un altro organismo ed, infine, la clonazione
490 dell'organismo per ottenere una quantità sufficiente di cellule per la produzione su scala
491 industriale della proteina desiderata.

492 La cellula che viene impiegata per la produzione dell'FSH ricombinante deriva dall'ovaio di
493 criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary* - CHO).

494 **8. UOMO**

495 Mentre vi sono numerosi studi di confronto tra rFSH e FSH estrattivo nell'induzione
496 dell'ovulazione, i dati sulla spermatogenesi sono più scarsi, anche se non sembrano esserci
497 differenze significative nell'uso dell'uno o dell'altra forma.

498 Le caratteristiche farmacocinetiche del rFSH, che descrivono alcune modalità di comportamento
499 del farmaco una volta iniettato nell'organismo, sono molto simili a quelle delle preparazioni
500 estrattive urinarie.

501 L'uso delle gonadotropine (GT) ha un fondamento razionale nella terapia sostitutiva
502 dell'ipogonadismo ipogonadotropo, dove il deficit di GT è il responsabile dell'assenza di
503 spermatogenesi e la somministrazione di preparati ad azione LH e FSH-simile avvia la
504 maturazione tubulare e porta alla comparsa di spermatozoi nell'eiaculato (Matsumoto, 1984). I
505 risultati ottenuti nell'ipogonadismo ipogonadotropo hanno giustificato l'estensione dell'uso
506 delle gonadotropine alla stimolazione della spermatogenesi in soggetti con alterazioni del
507 liquido seminale e normali livelli di gonadotropine. Sia l'HMG da sola che in associazione con
508 l'HCG è stata largamente utilizzata anche se l'efficacia del trattamento non è mai stata testata in
509 maniera appropriata. I primi risultati positivi nell'impiego delle GT si riferiscono a studi aperti,
510 non controllati che hanno dimostrato notevoli miglioramenti della qualità nemespermica;
511 questa serie di studi ha indotto altri autori a mettere a punto ulteriori studi non controllati che
512 hanno ingenerato l'opinione comune che l'impiego delle GT fosse la terapia più efficace in caso
513 di alterazione dei parametri seminali. Peraltro, nel 1987 uno studio clinico controllato con
514 placebo, in doppio cieco dimostrava che non vi era alcun miglioramento dei parametri seminali
515 nei pazienti trattati con HMG rispetto ai pazienti trattati con placebo, concludendo che non vi
516 era efficacia della terapia con GT rispetto alla normale fluttuazione dei parametri seminali che
517 possono essere osservati nel tempo (Knuth et al., 1987). Negli anni successivi la progressiva
518 comparsa di preparazioni di FSH sempre più purificate, sino alle attuali formulazioni ottenute
519 con tecnologia ricombinante, hanno portato vari autori all' impiego del solo FSH sia come

520 opzione terapeutica nel miglioramento della fertilità naturale sia come terapia di preparazione
521 alle tecniche di PMA. L'FSH urinario altamente purificato (FSH-HP) è stato utilizzato nel
522 trattamento dell'infertilità maschile idiopatica in numerosi studi non controllati, che
523 riportavano miglioramenti della capacità fecondante degli spermatozoi utilizzati in cicli di PMA,
524 nel gruppo dei soggetti trattati con FSH. Questi effetti sono stati messi in relazione con un
525 miglioramento della morfologia nemaspermica valutata con la microscopia elettronica a
526 trasmissione, nonostante non si osservassero variazioni significative nei parametri seminali
527 classici (Bartoov et al., 1994; Ben Rafael et al., 2000). Anche in questo caso gli effetti degli studi
528 non controllati non sono stati confermati da studi effettuati con gruppi di controllo (Matorras
529 et al., 1997; Foresta et al., 1998). Peraltro, altri lavori controllati con impiego di FSH urinario
530 pre-ICSI (Ashkenazy et al., 1999) hanno dimostrato differenze statisticamente significative nella
531 percentuale di gravidanze, pur non avendosi miglioramenti significativi dei classici parametri
532 nemaspermici. In uno studio randomizzato a singolo cieco Baccetti et al. (1997) hanno trattato
533 per 12 settimane 66 pazienti con una dose giornaliera di 150 UI di FSH-HP sottocute. Come
534 gruppo di controllo sono stati impiegati 15 soggetti trattati con placebo. I pazienti sono stati
535 sottoposti prima e dopo terapia all'analisi degli spermatozoi mediante microscopia elettronica.
536 Nel gruppo sottoposto a terapia si è dimostrato un aumento statisticamente significativo di
537 nuclei nemaspermici con cromatina compatta ed una diminuzione altrettanto significativa
538 (valore iniziale 33,5%, dopo terapia 18,05%) dei nuclei con cromatina marginalizzata, tipico
539 segno di apoptosi.

540 Nel complesso questi studi non offrono sufficienti ed inequivocabili evidenze di un
541 miglioramento significativo della percentuale di fecondazione e di gravidanze e dei parametri
542 nemaspermici convenzionali nei pazienti trattati con differenti formulazioni di FSH. La metanalisi
543 Cochrane di Attia et al. (2006) conclude che *"This review did not find enough studies to draw
544 strong conclusions about the use of gonadotrophins for the treatment of idiopathic male
545 infertility. However, analysis of the results of the four included studies showed a significant
546 increase in the pregnancy rates, during and within three months, after gonadotrophin treatment
547 of men with idiopathic subfertility"*.

548 Le differenze che emergono da questi studi possono, in parte, essere giustificate da vari fattori
549 come i criteri adottati nella selezione dei pazienti, l'interpretazione dei parametri seminali, la
550 posologia del trattamento e la sua durata. In effetti, il criterio più utilizzato nella selezione dei
551 pazienti da trattare con FSH è rappresentato solitamente dalla normalità del livello basale di
552 gonadotropine sieriche, mentre l'efficacia del trattamento è valutata esclusivamente sulla base
553 della concentrazione nemaspermica oppure della percentuale di gravidanze. Per questa ragione
554 sono stati eseguiti anche altri studi che hanno preso in considerazione, come fattori predittivi
555 dell'efficacia del trattamento con FSH, parametri come la citologia testicolare e la
556 concentrazione plasmatica di inibina B. In uno studio Foresta et al. (1998) hanno trattato 60
557 pazienti oligozoospermici, con normali concentrazioni di FSH sierico (<7 UI/l), usando FSH
558 estrattivo alla dose di 75 UI a giorni alterni per 3 mesi. La funzione tubulare di questi pazienti è
559 stata studiata tramite citoaspirato testicolare bilaterale, prima e dopo terapia. In base alla
560 risposta al trattamento è stato possibile identificare due sottogruppi di pazienti. I *non-*
561 *responders* che presentavano, al citoaspirato pre-terapia, un quadro di ipospermatogenesi
562 associata a difetti della maturazione spermatidica e i *responders* che presentavano un quadro di
563 ipospermatogenesi con normali processi maturativi. L'esame citologico effettuato dopo il
564 trattamento con FSH mostrava un aumento del numero di spermatogoni, spermatociti e
565 spermatidi in tutti i pazienti. Nonostante ciò, solo nel gruppo dei *responders* veniva osservata
566 l'attivazione del processo della spermiogenesi, con conseguente aumento sia del numero di
567 spermatozoi intratesticolari che della concentrazione nemaspermica nel liquido seminale. I
568 risultati di questo studio indicano che, in pazienti affetti da oligozoospermia idiopatica con
569 gonadotropine sieriche nella norma, la terapia con FSH è in grado di stimolare la funzione
570 tubulare.

571 Tale dato si conferma solo nel caso in cui l'oligozoospermia sia dovuta ad ipospermatogenesi
572 senza arresto maturativo.

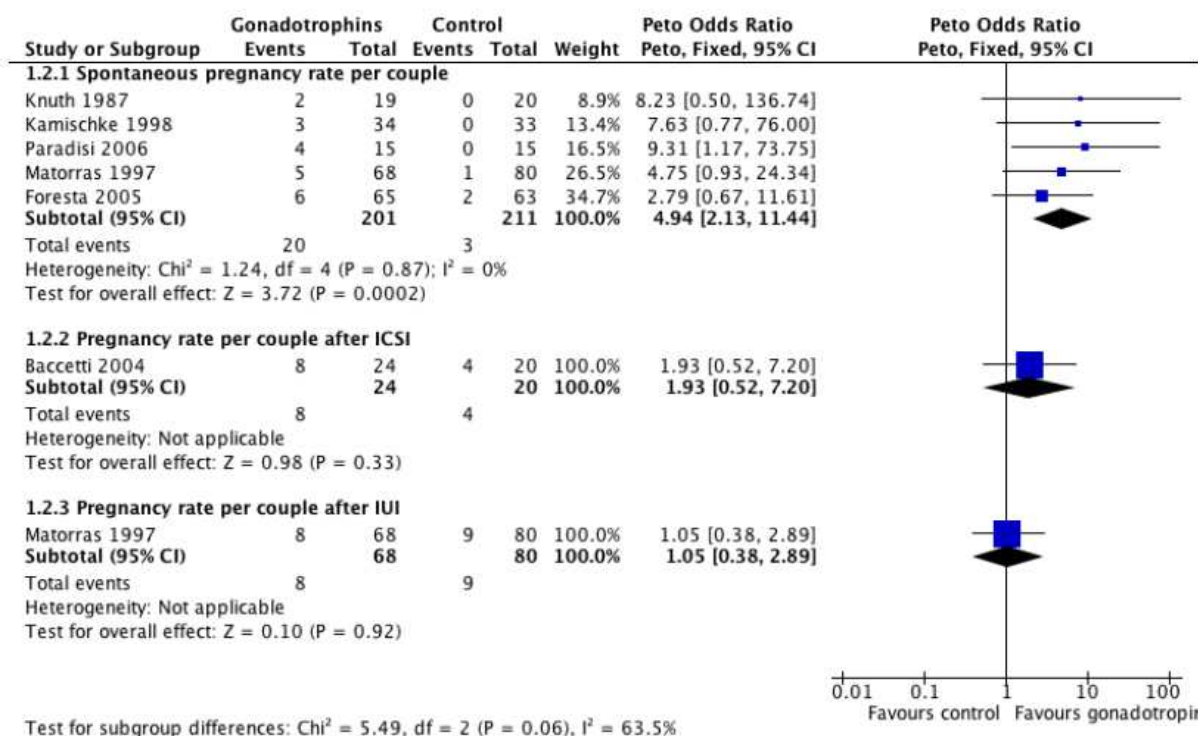
573 Un altro parametro preso in considerazione come fattore predittivo del successo della terapia
574 con FSH, è stato il livello di inibina B. Foresta et al. (2000) hanno studiato 135 pazienti
575 oligozoospermici prendendo in considerazione esame del liquido seminale, FSH, inibina B e
576 citoaspirato testicolare. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi sulla base delle

577 concentrazioni plasmatiche di FSH ed inibina B: gruppo A con normali concentrazioni di
578 entrambi gli ormoni; gruppo B con FSH elevato e normale inibina B; gruppo C con FSH elevato e
579 bassi livelli di inibina B. Di questi pazienti, 78 sono stati trattati con 75 UI di FSH estrattivo a
580 giorni alterni per 3 mesi e 57 con 75 UI di FSH/die sempre per lo stesso periodo. Alla fine del
581 trattamento solo i pazienti appartenenti al gruppo A senza alterazioni maturative della
582 spermatogenesi hanno mostrato un incremento significativo della concentrazione di
583 spermatozoi eiaculati. In questi pazienti, non è stata evidenziata nessuna differenza, in termini
584 di concentrazione nemespermica, tra i due schemi terapeutici usati. Nei restanti pazienti del
585 gruppo A (quelli con ipospermatogenesi associata ad alterazioni maturative) ed in tutti i pazienti
586 del gruppo B e C, non è stato registrato nessun incremento significativo della conta
587 nemespermica. Questi dati confermano ulteriormente che i pazienti che rispondono alla terapia
588 con FSH, sono quelli caratterizzati da oligozoospermia con livelli di FSH normali e senza
589 alterazioni della maturazione nemespermica. Inoltre, veniva sottolineato che gli elevati livelli
590 basali di FSH, indipendentemente dalla concentrazione di inibina B, erano un fattore predittivo
591 negativo per l'efficacia del trattamento.

592 Nel mese di agosto 2013 è stata pubblicata l'ultima Cochrane sull'impiego delle gonadotropine
593 nell'infertilità idiopatica (Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for
594 idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 23;issue 8) con lo
595 scopo di determinare l'effetto della somministrazione sistemica dell'FSH, nell'uomo, sulla
596 percentuale di gravidanze e di nascite vitali.

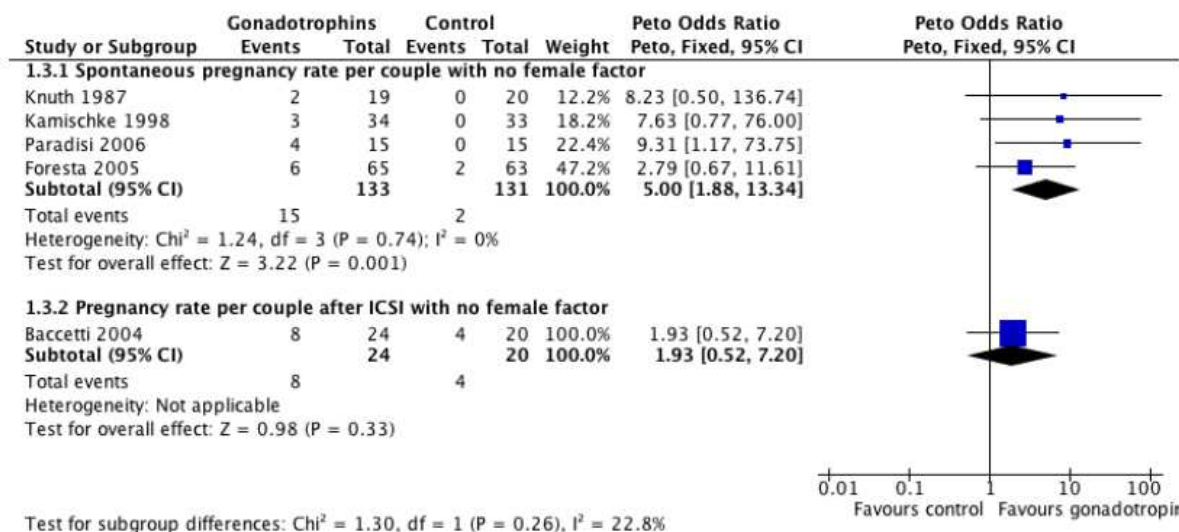
597 Gli autori hanno analizzato la percentuale di gravidanze spontanee nel corso dei tre mesi
598 successivi al completamento della terapia con gonadotropine. Dall'analisi dei risultati risulta una
599 differenza statisticamente significativa nella percentuale globale di gravidanze per coppia a
600 favore del gruppo in trattamento con gonadotropine (Peto OR 4.94, 95% CI 2.13 to 11.44) con
601 un 16% di gravidanze (20/201) nel gruppo trattato rispetto al 7% (3/211) nel gruppo di controllo
602 **(Figura 1)**.

Figure 1. Forest plot of comparison: I Gonadotrophins versus placebo/no treatment for the treatment of idiopathic male subfertility, outcome: I.2 Pregnancy rate per couple randomly assigned.



603 L'analisi di un sottogruppo che comprendeva *partners* femminili 'normali' ("no female factor")
 604 ha mostrato un risultato significativamente favorevole al gruppo trattato con FSH (Peto OR 5,
 605 95% CI 1.88 to 13.34) con una percentuale di gravidanze dell' 11.3% (15/133) nel gruppo con
 606 gonadotropine rispetto all' 1.5% (2/131) nel gruppo di controllo (**Figura 2**).

Figure 2. Forest plot of comparison: I Gonadotrophins versus placebo/no treatment for the treatment of idiopathic male subfertility, outcome: 1.3 Subgroup analysis: pregnancy rate per couple randomly assigned with no female factor.



607 La conclusione della Cochrane è in definitiva favorevole all’impiego delle gonadotropine anche
 608 se riconosce che “il numero di studi e partecipanti è insufficiente per trarre conclusioni finali. E’
 609 necessario un grosso studio multicentrico con un adeguato potere statistico”.

610 **9. LE GONADOTROPINE DISPONIBILI: focus sulla sicurezza**

611 La terapia gonadotropinica, basata su farmaci a base di ormoni ipofisari, è utilizzata
 612 efficacemente in uomini e donne per il trattamento del deficit gonadotropinico a varia eziologia,
 613 utilizzando regimi basati su derivati urinari o su ricombinanti. La prima generazione di
 614 gonadotropine prodotta è stata la menotropina (hMG) i cui prodotti in commercio sono
 615 Meropur® e Menogon®, in cui il contenuto di ormone follicolostimolante è pari a quello di
 616 ormone luteinizzante. Nel tempo sono state progressivamente introdotte gonadotropine
 617 sempre più purificate del contenuto di LH: le più recenti sono rappresentate dall’FSH umano
 618 urinario altamente purificato (FSH-HP), come Fostimon®, dall’FSH ricombinante (rFSH), come
 619 Gonal F® e Puregon® e dalla corifollitropina, come Elonva®. Le indicazioni dei prodotti di
 620 derivazione umana, così come di quelli ricombinanti, sono simili: nella donna possono essere
 621 utilizzati in caso di anovulazione (incluso donne con sindrome dell’ovaio policistico) o di

622 iperstimolazione controllata delle ovaie in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita;
623 nell'uomo comprendono unicamente l'induzione della spermatogenesi in pazienti affetti da
624 ipogonadismo ipogonadotropo. La posologia varia a seconda del farmaco e della condizione
625 clinica della paziente: per ottimizzarne l'efficacia e la sicurezza, le rFSH devono comunque
626 essere somministrate a un dosaggio totale più basso e per un periodo di trattamento più breve
627 rispetto a quello generalmente impiegato per l'FSH urinario. Riguardo all'efficacia e alla
628 sicurezza, per gli *outcome* principali non sono emerse differenze statisticamente significative tra
629 le gonadotropine di origine estrattiva e quelle di origine ricombinante.

630 Nel confronto con le forme ricombinanti, gli studi più recenti a cui è possibile far riferimento per
631 gli aspetti relativi alla sicurezza sono le metanalisi di Al Inany e colleghi, van Wely e colleghi e di
632 Matorras e colleghi. In relazione alla sicurezza, non si sono evidenziate differenze significative
633 tra hMG, huFSH HP e rFSH nel tasso di gravidanze multiple, nella frequenza della sindrome da
634 iperstimolazione ovarica (OHSS), nel tasso di interruzione del trattamento né nei tassi di aborto
635 spontaneo.

636 In merito alla sicurezza, un problema da valutare è quello della possibile trasmissione iatrogena
637 delle malattie prioniche attraverso le iniezioni di ormoni, come le stesse gonadotropine.
638 Dorsselaer et al. in un loro studio laboratoristico del 2011 evidenziano, infatti, come, anche se le
639 donatrici di urina sono donne in menopausa e sottoposte a screening per malattia neurologica,
640 è impossibile escludere, su sola base anamnestica, l'incubazione (fino a dieci anni) della malattia
641 di Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Essi mostrano che proteine prioniche sono presenti nei preparati
642 derivati da urine umane e ipotizzano che tra esse potrebbero teoricamente essere contenute
643 proteine causa di patologie come la vCJD (da loro comunque non rilevate).

644 Sul rischio potenziale di trasmissione di agenti infettivi con la somministrazione di prodotti
645 ormonali derivanti da urine umane, si era espresso l'Istituto Superiore di Sanità nel 2005. Era
646 stato suggerito l'inserimento di un'avvertenza di carattere generale ("non può essere
647 totalmente escluso il rischio di trasmissione di malattie infettive dovuto alla trasmissione di
648 agenti infettivi. Ciò si applica anche ai patogeni di natura finora sconosciuta") negli stampati dei

649 medicinali derivati da urine umane, in analogia al rischio potenziale riscontrabile con l'impiego
650 degli emo- e plasma derivati.

651 In tale contesto la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e la
652 Canadian Fertility and Andrology Society (CFAS) hanno precisato che le gonadotropine di
653 derivazione urinaria possono contenere proteine prioniche normali ma attualmente sembra non
654 esserci alcuna conseguenza clinica di questa osservazione e che ad oggi non esistono dati a
655 supporto del rischio di trasmissione di malattia da prioni a seguito di iniezioni sottocutanee di
656 gonadotropine. Sebbene infatti i prioni siano potenzialmente trasmissibili attraverso una
657 iniezione intramuscolare, gli attuali preparati iniettabili sono più spesso somministrati per via
658 sottocutanea e quindi privi di rischio potenziale.

659 Alcune delle gonadotropine di origine estrattiva presenti in commercio (FSH-HP) dichiarano di
660 rispettare elevati standard di qualità e sicurezza in quanto sono sottoposte ad un processo di
661 purificazione finale che prevede una serie di fasi tra cui la nanofiltrazione. Tale metodica è
662 riconosciuta essere in grado di eliminare i virus, compresi quelli non capsulati e di più piccole
663 dimensioni e rappresenta, inoltre, un'efficace procedura per rimuovere i prioni, come
664 evidenziato nel recente lavoro di Caccia et al.

665 Per quanto riguarda le evidenze pubblicate sulla sicurezza di FSH-HP di origine estrattiva rispetto
666 all'hMG, sono rappresentativi i risultati dello studio di Ismail e colleghi in cui, oltre all'efficacia, è
667 stata valutata anche la sicurezza di questi trattamenti in donne sottoposte a IVF. Gli *outcome*
668 considerati sono stati: tasso di abortività, gravidanze multiple e sindrome da iperstimolazione
669 (OHSS). Il tasso di abortività è risultato simile nei due gruppi, analogamente alla OHSS.
670 L'incidenza di gravidanze multiple è stata tuttavia significativamente più alta nel gruppo FSH-HP
671 rispetto al gruppo di donne trattate con hMG (32% vs. 10%). Nel confronto con rFSH, gli studi
672 più recenti a cui è possibile far riferimento sono le metanalisi di Al Inany e colleghi, van Wely e
673 colleghi e di Matorras e colleghi. Nello studio di Al-Inany et al. gli *outcome* di sicurezza
674 considerati sono stati: tasso di gravidanze multiple (MPR), tasso di abortività e OHSS. Come visto
675 per l'efficacia, anche per gli *outcome* di sicurezza non si è giunti alla significatività statistica né

676 per MPR (OR=1,10; IC95%: 0,42-2,89), né per tasso di abortività (OR=1,05; IC95%: 0,65-1,70), né
677 per OHSS (OR=0,24; IC95%: 0,03-2,23). I risultati delle analisi condotte da van Wely et al.,
678 analogamente, non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nei 16 trials
679 selezionati e in cui sono stati confrontati rFSH e FSH-HP in relazione alla OHSS. Considerando la
680 comparazione tra le rFSH e tutte le gonadotropine urinarie, anche i riscontri per il tasso di
681 gravidanze multiple per donna (OR=0,91; IC95%: 0,76-1,09; I²=0%), per il tasso di gravidanze
682 multiple per gravidanza clinica (OR=0,96; IC95%: 0,78-1,18 I²=20%) e per i tassi di aborto
683 spontaneo (OR=1,16; IC95%: 0,93- 1,44; I²=12%) sono apparsi privi di significatività statistica.
684 Anche il lavoro di Matorras et al. ha mostrato dei tassi di gravidanza multipla simili tra rFSH e
685 FSH-HP. La frequenza della OHSS è stata simile nelle donne trattate con rFSH e FSH-HP. E' stato
686 inoltre riportato un tasso di interruzione del trattamento pari a 2,05% (8/389) nel gruppo rFSH e
687 a 2,54% (9/354) nelle donne trattate con FSH-HP. Le differenze mostrate non sono state tuttavia
688 statisticamente significative.

689 Per quanto riguarda, infine, l'ipotesi di trasmissione dei prioni, la pratica clinica e le evidenze
690 epidemiologiche, mostrano che a oggi non esistono dati a supporto del rischio di trasmissione di
691 malattia da prioni a seguito di iniezioni sottocutanee di gonadotropine. Peraltro, in caso di
692 somministrazione di gonadotropine di origine umana il paziente deve essere dichiarato
693 permanentemente non idoneo alla donazione di sangue o diemocomponenti, come riportato
694 nel DECRETO 25 gennaio 2001 " Caratteristiche e modalita' per la donazione di sangue e di
695 emocomponenti" pubblicato in GU n.78 del 3/4/2001.

696 **10. FARMACOGENOMICA NELL'IMPIEGO DELLE GONADOTROPINE NELLA DONNA E** 697 **NELL'UOMO**

698 **Polimorfismi del recettore dell'FSH e delle catene dell'FSH**

699 I polimorfismi vengono definiti come variazioni nella sequenza del DNA che sono presenti
700 almeno nell'1% della popolazione e danno luogo a enzimi con diversi livelli di attività metabolica
701 o a recettori con diversa affinità per l'ormone endogeno o il farmaco, modificando la risposta di

702 un individuo. Le variazioni genetiche riguardano più spesso un singolo nucleotide e sono
703 pertanto definite *polimorfismi a singolo nucleotide* (SNP) e riguardano tratti monogenici, cioè a
704 polimorfismi di un singolo gene codificante una proteina coinvolta nel metabolismo di un
705 ormone endogeno o di farmaco o nel suo effetto, che sono in grado di causare risposte
706 individuali variabili sia all'ormone naturale che ai farmaci.

707 Pertanto, lo studio dei polimorfismi presenti su geni codificanti o su zone di regolazione di
708 recettori ormonali ci permette di identificare una eventuale resistenza o riduzione di risposta sia
709 ad ormoni endogeni che ad ormoni esogeni impiegati in terapia.

710 Come abbiamo visto l'FSH riveste un ruolo fondamentale nella riproduzione umana. Il suo
711 recettore, FSH-R, si trova sulla superficie delle cellule della granulosa nell'ovaio e delle cellule
712 del Sertoli nei testicoli: il legame specifico ormone-recettore induce la maturazione degli ovociti
713 e la spermatogenesi. Negli ultimi anni sono stati identificati due polimorfismi a singolo
714 nucleotide localizzati a livello dell'esone 10 del gene FSH-R che modificano la sensibilità della
715 risposta ovarica, e secondo studi recenti anche della risposta testicolare, ad una stimolazione
716 con l'ormone FSH; in particolare, il polimorfismo Treonina (Thr) 307 Alanina (Ala), determinato
717 da una variazione nucleotidica A→G in posizione c.919, che produce una variazione
718 aminoacidica da Thr ad Ala in posizione 307 ed il polimorfismo Asparagina (Asn) 680 Serina
719 (Ser), determinato da una variazione nucleotidica A→G in posizione c.2039, che produce una
720 variazione aminoacidica da Asn a Ser in posizione 680.

721 Queste due varianti alleliche, in *linkage disequilibrium* tra loro, si presentano con frequenza
722 maggiore nelle combinazioni Thr307-Asn680 (TN) e Ala307-Ser680 (AS). La valutazione di tali
723 varianti alleliche viene condotta mediante l'amplificazione tramite PCR, a partire da DNA
724 genomico, dell'esone 10 del gene FSH-R, e successiva analisi mediante sequenziamento diretto.
725 Pertanto l'analisi dei polimorfismi del gene FSH-R permette di dosare in maniera individuale
726 l'ormone e quindi di aumentare l'efficacia e la sicurezza della terapia. I risultati di questa analisi,
727 permettono di "personalizzare" i protocolli di stimolazione durante una IVF, cercando di evitare
728 fenomeni di iperstimolazione e ci potranno consentire in un futuro molto prossimo di
729 individuare un sottogruppo di pazienti maschi che avranno maggiori possibilità di rispondere alla
730 terapia con gonadotropine.

731 Nelle donne, recenti studi, hanno dimostrato la presenza di polimorfismi del gene che codifica
732 per il recettore dell'FSH capaci di influenzare i livelli circolanti di FSH e la sensibilità del recettore
733 all'ormone (Aittomäki et al., 1995; Greb et al., 1995; Behre et al., 2005). Nel maschio il
734 significato di questi polimorfismi è tuttora non chiaro (Simoni et al., 1999; Asatiani K. et al.,
735 2002; Ahda et al., 2005) anche se i primi dati pubblicati sembrano dimostrare che i diversi
736 genotipi del recettore dell'FSH non sono in grado di modificare i livelli di FSH in soggetti normali
737 ed infertili e non sembrano essere associati ad azoospermia o oligozoospermia (Pengo et al.,
738 2006). Nonostante la mancanza di correlazione diretta tra polimorfismi del recettore dell'FSH e
739 spermatogenesi, una ipotesi interessante sembra essere quella che i polimorfismi di tale
740 recettore possano influenzare la risposta al trattamento con FSH, al pari di quello che è stato
741 osservato, ad oggi, solo nelle donne (Perez Mayorga et al., 2000). Oltre al recettore dell'FSH si
742 sta iniziando a valutare anche i polimorfismi del gene FSHB che codifica per la subunità β
743 dell'FSH. I sempre più frequenti studi di farmacogenomica ci stanno consentendo di affinare
744 sempre più i criteri da utilizzare per impiegare le gonadotropine nel maschio. Per es.,
745 recentemente è stato descritto un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) G/T nel promotore
746 del gene FSHB (rs10835638, -211 bp dal sito di inizio trascrizione dell'mRNA (Grigorova et al.,
747 2008). Studi funzionali hanno evidenziato che l'attività relativa del promotore dell'FSH in
748 presenza dell'allele T è circa la metà rispetto all'allele G (Hoogendoorn et al., 2004). In accordo a
749 tale attività funzionale, Grigorova et al. (2010) hanno dimostrato una significativa associazione
750 tra questo SNP ed i livelli circolanti di FSH nella popolazione generale in Estonia: i soggetti
751 eterozigoti GT e gli omozigoti TT hanno infatti livelli di FSH più bassi rispettivamente del 15,7 e
752 40%. Gli stessi autori hanno replicato queste evidenze in un gruppo di soggetti infertili,
753 mostrando un arricchimento dell'allele T e dei soggetti omozigoti TT tra i soggetti infertili
754 (Grigorova et al., 2010). Di recente, Ferlin et al. (2011) hanno dimostrato che la terapia con rFSH
755 (150 UI a gg alterni per tre mesi) in 67 soggetti divisi in tre gruppi (38 omozigoti GG, 20
756 eterozigoti GT e 9 omozigoti TT) ha indotto un aumento dei parametri seminali statisticamente
757 significativo nel gruppo degli omozigoti TT rispetto agli altri gruppi. Pertanto questo *marker*
758 genetico potrebbe rappresentare un valido approccio farmacogenetico per l'identificazione di
759 potenziali "responders" al trattamento con FSH. Tali dati costituiscono un valido motivo per

760 tentare di identificare in modo sempre più preciso il gruppo di pazienti che per il loro assetto
761 genetico e ormonale, sono i candidati ideali alla terapia.

762 In conclusione la letteratura dimostra che la terapia con FSH è correlata con un aumento del
763 volume testicolare ed con una riduzione della frammentazione del DNA spermatico, indicando
764 un effetto positivo sulla spermatogenesi e sulla maturazione spermatica.

765 **11. IMPIEGHI OFF-LABEL DELLE GONADOTROPINE**

766 L'uso *off-label* delle gonadotropine riguarda principalmente l'impiego della *Human-Chorionic*
767 *Gonadotropin* (HCG) come prodotto dimagrante, nella terapia del dolore cronico e per il
768 miglioramento delle prestazioni sportive.

769 **Perdita di peso**

770 L'HCG viene impiegato in un programma dietetico che prevede un introito calorico giornaliero di
771 non più di 500 calorie abbinato ad iniezioni, gocce o compresse giornaliere di HCG. La durata di
772 tale dieta è in genere di 45 giorni. Gli effetti collaterali più importanti nella donna sono
773 l'aumento di volume delle mammelle e, più raramente, galattorrea; si possono verificare anche
774 lievi quadri di iperstimolazione ovarica con formazioni di cisti funzionali nonché un lieve
775 aumento dell'irsutismo e della caduta dei capelli. Nell'uomo si può avere una riduzione della
776 libido, disfunzione erettile, ginecomastia. A questi effetti collaterali "lievi" si associano reports di
777 eventi avversi molto gravi come embolia polmonare, depressione, eventi cerebrovascolari,
778 arresto cardiaco e morte improvvisa.

779 Purtroppo, di recente, alcuni organi di stampa e siti internet hanno riportato alla ribalta questo
780 tipo di dieta, anche alla luce del fatto che pare sia stata impiegata da personaggi celebri. Inutile
781 dire che non c'è la minima evidenza scientifica che l'HCG abbia un ruolo nel dimagrimento e che
782 la perdita di peso derivi da quello che possiamo definire un vero e proprio digiuno controllato:
783 500 calorie sono assolutamente insufficienti ed anche le diete più drastiche non scendono mai

784 sotto le 1000 calorie. Gli eventuali cali di peso sono da attribuire alla drastica limitazione del
785 numero di calorie assunte e non all'HCG.

786 E' possibile comperare in internet gocce o capsule "omeopatiche" a base di HCG!

787 **Terapia del dolore cronico**

788 L'HCG è stata impiegata di recente in alcuni pazienti sulla riduzione a medio e lungo termine del
789 dolore cronico. Gli studi sono iniziati dall'osservazione che le pazienti con dolore cronico
790 durante la gravidanza necessitano di dosi minori di oppiacei e che tale affetto è dovuto ai livelli
791 aumentati di HCG in gravidanza. In effetti, in vari studi dopo una singola iniezione di 10.000 UI di
792 HCG si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa della sintomatologia dolorosa. I
793 motivi della funzione analgesica dell'HCG sono ad oggi ancora in fase di chiarimento ma si
794 ritiene che possano derivare dalla contemporanea stimolazione del testosterone, progesterone
795 ed estradiolo indotta dall'HCG o da un suo presunto ruolo nella neurogenesi e nei processi di
796 riparazione tissutale.

797 **Prestazioni sportive**

798 L'HCG è stato messo al bando dalle federazioni sportive sin dagli anni '80, in seguito all'uso
799 illecito che ne facevano i sollevatori di peso ed i ciclisti. Ai giorni nostri tale sostanza viene
800 impiegata e rilevata molto raramente nel mondo dello sport, come si evince da un report del
801 2007 in cui su 223.898 campioni di sangue raccolti in tutto il mondo, solo in 15 si sono ritrovate
802 tracce di HCG. Peraltro viene ancora impiegata in maniera massiccia per stimolare il testicolo e
803 tentare di contrastare gli effetti negativi degli steroidi anabolizzanti sulla funzionalità del
804 testicolo.

805 **"Social Freezing"**

806 Consiste nel crioconservare gli ovociti di una donna ancora in età fertile per poi poterli
807 riutilizzare in età avanzata per garantirsi un concepimento altrimenti difficile con
808 l'invecchiamento. Ovviamente, in analogia con quanto accade per la fecondazione assistita, la

809 paziente deve essere sottoposta ad una stimolazione ormonale con FSH. Tale impiego, ad oggi,
810 va considerato *off-label* e non può essere richiesta la copertura dal SSN.

811 **Bibliografia**

- 812 **1.** Ahda Y. Et al. *Follicle-stimulating hormone receptor gene haplotype distribution in -*
813 *normozoospermic and azoospermic men.* J Androl. 2005;26:494-9.
- 814 **2.** Aittomäki K. et al. *Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary -*
815 *hypergonadotropic ovarian failure.* Cell. 1995;82:959-68.
- 816 **3.** Al-Inany HG, Abou-Setta AM. *Are all human-derived follicle-stimulating hormone products the -*
817 *same? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect analyses, to -*
818 *determine whether Fostimon is more efficient than Metrodin-HP(®).* Gynecol Endocrinol
819 2012;28(2):94-101.
- 820 **4.** Asatiani K. et al. *Distribution and function of FSH receptor genetic variants in normal men.*
821 Andrologia. 2002;34:172-6.
- 822 **5.** Ashkenazi J. et al. *The role of purified follicle stimulating hormone therapy in the male partner -*
823 *before intracytoplasmic sperm injection.* Fertil Steril. 1999;72:670-3.
- 824 **6.** Baccetti B, Strehler E, Capitani S, Collodel G, De Santo M, Moretti E, Piomboni P, Wiedeman R,
825 Sterzik K. *The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure -*
826 *(Notulae seminologicae 11).* Hum Reprod. 1997 Sep;12(9):1955-68.
- 827 **7.** Bartoov B. et al. *Sperm quality of subfertile males before and after treatment with human follicle-*
828 *stimulating hormone.* Fertil Steril. 1994;61:727-34.
- 829 **8.** Bayram N, van Wely M, Van der Veen F. *Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or -*
830 *recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary -*
831 *syndrome.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD002121.
- 832 **9.** Behre H.M. et al. *Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the -*
833 *follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a -*
834 *pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation.* Pharmacogenet Genomics.
835 2005;15:451-6.

- 836 **10.** Ben-Rafael Z. et al. *Follicle-stimulating hormone treatment for men with idiopathic*
837 *oligoteratoasthenozoospermia before in vitro fertilization: the impact on sperm microstructure*
838 *and fertilization potential.* Fertil Steril. 2000;73:24-30.
- 839 **11.** *ESHRE position statement concerning prion detection in urinary gonadotropin formulations.*
840 Canadian Fertility and Andrology Society (CAFS) Prion Position Statement
- 841 **12.** Figen Turkcapar A, Seckin B, Onalan G, Ozdener T, Batioglu S. *Human Menopausal Gonadotropin*
842 *versus Recombinant FSH in Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing In Vitro Fertilization.*
843 Int J Fertil Steril. 2013 Jan;6(4):238-43
- 844 **13.** Foresta C. et al. *Evidence for a stimulatory role of follicle-stimulating hormone on the*
845 *spermatogonial population in adult males.* Fertil Steril. 1998;69:636-42.
- 846 **14.** Foresta C. et al. *FSH in the treatment of oligozoospermia.* Mol Cell Endocrinol. 2000;161:89-97.
- 847 **15.** Gerli S, Bini V, Favilli A, Di Renzo GC. *Clinical efficacy and cost-effectiveness of HP-human FSH*
848 *(Fostimon®) versus rFSH (Gonal-F®) in IVF-ICSI cycles: a meta-analysis.* Gynecol Endocrinol. 2013
849 Jun;29(6):520-9.
- 850 **16.** Greb R.R. et al. *A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle*
851 *stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the*
852 *menstrual cycle.* J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4866-72.
- 853 **17.** Grigorova M, Punab M, Ausmees K, Laan M. *FSHB promoter polymorphism within evolutionary*
854 *conserved element is associated with serum FSH level in men.* Hum Reprod. 2008 Sep;23(9):2160-
855 6.
- 856 **18.** Grigorova M, Punab M, Poolamets O, Kelgo P, Ausmees K, Korrovits P, Vihljajev V, Laan M.
857 *Increased Prevalance of the -211 T allele of follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit*
858 *promoter polymorphism and lower serum FSH in infertile men.* J Clin Endocrinol Metab. 2010
859 Jan;95(1):100-8.
- 860 **19.** Handelsman DJ. *Clinical review: The rationale for banning human chorionic gonadotropin and*
861 *estrogen blockers in sport.* J Clin Endocrinol Metab. 2006 May;91(5):1646-53.
- 862 **20.** Hoogendoorn B, Coleman SL, Guy CA, Smith SK, O'Donovan MC, Buckland PR.
863 *Functional analysis of polymorphisms in the promoter regions of genes on 22q11.* Hum Mutat.
864 2004 Jul;24(1):35-42.

- 865 **21.** Ismail AF, Hesham AI, Salah Z, et al. *A prospective comparative study on IVF outcomes with either*
866 *purified FSH or human menopausal gonadotrophin in downregulated normogonadotrophic*
867 *women.* Gynecol Obstet Invest 2002;53(4):220-3.
- 868 **22.** Knuth U.A., Honigl W., Bals-Pratsch M., Schiecher G., Nieschlag E.: *Treatment with human*
869 *chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: a placebo controlled, double blind*
870 *trial.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 65:1081-1087, 1987.
- 871 **23.** La Marca A, Sunkara SK. *Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian*
872 *reserve markers: from theory to practice.* Hum Reprod Update. 2014 Jan-Feb;20(1):124-40.
- 873 **24.** Matorras R, Osuna C, Exposito A, Crisol L, Pijoan JI. *Recombinant FSH versus highly purified FSH in*
874 *intrauterine insemination: systematic review and metanalysis.* Fertil Steril. 2011 May;95(6):1937-
875 42
- 876 **25.** Matorras R., Perez C., Corcostegui B.: *Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in*
877 *intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study.* Human Reprod.
878 12:24-28, 1997.
- 879 **26.** Matsumoto A.M. et al. *Stimulation of sperm production by human luteinizing hormone in*
880 *gonadotropin-suppressed normal men.* J Clin Endocrinol Metab. 1984;59:882-7.
- 881 **27.** Caccia P, Angiolini L, Lorenzi R, Zelter E. *Efficient Prion Removal from Gonadotropin Solutions by*
882 *Nanofiltration Membranes.* BioPharm International Volume 24, Issue 12, pp. 36-49
- 883 **28.** Pengo M. et al. *FSH receptor gene polymorphisms in fertile and infertile Italian men.* Reprod
884 Biomed Online. 2006;13:795-800.
- 885 **29.** Perez Mayorga M. et al. *Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation*
886 *depends on the FSH receptor genotype.* J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3365-9.
- 887 **30.** Simoni M. et al. *Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal*
888 *and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms.* J Clin
889 Endocrinol Metab. 1999;84:751-5.
- 890 **31.** Stenman UH, Hotakainen K, Alfthan H. *Gonadotropins in doping: pharmacological basis and*
891 *detection of illicit use.* Br J Pharmacol. 2008 Jun;154(3):569-83.
- 892 **32.** Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A.
893 *Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135*
894 *treatment cycles.* Hum Reprod. 2011 Jul;26(7):1768-74.
- 895 **33.** Tennant F. *Human chorionic gonadotropin in pain treatment.* Prac Pain Manag. 2009; 9:25-27.

- 896 **34.** Trew GH¹, Brown AP, Gillard S, Blackmore S, Clewlow C, O'Donohoe P, Wasiak R *In vitro*
897 *fertilisation with recombinant follicle stimulating hormone requires less IU usage compared with*
898 *highly purified human menopausal gonadotrophin: results from a European retrospective*
899 *observational chart review.* *Reprod Biol Endocrinol.* 2010 Nov 8;8:137.
- 900 **35.** Van Dorsselaer A, Carapito C, Delalande F, et al. *Detection of prion protein in urine-derived*
901 *injectable fertility products by a targeted proteomic approach.* *PLoS One* 2011;6(3):e17815
- 902 **36.** Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. *Recombinant versus*
903 *urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles.*
904 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD005354.
- 905 **37.** Wide L, Bakos O. *More basic forms of both human follicle-stimulating hormone and luteinizing*
906 *hormone in serum at midcycle compared with the follicular or luteal phase.* *J Clin Endocrinol*
907 *Metab* 1993;76(4):885-9.
- 908 **38.** Yen M, Ewald MB. *Toxicity of weight loss agents.* *J Med Toxicol.* 2012 Jun;8(2): 145-52
- 909 **39.** Youssef MAFM, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. *Recombinant versus*
910 *urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI*
911 *cycles.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.:CD003719.