

**POSITION PAPER AIFA:  
GONADOTROPINE NELL'INFERTILITÀ DI COPPIA**

**Responsabile Editoriale**  
Renato Cozzi

È stato recentemente pubblicato da AIFA un *Position Paper* (1) sull'uso delle gonadotropine come approccio farmacologico all'infertilità di coppia. Questa viene **definita** come incapacità di concepire dopo 12-18 mesi di rapporti sessuali regolari senza adozione di misure contraccettive. L'approccio farmacologico all'infertilità di coppia può variare in base all'eziologia. Sia nell'uomo che nella donna si avvale dell'impiego di gonadotropine umane e di altre molecole.

Le gonadotropine esercitano un effetto stimolante sulle gonadi maschili e femminili e includono l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH), di origine ipofisaria, e la gonadotropina corionica (hCG), di origine placentare. Le gonadotropine utilizzate a scopo farmacologico si possono ottenere per estrazione da urina umana o mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Nella tabella vengono riassunte le gonadotropine attualmente in commercio in Italia. La **rimborsabilità** da parte del SSN è regolata dalla [nota AIFA 74](#), su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, ed è limitata a:

- trattamento dell'infertilità femminile (donne ≤ 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, ≤ 30 UI/L);
- preservazione della fertilità femminile (donne ≤ 45 anni affette da patologie neoplastiche, che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente);
- trattamento dell'infertilità in uomini con ipogonadismo-ipogonadotropo, con livelli di gonadotropine bassi o normali e, comunque, con FSH ≤ 8 UI/L.

Ormone	Attività e Indicazioni	Principio attivo
FSH	Stimolazione farmacologica della crescita mono- e multi-follicolare per l'induzione dell'ovulazione. Trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo nell'uomo (la corifollitropina alfa non ha indicazione nell'uomo).	<b>Ricombinante</b> (classe A, nota 74): • follitropina alfa e beta • corifollitropina alfa <b>Estrattivo:</b> urofollitropina (classe A, nota 74)
LH	In associazione con una preparazione a base di FSH, è raccomandato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1.2 UI/L.	<b>Ricombinante:</b> lutropina alfa (classe A, nota 74)
FSH+LH	Stimolazione farmacologica della crescita follicolare in donne adulte con carenza di LH ed FSH (ipogonadismo ipogonadotropo); negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno < 1.2 UI/L. Anovulazione, inclusa la sindrome dell'ovaio policistico, in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato. Iperstimolazione ovarica controllata per l'induzione dello sviluppo follicolare multiplo durante tecniche di riproduzione assistita: fertilizzazione <i>in vitro</i> /trasferimento embrionale (FIVET), trasferimento di gameti all'interno delle tube (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI).	<b>Ricombinante:</b> follitropina alfa + lutropina alfa (classe A, nota 74) <b>Estrattivo:</b> menotropina (classe A, nota 74)
hCG	Induzione della maturazione finale del/i follicolo/i e della luteinizzazione dopo la stimolazione della crescita follicolare. Nella donna: induzione dell'ovulazione nei casi di infertilità dovuta ad anovulazione o a mancata maturazione del follicolo; preparazione dei follicoli al prelievo nel corso dell'applicazione di programmi di iperstimolazione ovarica controllata; supporto alla fase luteinica. Nell'uomo: ipogonadismo ipogonadotropo, induzione della spermatogenesi nell'ipogonadismo ipogonadotropo, ritardo puberale associato a deficit della funzione gonadotropica ipofisaria; criptorchidismo non dovuto a ostruzione anatomica.	<b>Ricombinante:</b> corio-gonadotropina alfa (classe A, nota 74) <b>Estrattivo:</b> gonadotropina corionica (classe A) <b>Estrattivo:</b> gonadotropina corionica (classe A/C)



**Enrica Ciccarelli** ([enrica.ciccarelli@fastwebnet.it](mailto:enrica.ciccarelli@fastwebnet.it)), **Cecilia Motta**, **Barbara Pirali**  
& **Commissione Farmaci AME**  
Agostino Paoletta (Coordinatore) ([scandiffo@libero.it](mailto:scandiffo@libero.it))  
Alfonso Massimiliano Ferrara, Angelo Gasparre, Vincenzo Novizio, Agostino Specchio

Le gonadotropine rappresentano un'efficace terapia in presenza di **disordini dell'ovulazione**, che rappresentano il 25% dei casi di infertilità di coppia. Questo trattamento deve essere associato a un adeguato stile di vita nelle forme di anovularietà classificate dal WHO come gruppo 1 e 2 (ipogonadotropa e normogonadotropa). La finalità del trattamento con gonadotropine in questi casi è ottenere la maturazione di un unico follicolo, con dosi medio-basse di farmaco, strettamente personalizzate, allo scopo di mantenere inalterato il meccanismo di dominanza follicolare.

Nelle tecniche di **procreazione medicalmente assistita (PMA)**, invece, si utilizzano farmaci induttori a più alto dosaggio, superando la dominanza mono-follicolare, ai fini di una stimolazione ovarica controllata per lo sviluppo follicolare multiplo, tecnica che ha significativamente aumentato i tassi di gravidanza. Sono attualmente disponibili diversi protocolli che utilizzano FSH, eventualmente associato a LH, oltre che agonisti o antagonisti del GnRH per prevenire il picco intempestivo di LH. Sostanziale è la dose ottimale di FSH e l'uso di protocolli personalizzati sulla base della predizione della risposta ovarica della singola paziente.

L'FSH, sia in somministrazione giornaliera che settimanale (corifollitropina alfa), è la molecola principale utilizzata per la stimolazione della crescita follicolare, che viene monitorata per via ecografica e/o attraverso il dosaggio dell'estradiolo plasmatico. Nel caso di carenza assoluta o relativa di LH (ipogonadismo ipogonadotropo), può essere utilizzata una gonadotropina ricombinante ad attività LH o un'associazione di FSH e di LH. La corifollitropina alfa è una nuova forma di FSH ricombinante (rFSH) a più lunga emivita, che consente una singola somministrazione sc in fase follicolare precoce (eventualmente seguita da somministrazioni giornaliere di rFSH dopo l'8° giorno). Viene proposta in un protocollo a schema fisso con antagonista del GnRH, mentre non è raccomandata in associazione con GnRH agonista (dati ancora limitati).

Sulla base di dati in letteratura e in linea con quanto riportati dalle NICE *Clinical Guidelines* 2013 (raccomandazione 142), **le gonadotropine di origine umana/estrattiva e ricombinanti possiedono efficacia e sicurezza sovrapponibili nella stimolazione ovarica.**

Gli **analoghi del GnRH** sono stati introdotti nelle strategie di stimolazione ovarica controllata, al fine di consentire il pieno controllo della follicologenesi multipla da parte delle gonadotropine esogene, prevenendo, quindi, possibili attivazioni delle connessioni funzionali dell'attività ovarica con la funzione dell'unità ipotalamo-ipofisaria (*feed-back* positivo mediato dagli estrogeni). L'effetto farmacologico che si intende ottenere è l'inibizione della funzione dell'asse ipofisi-gonadi e il picco intempestivo di LH. Tali molecole rappresentano strumenti imprescindibili nei protocolli di stimolazione in PMA di cui sono oggi parte integrante (raccomandazione 137/138 NICE). Gli analoghi del GnRH si dividono in agonisti e antagonisti.

Gli **agonisti del GnRH** (GnRH-ago) sono stati introdotti nella pratica clinica a partire dagli anni '80, per evitare il picco prematuro dell'LH durante un protocollo di stimolazione. La loro somministrazione determina:

- una fase iniziale di rilascio massivo di gonadotropine (effetto *flare-up*), che dura 1-2 settimane;
- una successiva fase di inibizione della sintesi e del rilascio di gonadotropine, determinata dalla desensibilizzazione dei recettori specifici delle cellule gonadotrope ipofisarie, che si prolunga alcuni giorni oltre la sospensione della loro somministrazione.

Attualmente vengono impiegati vari schemi di trattamento. Il protocollo lungo prevede la somministrazione del GnRH-ago generalmente a partire dalla fase luteinica del ciclo precedente la stimolazione, fino al giorno dell'induzione della maturazione finale ovocitaria con hCG. Il protocollo corto, invece, prevede la somministrazione del GnRH-ago contemporaneamente all'inizio della stimolazione con le gonadotropine, fino all'induzione della maturazione finale con hCG o, più precocemente, nel caso del protocollo ultra-corto.

Gli **antagonisti del GnRH** possono essere utilizzati con schema:

- fisso (dal 5°-6° giorno di stimolazione, a seconda della risposta ovarica e/o dei livelli di estradiolo);
- flessibile (in base al diametro follicolare di 14 mm), per evitare il picco spontaneo di LH.

#### **Sicurezza delle gonadotropine di origine estrattiva rispetto a quelle da DNA ricombinante**

Gonadotropine **estrattive**: sono ottenute da urine di donatrici volontarie in gravidanza o in menopausa, successivamente purificate; lo stato di salute delle donatrici è controllato, per ridurre il rischio di qualsiasi contaminazione del prodotto finale e per garantirne la tracciabilità. Il principio attivo deve presentare un elevato grado di sicurezza e di purezza. L'FSH di estrazione urinaria è più ricco di isoforme iperglicosilate e acide rispetto a rFSH.

**Gonadotropine ricombinanti:** la linea cellulare impiegata per la produzione di rFSH tramite tecnologia del DNA ricombinante deriva dall'ovaio di criceto cinese.

La terapia gonadotropinica si è dimostrata **efficace**, sia in uomini che in donne, per il trattamento del deficit gonadotropinico di varia eziologia. Non si sono evidenziate differenze significative tra HP-hMG, FSH e rFSH nel tasso di gravidanze multiple, nella frequenza della sindrome da iperstimolazione ovarica, nel tasso di interruzione del trattamento e di aborto spontaneo (2-4).

In merito alla **sicurezza**, un problema da tenere in considerazione è quello della possibile trasmissione di malattie prioniche. L'Istituto Superiore di Sanità, già nel 2005, si era espresso a riguardo, suggerendo di inserire, negli stampati dei medicinali derivanti da urine umane, la seguente avvertenza: "non può essere totalmente escluso il rischio di trasmissione di malattie infettive dovuto alla trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche ai patogeni di natura finora sconosciuta". Successivamente, con la Determinazione del 20 Luglio 2006 ([GU 27/07/2006 n. 173](#)), tutte le aziende farmaceutiche produttrici di gonadotropine derivate da urine sono obbligate a riportare la seguente dicitura all'interno del foglietto illustrativo: "Pur non essendo stato riportato alcun caso di contaminazione virale associato alla somministrazione di gonadotropine estratte da urine umane, il rischio di trasmissione di agenti patogeni conosciuti o sconosciuti non può essere totalmente escluso". La *European Society of Human Reproduction and Embryology* e la *Canadian Fertility and Andrology Society* hanno precisato che le gonadotropine di derivazione urinaria possono contenere proteine prioniche, ma che, ad oggi, non esistono dati a supporto del rischio di trasmissione di malattia da prioni a seguito di iniezioni sottocutanee di gonadotropine. Il processo di purificazione delle gonadotropine di origine estrattiva attualmente in commercio prevede una serie di fasi tra cui la nanofiltrazione, metodica ritenuta un'efficace procedura per rimuovere i prioni.

Non sembra esserci una significativa associazione tra uso di gonadotropine e **rischio di cancro** ovarico, della mammella o endometriale; alcuni studi hanno descritto un aumento del rischio, non significativo, di tumori ovarici *borderline*. Risulta però necessario informare le pazienti che **il rischio di tumore ginecologico può essere più elevato nelle donne infertili**, ma sembra comunque **indipendente dall'uso dei farmaci utilizzati per l'induzione dell'ovulazione**.

#### **Impieghi off-label delle gonadotropine**

Tale uso riguarda principalmente l'hCG.

**Perdita di peso.** L'hCG viene impiegata in associazione a un regime dietetico con introito calorico < 500 Kcal/die della durata di circa 45 giorni, ma non vi è alcuna evidenza scientifica su un suo ruolo nel dimagrimento. Gli eventuali cali ponderali sono da attribuire alla drastica limitazione del numero di calorie assunte. Inoltre, l'assunzione di hCG comporta una serie di effetti collaterali: nella donna aumento di volume mammario, galattorrea, iperstimolazione ovarica con formazioni di cisti funzionali, lieve aumento dell'irsutismo e della caduta dei capelli e nell'uomo riduzione della *libido*, disfunzione erettile e ginecomastia. A questi effetti collaterali "lievi" si associano segnalazioni di eventi avversi molto gravi, come embolia polmonare, depressione, eventi cerebro-vascolari, arresto cardiaco e morte improvvisa (5).

**Terapia del dolore cronico.** L'hCG è stata impiegata di recente per ridurre il dolore cronico a medio e lungo termine. Gli studi sono iniziati dall'osservazione che pazienti con dolore cronico, durante la gravidanza, necessitano di dosi minori di oppiacei. Dopo una singola iniezione di 10.000 UI di hCG si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa della sintomatologia dolorosa (6). I motivi della funzione analgesica dell'hCG sono ad oggi ancora in fase di chiarimento.

**Miglioramento delle prestazioni sportive (doping).** L'utilizzo delle gonadotropine in queste circostanze si configura come atto illecito, sia per la giustizia ordinaria che per quella sportiva. Determina inoltre ovviamente un rischio per la salute di chi ne dovesse fare uso.

**Social Freezing.** Consiste nella crio-conservazione degli ovociti di una donna in età fertile, per poi poterli riutilizzare in età più avanzata. La paziente deve essere sottoposta a una stimolazione ormonale con FSH, allo scopo di ottenere la crescita follicolare multipla e consentire il prelievo ovocitario. Tale impiego ad oggi va considerato *off-label* e non ne può essere richiesta la prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

### **Bibliografia**

1. AIFA. Approccio farmacologico all'infertilità di coppia: le gonadotropine. [2018](#).
2. Al-Inany HG, Abou-Setta AM. Are all human-derived follicle-stimulating hormone products the same? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect analyses, to determine whether Fostimon is more efficient than Metrodin-HP(®). *Gynecol Endocrinol* [2012, 28: 94-101](#).
3. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* [2011: CD005354](#).
4. Matorras R, Osuna C, Exposito A, et al. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metanalysis. *Fertil Steril* [2011, 95: 1937-42](#).
5. Yen M, Ewald MB. Toxicity of weight loss agents. *J Med Toxicol* [2012, 8: 145-52](#).
6. Tennant F. Human chorionic gonadotropin in pain treatment. *Pract Pain Manag* [2009, 9: 25-7](#).