QUADERNI dell' ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

QIJPH - 2012, Volume 1, Number 2

L'impiego dell' ormone follicolo stimolante (FSH) urinario umano nella riproduzione assistita: una valutazione di HTA

AUTHORS' AFFILIATIONS

Walter Ricciardi, Stefano Capri, Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure, Maria Lucia Specchia, Chiara Cadeddu, Maria Rosaria Gualano, Antonella Sferrazza, Nicola Nicolotti, Silvio Capizzi, Francesco di Nardo, Agostino Mancuso, Giuseppe La Torre

Centro di ricerca in Valutazione delle tecnologie sanitarie, istituto di igiene, Università Cattolica del sacro Cuore, Roma

Andrea Lenzi, Francesco Lombardo

Dipartimento di Fisiopatologia medica e endocrinologia, Sapienza Università di Roma

Indice

1. INTRODUZIONE

INTRODUZIONE AL REPORT HTA
Flavia Kheiraoui, Chiara Cadeddu, Walter Ricciardi **S1**

2. CAPITOLO 2

ANALISI DEL CONTESTO DI APPLICAZIONE DELLA TECNOLOGIA
Chiara de Waure, Francesco Di Nardo, Antonella Sferrazza, Chiara Cadeddu, Nicola Nicolotti, Maria Rosaria Gualano, Giuseppe La Torre, Francesco Lombardo, Andrea Lenzi, Walter Ricciardi **S2**

3. CAPITOLO 3

ASPETTI BIOTECNOLOGICI DI FOSTIMON®, ORMONE FOLLICOLO STIMOLANTE URINARIO
IBSA Farmaceutici **S16**

4. CAPITOLO 4

LE GONADOTROPINE UMANE DISPONIBILI: CARATTERISTICHE, EFFICACIA E SICUREZZA
Chiara Cadeddu, Maria Rosaria Gualano, Nicola Nicolotti, Chiara de Waure, Francesco Di Nardo, Antonella Sferrazza, Giuseppe La Torre, Andrea Lenzi, Walter Ricciardi **S24**

5. CAPITOLO 5

L'IMPATTO SULLA SPESA FARMACEUTICA DELL'IMPIEGO DI FOSTIMON NEL TRATTAMENTO DELL'INFERTILITÀ DI COPPIA
Stefano Capri **S38**

6. CAPITOLO 6

ASPETTI ORGANIZZATIVI E GESTIONALI DELL'IMPIEGO DI FOSTIMON NEL TRATTAMENTO DELL'INFERTILITÀ DI COPPIA
Maria Lucia Specchia, Silvio Capizzi, Flavia Kheiraoui, Agostino Mancuso, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi **S44**

7. CAPITOLO 7

ELEMENTI CHIAVE PER IL DECISORE
Chiara Cadeddu, Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi **S56**

1. Introduzione al Report HTA

Flavia Kheiraoui, Chiara Cadeddu, Walter Ricciardi

L'obiettivo di questo progetto è stato quello di sviluppare un Report di Health Technology Assessment (HTA) dell'impiego dell'urofollitropina umana altamente purificata (Fostimon), per l'induzione dell'ovulazione in presenza di infertilità femminile. La metodologia di valutazione HTA si fonda su un approccio multidisciplinare, multiprofessionale e multisettoriale volto alla disamina degli aspetti clinici, di sicurezza, di efficacia e di efficienza del prodotto. Tale strumento, applicato in origine in contesti non sanitari, ha iniziato successivamente ad essere implementato e adottato per il supporto al decision-making in Sanità.

L'HTA non rappresenta solo uno strumento di ricerca, ma piuttosto un processo sistematico, rigoroso, accessibile, validato e riproducibile di valutazione in grado di fare da "ponte" tra il mondo scientifico e quello politico-decisionale. Esso infatti prende in considerazione tutti gli aspetti che possono essere influenzati dalla tecnologia in studio, ma anche tutti quelli che possono influenzarne l'impiego e i relativi risultati.

Dal punto di vista metodologico, la produzione del Report è avvenuta attraverso un approccio evidence-based, utilizzando il protocollo scientifico consolidato dal gruppo di lavoro del Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica di Roma. La tematica oggetto del Report è stata affrontata in maniera multidisciplinare, costituendo diversi gruppi di lavoro in base alle specifiche tematiche di approfondimento (epidemiologia, management sanitario, economia sanitaria) utilizzando la struttura già pubblicata ed applicata in altri contesti. Il presente Report è stato inoltre validato da un gruppo di clinici esperti, che oltre a partecipare a riunioni periodiche allargate del gruppo di lavoro, hanno fornito commenti e suggerimenti, arricchendo l'impostazione e i contenuti del rapporto.

E' stato infine redatto un capitolo contenente gli elementi chiave per i decisori, per fornire una sintesi dei risultati a supporto delle decisioni operative.

*

2. Analisi del contesto di applicazione della tecnologia

Chiara de Waure, Francesco Di Nardo, Antonella Sferrazza, Chiara Cadeddu, Nicola Nicolotti, Maria Rosaria Gualano, Giuseppe La Torre, Francesco Lombardo, Andrea Lenzi, Walter Ricciardi

1. INTRODUZIONE

Per analizzare le conseguenze dell'impiego di Fostimon, oggetto di studio del presente report di HTA, nella gestione degli stati di sterilità maschile e femminile, come da modifica della nota AIFA 74 pubblicata con determinazione del 27 aprile 2010 [1], si farà in questo capitolo una panoramica del problema con un focus sugli stati patologici caratterizzati da bassi livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH) e sulla loro gestione.

La sterilità, a volte detta anche infertilità per quanto non del tutto propriamente (dal momento che con infertilità si intende l'incapacità a portare a termine una gravidanza), viene definita come l'incapacità a concepire figli e viene diagnosticata se, a seguito di almeno un anno di rapporti sessuali regolari senza adozione di misure contraccettive, la coppia non riesce a concepire; essa viene distinta in primaria, quando la coppia non è mai riuscita a concepire, o secondaria se consegue a un precedente successo [2, 3].

La percentuale di coppie interessate dal problema varia dall'8% al 20% [4-6]. Complessivamente la stima di prevalenza internazionale del problema è pari al 9%, come emerso da uno studio che ha sintetizzato le evidenze da survey di popolazione e dal quale ne è risultata una prevalenza annuale del problema pari al 3,5-16,7% nelle nazioni sviluppate e al 6,9%-9,3% nelle nazioni in via di sviluppo [7].

Va considerato che la probabilità di un concepimento si aggira sul 20-25% per ogni ciclo e sul 60% nei primi 6 mesi per arrivare all'84% nel primo anno e al 92% al secondo [8-9] Circa una coppia su 10 si rivolge al medico a causa di problemi di sterilità [10].

Le cause della sterilità sono diverse e molteplici anche se talune tendono a manifestarsi con maggior frequenza, specie in alcune parti del mondo come succede per le malattie sessualmente trasmesse in Africa [11].

Le cause della sterilità possono essere ricondotte a fattori maschili, come anomalie di produzione e di escrezione degli spermatozoi, a fattori femminili, come i disturbi ovulatori, le patologie ovariche, i difetti tubarici e cervicali, e a fattori riferiti a entrambi i partner. Circa il 5-15% dei casi di sterilità rimane di origine sconosciuta [12-13].

2. LA STERILITÀ FEMMINILE

Uno studio multicentrico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), condotto tra il 1982 e il 1985, ha dimostrato che il 38% dei casi di sterilità è da attribuire a fattori femminili e il 27% a fattori causali identificati in entrambi i partner [13]. È molto difficile reperire dati sull'epidemiologia della sterilità, in quanto espressione di fattori eziologici diversi talvolta sintomatici, ma molto spesso asintomatici da un punto di vista clinico. Una stima della prevalenza di tali condizioni nella popolazione deve, quindi, utilizzare dei metodi approssimativi di tipo indiretto o diretto.

Una stima indiretta è ad esempio quella che tiene conto del numero di donne sposate e senza alcun concepimento a di 45-50 anni, considerando il periodo successivo a tale età come sterile. Tale tipo di indagine è probabilmente soggetta a una sovrastima del fenomeno, in quanto molte di queste coppie potrebbero aver fatto uso di mezzi o metodi contraccettivi e il non aver avuto figli potrebbe, quindi, essere il risultato di una scelta di vita; tale rischio di sovrastima potrebbe essere irrilevante nei Paesi in via di sviluppo dove le differenti condizioni socio-culturali non hanno portato ancora a una completa separazione della sessualità dalla procreazione. Viceversa, nei Paesi industrializzati, dove la scelta contraccettiva è più diffusa, questo rischio è reale e rilevante [14]. Stime dirette della sterilità sono invece quelle che si basano su indagini demografiche condotte sull'intera popolazione o su "gruppi campione". Queste indagini permettono di determinare quante donne al momento dell'inchiesta sono volontariamente o involontariamente sterili e quante sono affette da forme di sterilità primaria o secondaria.

Un'inchiesta di questo tipo condotta in Francia nel 1978 ha evidenziato, ad esempio, che la percentuale di coppie realmente sterili, in quel periodo, poteva essere stimata in circa il 4% e che mediamente il 60% delle coppie presentava i problemi di sterilità sin dalla prima gravidanza; sempre un'inchiesta così strutturata nel 1982 ha dimostrato negli Stati Uniti che le donne con problemi di sterilità potevano essere globalmente stimate intorno all'11% della popolazione e che il problema riproduttivo interessava maggiormente le classi con età superiore ai 30 anni [14].

La sterilità di coppia è un problema di vaste proporzioni e anche in Italia coinvolge decine di migliaia di persone. Il fenomeno, secondo l'OMS, colpisce, nei Paesi industrializzati come l'Italia, il 15-20% delle coppie. Tale percentuale è, purtroppo, destinata ad aumentare per varie ragioni, ma soprattutto per il problema ambientale, la sofisticazione degli alimenti e lo stile di vita.

Grazie alla collaborazione tra il progetto *MEASURE DHS+* e il *UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction* è stato redatto un report [15] che presenta i dati sulla sterilità provenienti da 47 indagini condotte nei Paesi in via di sviluppo nell'ambito del programma *Demographic and Health Surveys* tra il 1995 e il 2000. Gli autori misurano la sterilità primaria tra le donne che hanno avuto rapporti sessuali regolari per cinque o più anni, che non hanno usato contraccettivi nello stesso periodo e nullipare. I dati indicano che il 18,8% delle donne tra i 15 e i 49 anni sessualmente attive non hanno avuto un figlio. Questa percentuale comprende il 13,9% che non hanno avuto una gravidanza e il 4,9% che hanno avuto almeno una gravidanza, ma che non l'hanno portata a termine. Andando ad analizzare i medesimi dati stratificati per età si osserva che, nel complesso, il 5% delle donne sessualmente attive di 25-49 anni sono rimaste nullipare e il 4% non hanno avuto una gravidanza. I Paesi con la più alta percentuale, superiore all'8%, di donne sessualmente attive nullipare sono risultati Marocco, Turchia, Colombia, Brasile e Repubblica Centroafricana con il Marocco che fa registrare la percentuale più alta (19,1%). I Paesi che hanno fatto registrare prevalenze inferiori di donne nullipare sono stati il Guatemala, il Bangladesh, il Burkina Faso e il Malawi, tutti sotto il 3%. Tale dato concorda anche con la prevalenza delle donne che non sono riuscite a portare a termine una gravidanza; considerando le donne di 25-49 anni, la più alta percentuale è stata rilevata in Marocco (17,8%, standardizzato per età), seguito dalla Turchia (8,9%) e dal Brasile e Colombia (entrambi 7,7%). In sei Paesi meno del 2% delle donne sessualmente attive di 25-49 anni non sono invece riuscite a portare a termine una gravidanza: Guatemala (1,2%), Vietnam (1,7%), Burkina Faso (1,8%) e Bangladesh, Malawi e Uzbekistan (tutte 1,9%).

Gli autori considerano anche la fascia di donne tra i 45-49 anni precisando, però, che le stime potrebbero essere distorte visto che si lavora su piccoli numeri. Nel complesso, il 3% delle donne sessualmente attive in questo gruppo di età sono risultate nullipare con una variabilità tra Paesi molto accentuata (dallo 0,6% della Tanzania a percentuali superiori al 5% dei Paesi SubSahariani, come Camerun (7,9%), Mozambico (5,7%), Niger (5,5%) e Repubblica Centroafricana (8,4%), e di alcune nazioni dell'America Latina/Caraibi come Colombia e Brasile (entrambi 5,4%) e Haiti (5,6%).

Gli autori, infine, considerano la sterilità secondaria definita come l'incapacità di avere un altro figlio tra le donne che hanno avuto uno o più nati vivi. La stima della sterilità secondaria è stata misurata in relazione alla mancanza di una nascita (o una gravidanza in corso) tra le donne che si sono sposate negli ultimi cinque anni e non hanno usato contraccettivi durante il medesimo periodo. In media, si osserva come la sterilità secondaria aumenti nettamente con l'età, da circa il 5% all'età di 20-24 anni a circa il 62% tra i 45-49 anni. Tra i 20 e i 24 anni, il Paese con la percentuale più bassa di donne con sterilità secondaria è la Colombia (0,8%) e il Paese con il più alto è l'Uganda (21,6%).

Tra i fattori responsabili di sterilità femminile annoveriamo quelli riportati in Tabella 1.

In ordine di frequenza, le più comuni cause di sterilità sono la mancanza di ovulazione e la patologia tubarica e pelvica. Per l'obiettivo di tale report si farà riferimento alle condizioni di anovularietà, la cui più frequente causa trattabile è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) responsabile del 70% dei casi di sterilità [16]. La PCOS può arrivare a interessare 1 su 7 donne, un terzo delle quali va incontro a cicli anovulatori con problemi di sterilità [17]. Le ragioni per cui le donne con PCOS vanno incontro a cicli anovulatori non è stato ancora precisato ma sembra si ritrovino sia nell'elevazione persistente dei livelli di LH che nell'arresto apparente nella fase antrale del follicolo con impossibilità di entrare nella fase preovulatoria [18]. La disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è alla base della presenza di cicli anovulatori anche in caso di iperprolattinemia, stress, ansia e disturbi dell'alimentazione che possono inibire il rilascio di

GnRH [19]; stati di ipogonadismo ipogonadotropo si possono verificare in caso di tumori, traumi, e irradiazioni a carico dell'ipotalamo o dell'ipofisi o in presenza di sindrome della sella vuota, di Sheehan e di apoplessia ipofisaria [20].

L'anovulazione cronica in presenza di produzione di estrogeni può essere presente in una serie di disturbi endocrini come la sindrome di Cushing, l'ipertiroidismo, l'ipotiroidismo e l'iperplasia adrenocorticale o in caso di tumori ovarici.

Esistono poi casi di ipogonadismo ipergonadotropo come la sindrome da esaurimento ovarico prematuro (prima dei 40 anni) [21].

Cause di sterilità secondaria possono invece essere i trattamenti chemioterapici [22].

A latere di quanto detto, va fatto un punto sui fattori di rischio associati a una riduzione della fecondità; tra questi annoveriamo l'età, l'assunzione di alcool, l'abitudine al fumo e il peso corporeo. In questi ultimi decenni si è registrata in Italia, come pure negli altri Paesi occidentali, una rilevante diminuzione della fecondità tra i 21 e i 29 anni - più marcata che nelle classi d'età superiori - a testimonianza di una progressiva tendenza della donna a concepire più tardivamente. L'età della donna, così come quella dell'uomo, è un fattore che si correla negativamente con la capacità riproduttiva [23]. I centri Cecos, ad esempio, hanno trattato 2.193 donne con inseminazione artificiale eterologa con l'impiego di liquidi seminali considerati normali in base alle caratteristiche standard di riferimento, dimostrando un diverso grado fecondabilità a seconda dell'età delle pazienti; infatti, nelle donne con età inferiore ai 25 anni, la probabilità di successo è risultata dell'11%, contro una probabilità non superiore al 6,5% in quelle tra i 36 e i 40 anni [14]. Per quanto attiene all'alcool, benché le evidenze siano inconsistenti [24-29], esistono delle raccomandazioni circa l'assunzione di non più di 1-2 unità di alcool 1-2 volte alla settimana [30]. Esistono invece evidenze di un'importante associazione tra esposizione al fumo attivo e passivo e sterilità [31-33]. Il rischio di sterilità è stato stimato del 60% maggiore nelle donne fumatici rispetto a quelle non fumatrici con un OR di 1,60 (IC95% 1,34-1,91) [31]. Il peso corporeo è un altro importante fattore associato a problemi ovulatori; in particolare una riduzione del 15% del peso corporeo è associato a disfunzioni del ciclo mestruale mentre una riduzione del 30% del grasso corporeo è associato a amenorrea secondaria [34]. Anche l'eccesso ponderale sembra associato a una minor probabilità di concepimento per ogni ciclo mestruale interferendo con l'ovulazione e con la maturazione dell'ovocita oltre che con lo sviluppo e la ricettività endometriale e l'impianto [35].

3. LA STERILITÀ MASCHILE

Lo studio multicentrico dell'OMS già citato in precedenza ha riscontrato che nel 20% dei casi la causa della sterilità di coppia è da ricercare in

TABELLA 1

CAUSE DI STERILITÀ FEMMINILE	
Disturbi ovulatori	
	Anomalie della secrezione degli ormoni FSH e LH
	Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)
	Difetti della fase luteinica
	Esaurimento ovarico prematuro
Patologie tubariche	
	Malattia infiammatoria pelvica
	Precedenti gravidanze ectopiche
	Precedenti interventi chirurgici
Endometriosi	
Anomalie congenite dell'apparato riproduttivo	
Patologie acquisite a carico dell'apparato riproduttivo (tumori, etc.)	
Esposizioni ambientali e a tossici	

FSH: ormone follicolo-stimolante; LH: ormone luteinizzante

disturbi del partner di sesso maschile; lavori recenti suggeriscono peraltro come i problemi riproduttivi maschili siano in aumento, anche a causa delle modifiche negli stili di vita e dell'esposizione a molteplici fattori di rischio [13, 36-42].

La sterilità maschile può essere considerata come una sindrome la cui eziologia può essere sia congenita che acquisita; tuttavia la gran parte degli uomini affetti appare in buona salute e non manifesta alcun sintomo [36]. Le principali cause di sterilità maschile sono riassunte in tabella 2.

La sterilità maschile è generalmente dovuta a fattori pre-testicolari, testicolari o post-testicolari, benché in circa il 50% dei soggetti con difetti nella produzione degli spermatozoi non si riesca tuttora a riscontrare alcuna causa specifica [10, 43, 44]. Ognuna delle suddette condizioni può determinare la produzione di eiaculato contenente spermatozoi in quantità ridotta (oligozoospermia), con motilità insufficiente (astenozoospermia), o con morfologia alterata (teratozoospermia); tuttavia generalmente la causa più comune di sterilità maschile è rappresentata dall'insieme delle tre condizioni, nota come oligoastenoteratozoospermia (OAT) [42, 45]. Solo nell'1% dei casi non vi è alcuna produzione di spermatozoi (azoospermia) e l'uomo risulta sterile (Tabella 3) [42, 46].

Tra tutte le cause di sterilità maschile l'insufficienza testicolare primaria ne copre il 75% e tra quelle pre-testicolari la principale è costituita dall'ipogonadismo ipogonadotropo [44]. Quest'ultima condizione è determinata da un deficit nella secrezione di FSH e LH per cause congenite o acquisite legate a una lesione primaria dell'ipofisi o, secondariamente, per difetti nella produzione del GnRH da parte dell'ipotalamo; per questi motivi, tra le cause di sterilità maschile, è quella che beneficia maggiormente della terapia con gonadotropine, in particolare con FSH [47-49]. Le cause congenite sono riconducibili a difetti genetici, principalmente mutazioni, che portano a sindromi complesse come la Kallmann (ipogonadismo ipogonadotropo anosmico), la Laurence–Moon Biedl e la Bloom [50]. Sono associate a ipogonadismo ipogonadotropo anosmico mutazioni nei geni *KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2* e *PROKR2,* mentre tutte le altre forme di ipogonadismo ipogonadotropo congenito (cosiddetto normosmico) sono provocate da mutazioni nei geni *GNRH1, KISS1R* e *GNRHR*; altri geni le cui mutazioni sono variamente associate a ipogonadismo ipogonadotropo sono *TAC3*, *TACR3* e *CHD7* [51]. Le forme acquisite sono invece legate a traumi, tumori (adenomi, craniofaringiomi, meningiomi), infezioni, patologie infiltrative, sella vuota, terapie radianti e ipofisiti autoimmuni e caratterizzano l'ipogonadismo ipogonadotropo non classico, anche detto "funzionale" [45, 50]. L'ipogonadismo ipogonadotropo nel maschio risulta associato al morbo celiaco non trattato, che provoca anche impotenza, perdita della libido, resistenza al testosterone, alterazioni della spermatogenesi [52]. Sindrome metabolica e obesità sono altresì associate a ipogonadismo, così come a disfunzioni erettili; l'associazione con l'ipogonadismo è talmente forte che quest'ultimo è stato recentemente proposto come predittore della sindrome metabolica [53]. L'ipogonadismo sarebbe presente anche nel 10% dei pazienti affetti da diabete mellito, popolazione con una prevalenza di individui sub-fertili (i.e. con ridotta fertilità e inabili al concepimento) del 52% circa [54, 55].

Non risulta difficile distinguere tra forme congenite e acquisite, dal momento che la presentazione clinica è completamente differente: le congenite sono caratteristicamente associate a pubertà ritardata e relativi segni (habitus eunucoide, assenza dei peli pubici, ginecomastia e ridotto volume testicolare), le acquisite riguardano più spesso soggetti già adulti e si presentano con riduzione del volume dell'eiaculato, riduzione della crescita della barba, deficit della libido e astenia [44]. Esercizio e stress fisico sono risultati associati a sterilità in diversi casi, principalmente per cause diverse dall'ipogonadismo ipogonadotropo, quali varicocele (sollevamento pesi) e compressione della zona perineale con conseguente disfunzione erettile (ciclismo), ma anche per i conseguenti disordini della concentrazione dell'LH [56]. L'associazione tuttavia non risulta ben dimostrata: i maratoneti maschi hanno, infatti, un livello di LH inferiore rispetto alla popolazione generale, ma raramente in questi soggetti si sono osservati casi di ipogonadismo ipogonadotropo clinicamente rilevante [57]. Dieta vegetariana, malassorbimento, diete squilibrate e diverse condizioni croniche possono infine comportare ridotto uptake o aumentata richiesta di zinco, micronutriente la cui carenza è associata a disturbi della fertilità: è dimostrato, infatti, che la carenza di zinco provoca nei maschi impotenza, oligozoospermia e ipogonadismo e la sua supplementazione nella dieta sembra migliorare l'oligozoospermia, sebbene non siano stati mai condotti trial clinici atti a dimostrarlo [58].

TABELLA 2

CAUSE DI STERILITÀ MASCHILE (ADATTATA DA [36])	
Disordini gonadici primari	
Congeniti	Delezioni cromosoma Y
	Maschio XYY
	Sindrome di Klinefelter
	Criptorchidismo
	Anorchia congenita
	Sindrome di Noonan
	Distrofia muscolare miotonica
	Anemia falciforme
	Varicocele
	Sindrome da insensibilità agli androgeni (sindrome di Morris)
	Deficit di 5-alfa reduttasi
Acquisiti	Orchite (post-parotite, piogena, traumatica)
	Neoplasie maligne (a cellule germinali, leucemia, linfoma)
	Traumi
	Torsioni
	Castrazione
	Malattie sistemiche (ad es. insufficienza renale, cirrosi epatica, cancro, epatite)
	Fibrosi retroperitoneale
	Farmaci (ad es. citotossici, agenti alchilanti, alcol, marijuana, antiandrogeni, ketoconazolo, spironolattone, antistaminici)
	Tossici ambientali (ad es. dibromocloropropano, cadmio, piombo, mercurio, estrogeni ambientali, fitoestrogeni)
	Irradiazione
	Ipertermia
Disordini ipotalamico-ipofisari	
Congeniti	Deficit congenito di GnRH (sindrome di Kallmann)
	Emocromatosi
	Disordini congeniti multiorgano (sindrome di Prader-Willi, sindrome di Laurence-Moon-Beidl, atassia cerebrale familiare)
Acquisiti	Tumori e cisti ipotalamiche ed ipofisarie
	Disordini infiltrativi (sarcoidosi, istiocitosi, tubercolosi)
	Traumi post-chirurgici, post-irradiazione
	Vascolari (infarto, aneurisma)

4. LA GESTIONE DELLE COPPIE CON STERILITÀ

La gestione della coppia con problemi di sterilità prende origine da un'accurata visita medica e da una completa raccolta anamnestica come suggerito dalle linee guida emanate nel 2004 dal National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Figura 1) [59].

Poste le prime raccomandazioni di carattere

generale relative alla frequenza dei rapporti sessuali, all'abitudine al fumo e all'assunzione di alcool, l'iter diagnostico prosegue con la conferma dell'ovulazione tramite dosaggio del progesterone a metà della fase luteinica nella donna e con l'analisi del liquido seminale nel soggetto di sesso maschile. A questa prima fase possono seguire, in cliniche specializzate, esami di secondo livello quali, nell'uomo, misurazione degli ormoni circolanti (FSH, LH, testosterone totale e SHBG), test genetici, esami microbiologici spermatici e urinari, tamponi uretrali e, in casi selezionati, ecografia scrotale e testicolare, color Doppler scrotale ed ecografia transrettale [44] (Tabella 4) e, nella donna, isterosalpingografia, laparoscopia, screening per Chlamydia [59].

I Centri che offrono servizi di procreazione medicalmente assistita (PMA), oggi sempre più diffusi sul territorio, costituiscono i punti di riferimento per le coppie che non riescono ad avere figli nonostante l'effettuazione di terapie ormonali.

4.1 Inseminazione artificiale

Per inseminazione artificiale s'intende l'atto di trasferire il liquido seminale, opportunamente trattato, nelle vie genitali femminili, generalmente nell'utero (in questo caso si parla di IUI: Intra-Uterine Insemination). L'inseminazione

TABELLA 3

NOMENCLATURA RELATIVA ALLE ALTERAZIONI DELLO SPERMIOGRAMMA SECONDO L'OMS (ADATTATA DA [46])	
Oligozoospermia	Concentrazione spermatica <$15x10^6$/ml; numero totale di spermatozoi < $39x10^6$/ml
Astenozoospermia	< 32% spermatozoi progressivamente mobili
Teratozoospermia	< 4% spermatozoi morfologicamente normali
Oligoastenoteratospermia	Disturbo di tutti e tre i parametri sopra citati
Azoospermia	Assenza di spermatozoi nell'eiaculato
Criptozoospermia	Spermatozoi assenti nella preparazione a fresco ma osservabili nel pellet del centrifugato
Aspermia	Assenza di eiaculato
Leucospermia (leucocitospermia)	> $1x10^6$/ml leucociti nell'eiaculato

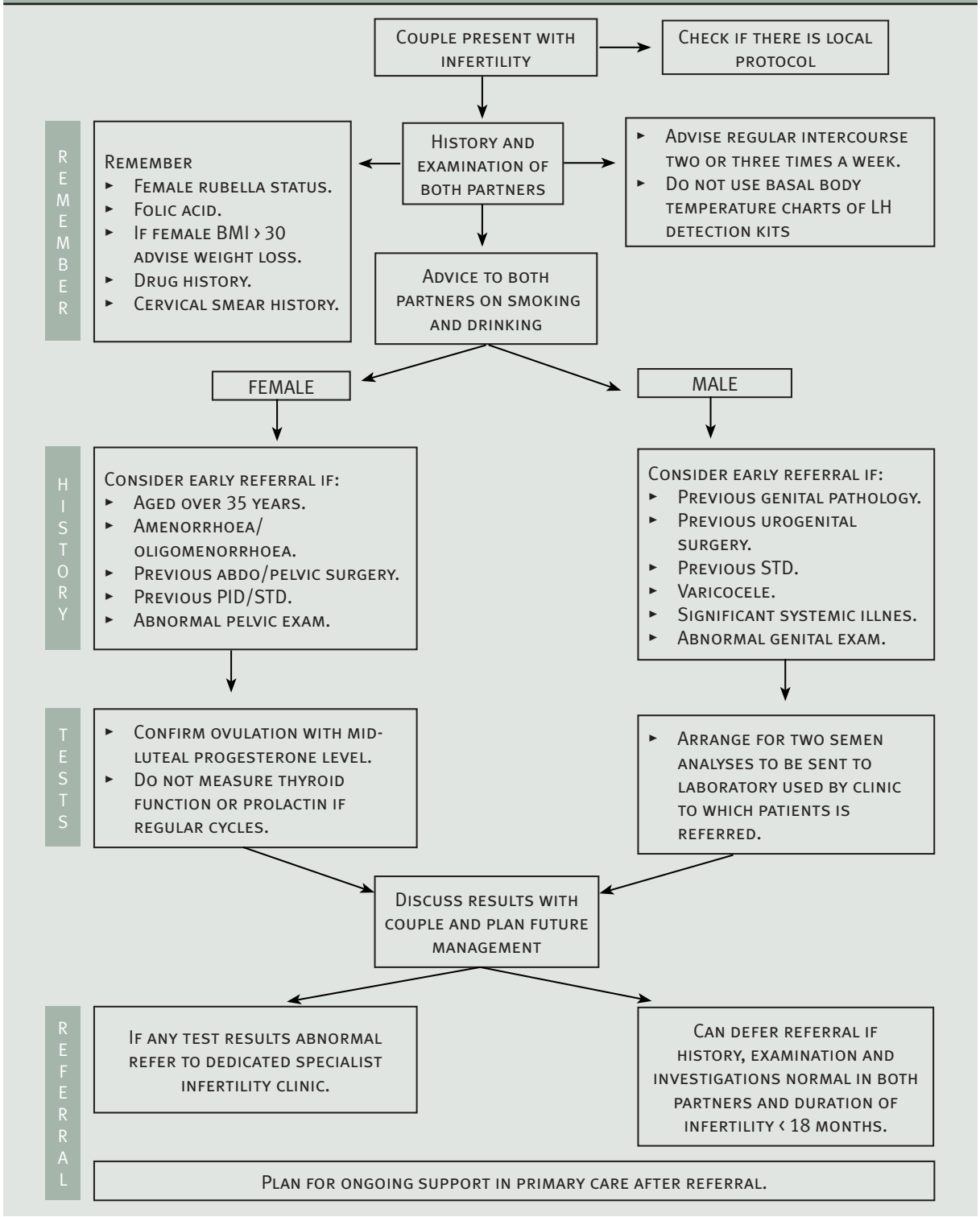
TABELLA 4

VALUTAZIONE CLINICA DELLA STERILITÀ MASCHILE (ADATTATA DA [36])	
Anamnesi	Durata dell'infertilità
	Precedenti concepimenti
	Decorso
	Alcol, fumo
Esame obiettivo	Grandezza testicolare (4 – 5,5 cm lunghezza)
	Identificazione dei vasi deferenti a livello del collo scrotale
	Identificazione dell'epididimo dietro al testicolo
	Identificazione di varicocele
Esami di laboratorio	Analisi del liquido seminale
	Test endocrinologici: FSH, LH, testosterone
	Test anticorpali sullo sperma: MAR, IBT

FSH: ormone follicolo-stimolante; LH: ormone luteinizzante; MAR: test di agglutinazione mista; IBT: test per la ricerca di anticorpi antispermatozoo.

FIGURA 1

FLOW-CHART DELLA GESTIONE DELLA COPPIA CON PROBLEMI DI STERILITÀ [59]



BMI: body mass index; PID: pelvic inflammatory disease; STD: sexually transmitted disease

artificiale intrauterina aumenta le chance di fecondazione anche perché permette al seme di superare la barriera del muco cervicale. Nel caso in cui la sterilità sia da causa cervicale, la donna può giovarsi dell'induzione farmacologica dell'ovulazione. Il tasso di successo è di circa il 10%, anche se può essere superiore in funzione della qualità del seme [60].

4.2 FIVET

Le chance di gravidanza risultano aumentate con la FIVET (Fecondazione In Vitro e Trasferimento dell'Embrione) che viene quindi consigliata in caso di fallimento dei cicli di inseminazione artificiale o per diverse indicazioni. Nella FIVET le cellule uovo vengono fecondate all'esterno della donna. L'ovulazione viene indotta farmacologicamente e i gameti femminili sono prelevati quasi esclusivamente per via trans-vaginale in anestesia locale o sedazione profonda. Dopo la fecondazione e la produzione di uno o più embrioni, questi vengono trasferiti nella cavità uterina [61]. Il tasso di successo di questa tecnica su cicli iniziati è oggi in Italia del 21% circa secondo il Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RNPMA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) [62].

4.3 ICSI

La Microiniezione Intra-Citoplasmatica dello Spermatozoo (ICSI) è una tecnica utilizzata nei casi di severa oligoastenoteratozoospermia e si distingue per il fatto che un singolo spermatozoo è iniettato direttamente nel citoplasma della cellula uovo che, una volta fecondata e dopo un breve periodo di incubazione, sarà successivamente trasferita in utero. Il prelievo dello spermatozoo può avvenire tramite Aspirazione Percutanea di Spermatozoi per via Testicolare (TESA), Estrazione di Spermatozoi per via Testicolare (TESE), Aspirazione Microchirurgica di Spermatozoi dall'Epididimo (MESA) o Aspirazione Percutanea di Spermatozoi dall'Epididimo (PESA) in caso di azoospermia [61]. Il tasso di successo di questa tecnica su cicli iniziati è oggi in Italia del 21% circa secondo il RNPMA dell'ISS [62].

4.4 Altre tecniche di PMA

Tra le altre tecniche di PMA disponibili abbiamo la GIFT (Trasferimento Intratubarico di Gameti), la ZIFT (Trasferimento Intratubarico di Zigoti) e la TET (Trasferimento Intratubarico di Embrioni). Tuttavia queste tecniche sono praticamente inutilizzate in Italia secondo il RNPMA dell'ISS. [62].

I dati più recenti sugli accessi ai centri di PMA con servizi di primo, secondo e terzo livello risalgono al 2009 e sono forniti dal RNPMA dell'ISS [62]. I dati del 2009 coprono il 100% dei centri dove viene praticata la PMA in Italia. In totale, nel 2009, 20.315 coppie hanno fatto ricorso a tecniche di primo livello (inseminazione semplice); in figura 2 si riportano le diverse cause per cui le coppie si sono sottoposte a tali tecniche di PMA [62].

Tra le 39.761 coppie che hanno fatto ricorso a tecniche di secondo e terzo livello nello stesso anno, il fattore maschile è risultato coinvolto nel 52,9% dei casi, in 13.805 coppie (34,7%) come unica causa mentre in 7.256 coppie (18,2%) in compresenza di fattori femminili [62]. Nella Figura 3 è fornito il dettaglio delle cause per cui le coppie si sono sottoposte a tecniche di PMA di secondo-terzo livello.

Il ricorso alle tecniche di secondo e terzo livello (FIVET e ICSI) è andato incrementando dal 2006 al 2009 su tutto il territorio nazionale, dai 624 cicli per milione di abitanti del 2006 ai 796 cicli per milione di abitanti del 2009 [62].

Volendo effettuare una stima delle coppie che, potenzialmente, presentano un problema di sterilità, richiedendo quindi l'avvio di una terapia ormonale ad hoc o l'effettuazione di tecniche di PMA, potremmo riferirci al dato di prevalenza della problematica sopra riferito (3,5%-16,7% nei Paesi sviluppati) applicandolo al numero di coppie sposate da almeno un anno, assumendo tuttavia che tutte siano alla ricerca di un concepimento, cosa che non risulta credibile e che non tiene peraltro in considerazione coloro che stanno già portando avanti una gravidanza. La sovrastima del denominatore potrebbe tuttavia compensare l'ipotetica sottostima del dato di prevalenza; rimarrebbe tuttavia irrisolto il caso delle coppie conviventi (che da una stima del 2007 risulterebbero circa 500.000 in Italia), anch'esse potenzialmente interessate alla ricerca di un concepimento. Tuttavia, riferendoci ai soli matrimoni e considerando che l'ISTAT [63] ne riporta, nel 2010, 217.700 (dati al 2011 ancora non disponibili), si potrebbero stimare tra 7.620 e 36.356 coppie con problemi di sterilità. Tali dati si scontrano tuttavia con il numero di coppie che si sono riferite ai centri di PMA nel corso degli anni 2005-2009 (da 46.519 coppie trattate nel 2005 a 63.840 nel 2009). Consultando quindi i dati ISTAT relativi ai matrimoni 2005-2009 [63] e quelli del RNPMA [62] abbiamo cercato di ridefinire qual è la percentuale di coppie che si rivolge a tali tecniche in riferimento al numero di matrimoni celebrati nell'anno precedente. Tale calcolo, oltre a dare la possibilità di stimare nuovamente il numero di coppie interessato dalla problematica, ci permette di valutarne l'evoluzione, benché

FIGURA 2

CAUSE DI RICORSO ALLE TECNICHE DI INSEMINAZIONE SEMPLICE [62]

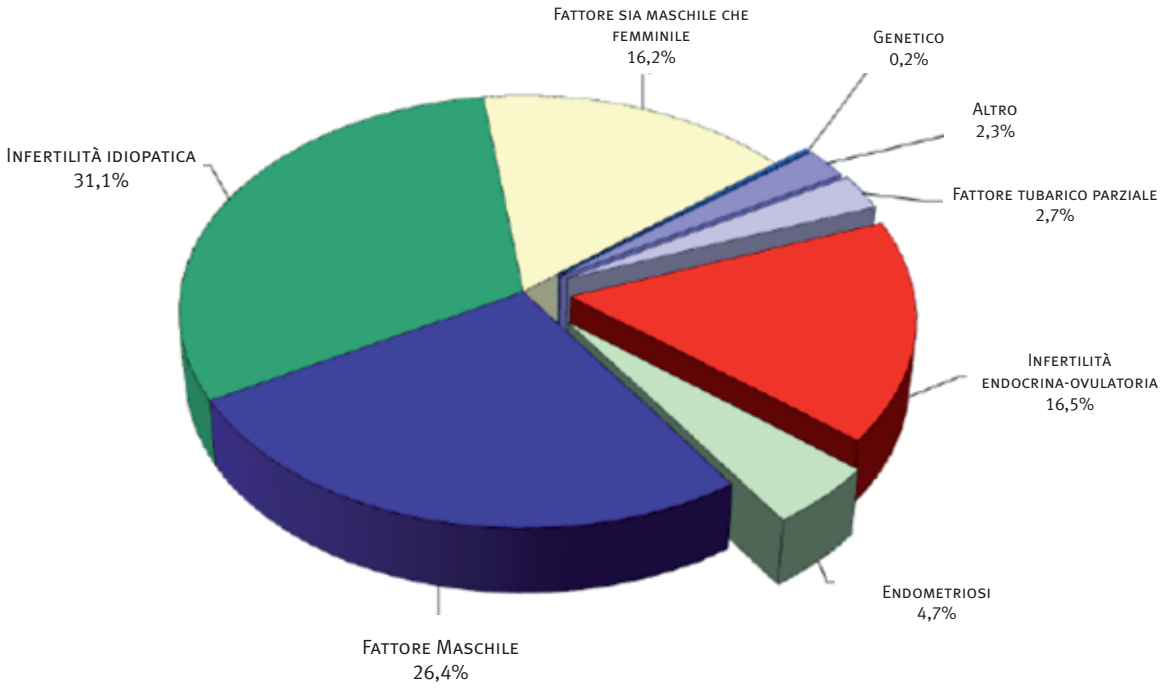


FIGURA 3

CAUSE DI RICORSO ALLE TECNICHE DI PMA DI II-III LIVELLO [62]

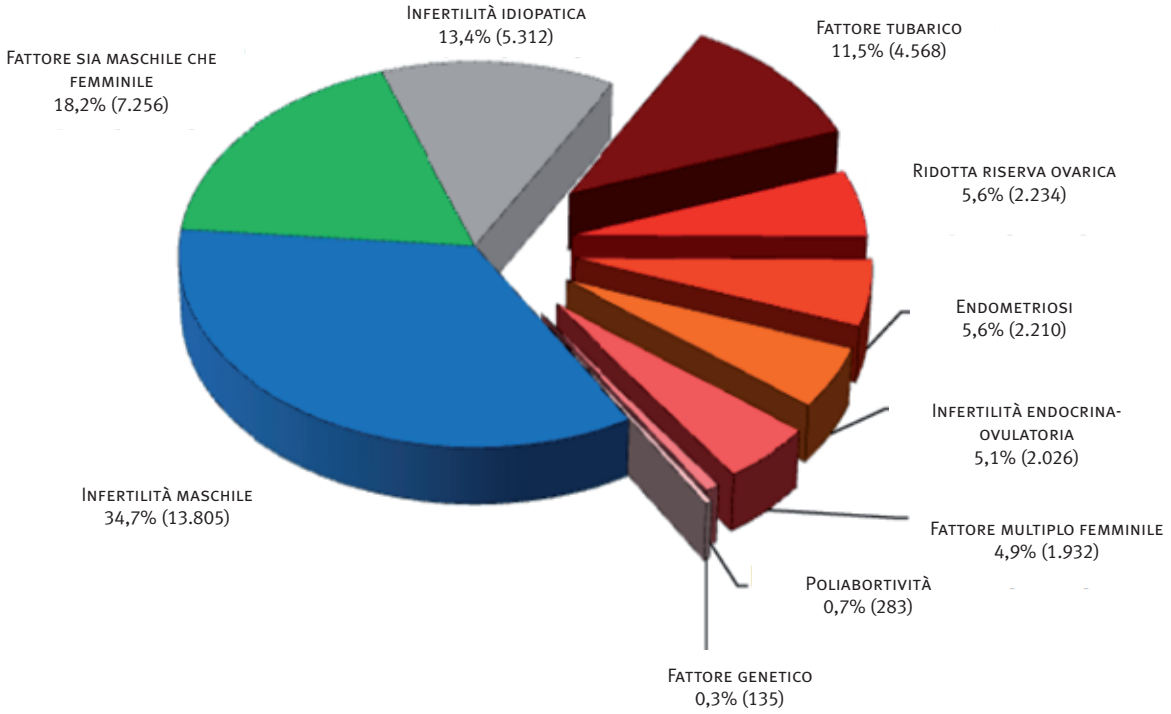
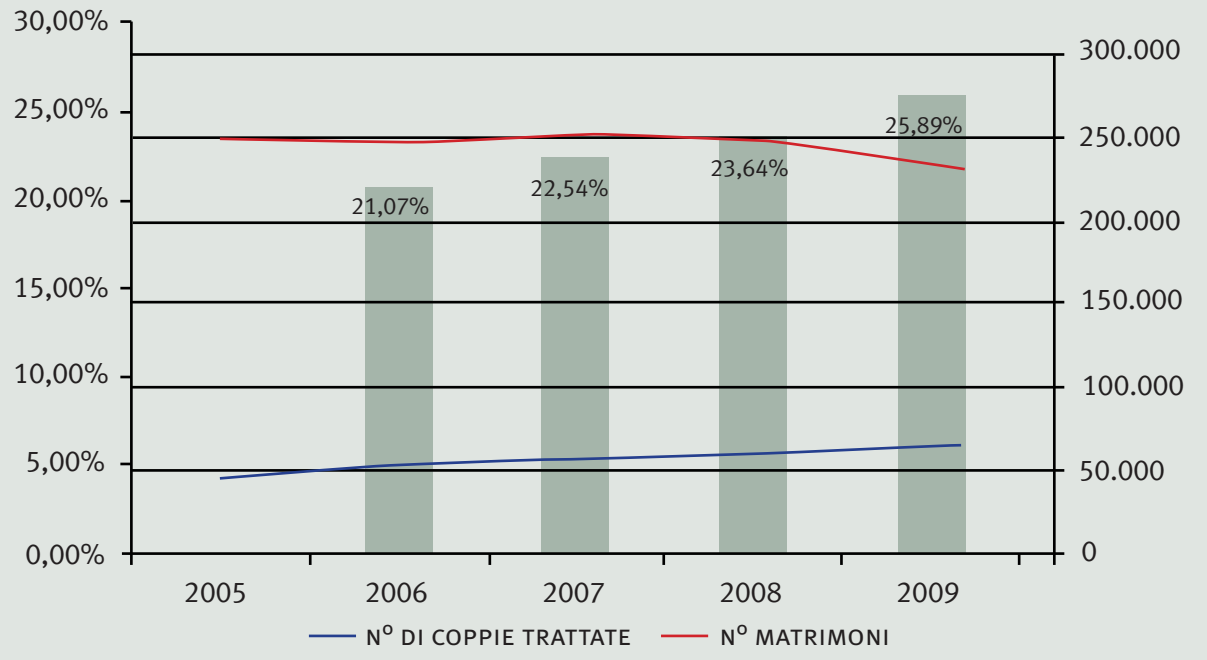


FIGURA 4

NUMERO DI MATRIMONI E DI COPPIE RICORSE A TECNICHE DI PMA, ANNI 2005-2009



il trend incrementale mostrato in figura 4 sia da considerarsi con cautela dato il progressivo consolidamento del RNPMA.

5. IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

5.1 Il trattamento dell'ipogonadismo

5.1.1 Soggetti di sesso maschile

I maschi adulti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo si giovano della terapia sostitutiva con testosterone la quale comporta aumento di forza, massa muscolare, densità minerale ossea e della risposta a stimoli di natura sessuale, nonché senso di benessere e diminuzione della massa grassa [64]. Sebbene il testosterone influenzi positivamente le funzioni legate agli stimoli di natura sessuale, la sola terapia sostitutiva con testosterone non è sufficiente a contrastare la sterilità nel maschio adulto affetto da ipogonadismo ipogonadotropo.

Il testosterone è controindicato in soggetti affetti da cancro alla prostata, disturbi del tratto urinario inferiore o alti livelli di PSA, cancro alla mammella, sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS), insufficienza cardiaca congestizia e patologia coronarica [64].

Il testosterone è disponibile sotto forma di estere iniettabile (testosterone enantato, testosterone cipionato e testosterone undecanoato); il testosterone enantato e il testosterone cipionato si somministrano per via intramuscolare (150-200 mg due volte al mese o 75-100 mg una volta a settimana) mentre il testosterone undecanoato è disponibile in compresse e va assunto alle dosi di 3-4 compresse da 40 mg al giorno per le prime 2-3 settimane, dopodiché la dose può essere ridotta a 1-3 compresse [64, 65].

Esistono formulazioni transdermiche, sia sotto forma di cerotto che di gel. Il gel transdermico con testosterone all'1% va applicato ogni giorno alle dosi di 5-10 g, mentre i cerotti vanno applicati in numero di 1 o 2 giornalmente sulla cute non scrotale. Sono disponibili anche compresse buccali bioadesive da 30 mg da applicare sulla cute gengivale 2 volte al giorno che tuttavia sono scarsamente impiegate. Tra gli effetti collaterali più comuni della terapia con testosterone si annoverano l'eritrocitosi, il peggioramento del carcinoma prostatico e delle metastasi, la ginecomastia, l'induzione o il peggioramento di OSAS, peggioramento della spermatogenesi e edema agli arti inferiori in pazienti con insufficienza cardiaca [64, 65].

Qualora si desideri procreare sarà necessario passare al trattamento con gonadotropine [44, 66]. Nei soggetti con disturbi ipotalamici, per ottenere una gravidanza, è possibile effettuare una terapia con GnRH pulsatile sottocutaneo (5-20 µg ogni 120 minuti), il cui utilizzo è tuttavia pressoché nullo. In caso di disfunzione ipofisaria o mutazioni del recettore del GnRH sarà necessario ricorrere invece all'uso di

gonadotropine [67]. Il trattamento con gonadotropine si effettua combinando la terapia con 1000-2500 Unità Internazionali (UI) di hCG (Human Chorionic Gonadotropin) sottocutaneo o intramuscolare 2-3 volte a settimana alla terapia con FSH urinario purificato o ricombinante o hMG (Human Chorionic Gonadotropin). Il trattamento può dover proseguire anche per un anno al fine di raggiungere una qualità accettabile del liquido seminale [66, 68].

5.1.2 Soggetti di sesso femminle

La somministrazione del GnRH nella donna avviene con modalità simili a quanto descritto per l'uomo affetto da ipogonadismo ipogonadotropo che desidera procreare [69]. Per l'induzione dell'ovulazione, in presenza di funzionamento fisiologico dell'ipotalamo, possono essere usati il clomifene citrato o le gonadotropine. Il clomifene citrato induce l'ovulazione bloccando il recettore ipotalamico degli estrogeni e pertanto impedendo il feedback negativo con un conseguente aumento del rilascio di GnRH. La terapia dura 5 giorni e comporta l'assunzione di 50-150 mg di clomifene citrato al giorno. Il trattamento con clomifene citrato ha, come comuni effetti indesiderati, vampate di calore e disturbi addominali, ma alle dosi indicate gli effetti indesiderati sono raramente importanti e generalmente non pregiudicano il trattamento [69, 70]. Le gonadotropine, rappresentate da hCG, FSH urinario purificato o ricombinante, hMG, costituiscono la terapia di scelta nelle donne affette da ipogonadismo ipogonadotropo e inducono direttamente l'ovulazione [69, 70]. Per i dettagli circa la loro efficacia e sicurezza si rimanda tuttavia al capitolo apposito.

5.2 La stimolazione ovarica nella PMA

Il successo delle tecniche di PMA dipende dall'età della paziente, dalla recettività endometriale, dal numero di ovociti ottenuti con l'induzione dell'ovulazione e, per le tecniche di fecondazione in vitro, dal numero e dalla qualità di embrioni trasferiti nella cavità endometriale [71, 72]. La prima tappa del trattamento della sterilità mediante tecniche di PMA consiste nell'induzione della crescita follicolare multipla (ICFM) per cui sono disponibili diversi protocolli che utilizzano FSH, LH, gli analoghi agonisti del GnRH (GnRH-a) e gli analoghi antagonisti del GnRH (GnRH-anta). Per la ICFM vengono generalmente proposti dei protocolli di combinazione dei GnRH-a con l'FSH e, a seconda dei casi, l'LH; essi si possono raggruppare in protocolli "lunghi" e "corti" (flare): nei primi, la ICFM mediante gonadotropine s'inizia dopo aver ottenuto la desensibilizzazione ipofisaria con somministrazione del GnRH-a in fase luteale media-tardiva o follicolare precoce e interruzione nello stesso giorno in cui si somministra la prima o l'ultima dose di gonadotropine [73, 74], mentre nei secondi 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 [75]. I protocolli che prevedono l'impiego dei GnRH-a sembrano essere associati a un incremento dei tassi di gravidanza se confrontati con quelli senza GnRH-a; in particolare quelli "lunghi" consentono di ottenere migliori risultati, anche se quelli "corti" sono associati a un'ICFM più breve e a una riduzione della dose totale di gonadotropine utilizzate.

Le gonadotropine sono impiegate in dosi variabili di 150-450 UI giornaliere in base all'età e alla storia delle precedenti risposte ovulatorie (generalmente, in presenza di una riserva ovarica adeguata, sono sufficienti 100-200 UI al giorno). Il trattamento comincia al 2°-3° giorno dopo l'inizio del flusso mestruale e la risposta è monitorata osservando i livelli serici di estradiolo e con l'ecografia pelvica. I protocolli di ICFM che prevedono l'impiego di GnRH-a rendono indispensabile la supplementazione della fase luteale (abitualmente mediante progesterone), che dovrebbe essere iniziata il giorno dell'aspirazione follicolare.

I GnRH-anta bloccano invece il picco LH e impediscono la luteinizzazione prematura. La possibilità di evitare la fase di rilascio acuto di grandi quantità di gonadotropine associata alla somministrazione dei GnRH-a è stato considerato un vantaggio teorico dell'impiego dei GnRH-anta nei protocolli di ICFM. La maggior parte degli studi pubblicati fa riferimento a due protocolli: quello a "dose singola" (protocollo francese) e quello a "dose multipla" (protocollo tedesco). Nel primo si provvede a somministrare una dose singola di 3 mg di GnRH-anta in fase follicolare tardiva (7°-8° giorno) mentre nel secondo si procede alla somministrazione di una dose minima efficace giornaliera (0,25 mg) a partire dalla fase follicolare media (5° giorno del ciclo o alla presenza di un follicolo di 14 mm) fino al giorno di iniezione di hCG [76]. L'introduzione dei GnRH-anta ha permesso di rivalutare la potenzialità di impiego di vecchi protocolli, affetti da un'alta incidenza di picchi prematuri di LH. È stato quindi recentemente proposto l'impiego di stimolazioni che prevedono l'impiego di basse dosi di gonadotropine con o senza clomifene citrato.

Il clomifene citrato viene combinato alle gonadotropine col vantaggio di aumentare il numero di follicoli reclutati. Al clomifene citrato somministrato alla dose di 50-150 mg a partire dal 2° giorno del ciclo mestruale per 5-7 giorni [77] segue la somministrazione di hMG (150 UI al giorno) per un periodo di 2-7 giorni [78].

Qualunque sia il protocollo adottato, la fase dell'ICFM viene generalmente considerata conclusa se al controllo ecografico si evidenziano almeno 2-3 follicoli delle dimensioni di 17-19 mm di diametro medio ed una concentrazione ematica di estradiolo di 100-200 pg/ml per follicolo di diametro medio >14 mm. L'induzione della ripresa dell'attività meiotica della cellula uovo avviene mediante la somministrazione di 5.000-10.000 UI di hCG. I protocolli che non prevedono l'impiego dei GnRH-a consentono l'utilizzazione degli stessi GnRH-a per l'induzione della ripresa della attività meiotica attraverso la dismissione massiva di LH ipofisario.

CONCLUSIONI

La sterilità, intesa come incapacità a concepire dopo un anno di rapporti sessuali senza adozione di misure contraccettive, interessa il 3,5-16,7% delle coppie nei Paesi sviluppati: circa una coppia su 10 si rivolge quindi al medico a causa di problemi di sterilità. A contribuire al problema ritroviamo cause sia femminili che maschili anche se nel 5-15% dei casi la sterilità rimane di origine sconosciuta. Tra le cause femminili che comportano anovularietà la più frequente è rappresentata dalla sindrome dell'ovaio policistico che può arrivare a interessare 1 su 7 donne ed è responsabile del 70% dei casi di sterilità. Tra le cause maschili, l'insufficienza testicolare primaria contribuisce al 75% dei casi di sterilità. L'età avanzata, l'assunzione di alcool, l'abitudine al fumo e un peso corporeo eccessivamente elevato o ridotto costituiscono anch'essi fattori in grado di influenzare la fecondabilità.

L'approccio alla coppia sterile prevede un percorso a diversi stadi con esami di primo livello e raccomandazioni di ordine generale cui possono seguire accertamenti di secondo livello e il riferimento ai Centri che offrono servizi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). L'accesso ai Centri di PMA è progressivamente aumentato nel corso degli anni (da 46.519 coppie trattate nel 2005 a 63.840 nel 2009); nel 2009, 20.315 coppie hanno fatto ricorso a tecniche di primo livello (inseminazione semplice) e 39.761 coppie a tecniche di secondo e terzo livello. Le tecniche di PMA prevedono l'avvio di protocolli di induzione della crescita follicolare multipla (ICFM) in cui vengono utilizzati generalmente FSH, LH e gli analoghi agonisti del GnRH. L'ICFM rappresenta la prima tappa di un percorso che prevede anche il prelievo dei gameti maschili, il loro trattamento e il loro utilizzo nell'ambito di tecniche di inseminazione artificiale intrauterina o di fecondazione in vitro.

Bibliografia

(1) AIFA. Determinazione 27 aprile 2010. Modifica alla nota AIFA 74 di cui alla determinazione del 23 febbraio 2007.
(2) Landay M, Bendikson KA. Work-up infertility. In Goodwin TM, Montoro MN, Muderspach LI, Paulson RJ, Roy S, [Eds]. Management of Common Problems in Obstetrics and Gynecology. Wiley-Blackwell, Oxford, UK; 2010.
(3) Evers JL. Female subfertility. Lancet 2002;360:151–159.
(4) Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. [Infertility: a global perspective]. Minerva Ginecol 2006;58(6):445-57.
(5) Hassa H, Ayranci U, Unluoglu I, Metintas S, Unsal A. Attitudes to and management of fertility among primary health care physicians in Turkey: An epidemiological study BMC Public Health 2005;5:33.
(6) World Health Organization. Report of the Meeting on the Prevention of Infertility at the Primary Health Care Level. WHO, Geneva; 1983.
(7) Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod 2007;22(6):1506-1512.
(8) te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HDF. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. Lancet 2000;355:1928–9.
(9) Bongaarts J. A method for the estimation of fecundability. Demography 1975;12:645–60.
(10) de Kretser DM. Male infertility. Lancet 1997;349(9054):787-90.
(11) Araoye MO. Epidemiology of infertility: Social problems of the infertile couples. West Afr J Med 2003;22(2):109–106.
(12) Adamson GD, Baker VL. Subfertility: causes, treatment and outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17(2):169-85.
(13) World Health Organization. Towards more objectivity

in diagnosis and management of male infertility. Int J Androl 1987;7(suppl):1-53.
(14) Di Prospero F. Epidemiologia dell'infertilità e della sterilità. Disponibile online da: http://www.salutedonna.it/epidemiologia%20della%20sterilita.htm.
(15) Rutstein, Shea O. and Iqbal H. Shah. Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries. DHS Comparative Reports No. 9. Calverton, Maryland, USA; 2004.
(16) Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. Med Clin North Am 2008;92(5):1163-92, xi.
(17) Hart R. PCOS and infertility. Panminerva Med 2008;50(4):305-14.
(18) Franks S, Mason H, White D, Willis D. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. Steroids 1998;63(5-6):306-7.
(19) Yen SC, Jaffe RB, Barbieri RL. Chronic anovulation due to CNS-hypothalamic-pituitary dysfunction. In: Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. 4th ed. London, England: Elsevier Science; 1999.
(20) Hernandez-Rey AE. Anovulation Clinical Presentation. Disponibile online da: http://emedicine.medscape.com/article/253190-clinical#a0218.
(21) Schorge JO, Schaffer JI. Amenorrhea. In: Williams Gynecology. McGraw Hill; 2008.
(22) Domingo J, Ayllón Y, Domingo S, Cobo A, Crespo J, Pellicer A. New approaches to female fertility preservation. Clin Transl Oncol 2009;11(3):154-9.
(23) Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med 2006;51(3):157-63.
(24) Zaadstra BM, Looman CW, te Velde ER, Habbema JD, Karbaat J. Moderate drinking: no impact on female fecundity. Fertil Steril 1994;62:948–54.
(25) Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. BMJ 1998;317:505–10.
(26) Olsen J, Bolumar F, Boldsen J, Bisanti L. Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. Alcohol Clin Exp Res 1997;21:206–12.
(27) Juhl M, Nyboe Andersen AM, Gronbaek M, Olsen J. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. Hum Reprod 2001;16:2705–9.
(28) Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. Fertil Steril 1998;70:632–7.
(29) Joesoef MR, Beral V, Aral SO, Rolfs RT, Cramer DW. Fertility and use of cigarettes, alcohol, marijuana, and cocaine. Ann Epidemiol 1993;3:592–4.
(30) Department of Health. Sensible Drinking. The Report of an Inter-Departmental Working Group. 1995. Disponibile online da: www.doh.gov.uk/alcohol/pdf/sensibledrinking.pdf.
(31) Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 1998;13:1539.
(32) Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? Fertil Steril 1996;66:679–89.
(33) Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Fertil Steril 2000;74:725–33.
(34) Wentz AC. Body weight and amenorrhea. Obstet Gynecol 1980;56:482–7.
(35) Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction 2010;140(3):347-64.
(36) Iammarrone E, Balet R, Lower AM, Gillott C, Grudzinskas JG. Male infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17(2):211-29.
(37) Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001;16(5):972-8.
(38) Carsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. BMJ 1992;305:332–37.
(39) Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilboesterol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. Am J Obstet Gynecol 1982;142:905–21.
(40) Pacey AA. Environmental and lifestyle factors associated with sperm DNA damage. Hum Fertil (Camb) 2010;13(4):189-93.
(41) Cherry N, Moore H, McNamee R, et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. Occup Environ Med 2008;65(10):708-14.
(42) Pacey AA. Male fertility and infertility. Obstet Gynaecol Reprod Med 2009;19(2):42-47.
(43) de Kretser DM, Baker HWG. Human infertility: the male factor. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z [Eds]. Reproductive endocrinology, surgery and technology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
(44) Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25(2):271-85.
(45) Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. N Engl J Med 2001;345:1388–93.
(46) World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO Press, 2010.
(47) Huhtaniemi I, Alevizaki M. Mutations along the

hypothalamic-pituitary-gonadal axis affecting male reproduction. Reprod Biomed Online 2007;15:622–632.
(48) Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol 2009;5:569–576.
(49) Lenzi A, Balercia G, Bellastella A, et al. Epidemiology, diagnosis, and treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. J Endocrinol Invest 2009;32(11):934-8.
(50) Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. Pituitary 2008;11(2):171-80.
(51) Styne DM, Grumbach MM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM [Eds]. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011.
(52) Ozgör B, Selimoğu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. Scand J Gastroenterol 2010;45(4):395-402.
(53) Guay AT. The emerging link between hypogonadism and metabolic syndrome. J Androl 2009;30(4):370-6.
(54) La Vignera S, Calogero AE, Condorelli R, Lanzafame F, Giammusso B, Vicari E. Andrological characterization of the patient with diabetes mellitus. Minerva Endocrinol 2009;34(1):1-9.
(55) Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum Reprod 2005;20(5):1144-7.
(56) Gulino G, Sasso F, D'Onofrio A et al. Sport, infertility and erectile dysfunction. Urologia 2010;77(2):100-6.
(57) Skarda ST, Burge MR. Prospective evaluation of risk factors for exercise-induced hypogonadism in male runners. West J Med 1998;169(1):9-12.
(58) Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. Fertil Steril 2000;73(3):435-42.
(59) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: RCOG Press; 2004.
(60) Allahbadia GN. Intrauterine Insemination. Taylor & Francis Group 2005.
(61) Brinsden PR. Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction: the Bourne Hall Guide to Clinical and Laboratory Practice. Taylor & Francis Group 2005.
(62) Ministero della Salute. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di Procreazione Medicalmente Assistita (Legge 19 febbraio 2004, N.40, Art.15) – Attività anno 2009 centri procreazione medicalmente assistita. Disponibile online: http://www.iss.it/binary/rpma/cont/testo_relazione.pdf.
(63) ISTAT- Tavola 1.2 - Matrimoni per rito; sposi per sesso e stato civile - Anni vari. Disponibile online da: http://demo.istat.it/altridati/matrimoni/.
(64) Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25(2):251-70.
(65) Monografia Andriol 60cps 40mg.
(66) Haidl G. Management strategies for male factor infertility. Drugs 2002;62(12):1741-53.
(67) Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. Mol Cell Endocrinol 2000;161(1-2):73-88.
(68) Schill WB, Comhaire FH, Hargreave TB. Andrologia Clinica. Springer 2009.
(69) Homburg R. Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation. Taylor & Francis Group 2005.
(70) Monografia Clomid cpr.
(71) Garcia J, Jones GS, Acosta AA, Wright GL Jr. Corpus luteum function after follicle aspiration for oocyte retrieval. Fertil Steril 1981;36(5):565-72.
(72) Murdock AI. How many embryos should be transferred? Hum Reprod 1988;13:2666-9.
(73) Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 1992;58(5):888-96.
(74) Marci R, Senn A, Dessole S, et al. A low-dose stimulation protocol using highly purified follicle-stimulating hormone can lead to high pregnancy rates in vitro fertilization patients with polycystic ovaries who are at risk of a high ovarian response to gonadotropins. Fertil Steril 2001;75(6):1131-5.
(75) Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in vitro fertilization. Fertil Steril 1990;53(2):302-5.
(76) Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taïeb J, Selva J, Frydman R. Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. Hum Reprod 1995;10(6):1382-6.
(77) Marrs RP, Vargyas JM, Shangold GM, Yee B. The effect of time of initiation of clomiphene citrate on multiple follicle development for human in vitro fertilization and embryo replacement procedures. Fertil Steril 1984;41(5):682-5.
(78) Diamond MP, Hill GA, Webster BW, et al. Comparison of human menopausal gonadotropin, clomiphene citrate, and combined human menopausal gonadotropin-clomiphene citrate stimulation protocols for in vitro fertilization. Fertil Steril 1986;46(6):1108-12.

3. Aspetti biotecnologici di Fostimon®, ormone follicolo stimolante urinario

IBSA Farmaceutici

Fostimon contiene urofollitropina umana altamente purificata (chiamata anche ormone follicolo-stimolante o Follicle-Stimulating Hormone - FSH -), estratta dall'urina di donne in menopausa. L'urofollitropina umana appartiene alla classe degli ormoni sessuali chiamati gonadotropine. La sua azione fisiologica principale, nella donna, è la stimolazione dello sviluppo dei follicoli fino a maturazione, in uno di questi si svilupperà un ovulo espulso durante l'ovulazione (indotta dall'impiego di un altro ormone chiamato gonadotropina corionica umana, Human chorionic gonadotropin – hCG -) e che potrà in seguito essere fecondato.

Fostimon è indicato nel trattamento della sterilità femminile, nelle seguenti condizioni:

- induzione dell'ovulazione, in associazione con gonadotropina corionica, in pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico (polycystic ovary syndrome -PCOS -);
- amenorrea o stati anovulatori da insufficienza della fase follicolare;
- altri stati di infertilità associata ad un aumentato rapporto LH/FSH.

Fostimon è anche indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione *in vitro* (In vitro fertilization - IVF -) ed altre tecniche di riproduzione assistita (Fertilization in Vitro and Embryo-Transfer - FIVET -, gamete intrafallopian transfer - GIFT -, zygote intrafallopian transfer - ZIFT -).

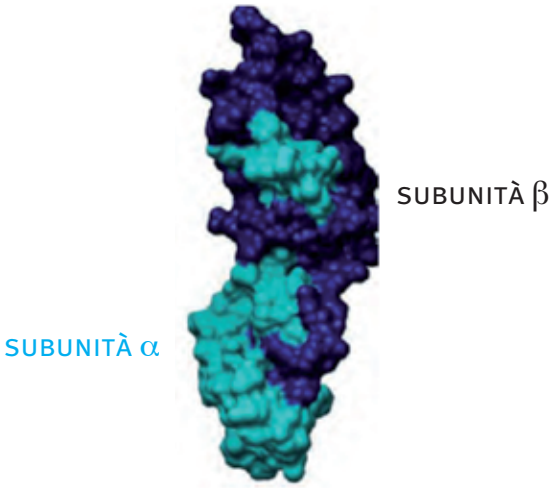
Nell'ambito della sterilità maschile è indicato nell'induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo, in associazione alla hCG.

FSH NATURALE

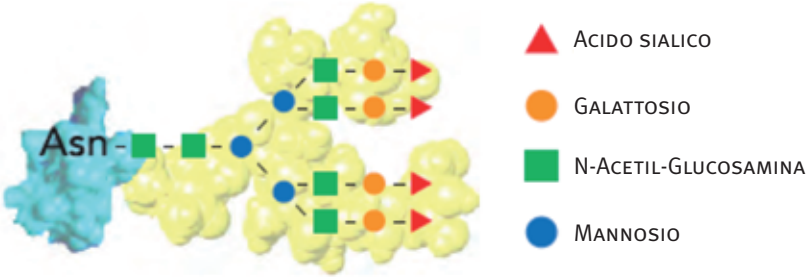
Struttura molecolare

L'FSH è una glicoproteina formata da due subunità peptidiche (catene ǧe ß), a cui si lega una quantità variabile di oligosaccaridi attraverso il legame con la N-asparagina (glicosilazione). [1,2]

Ciascuna catena glicidica è costituita da una sequenza di zuccheri, con una conformazione sterica variabilmente ramificata, e può legare fino a 4 molecole o "caps" di acido sialico.



Il grado di glicosilazione della molecola dell'FSH è il maggior determinante per le differenze nelle attività chimico-fisiche e biologiche di questa gonadotropina[3]

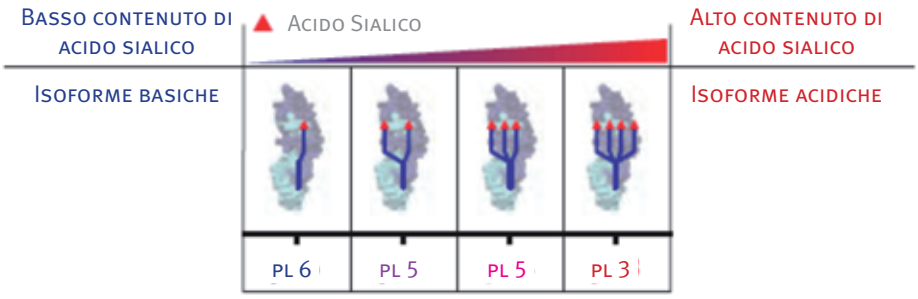


ISOFORME FSH

La carica ionica negativa delle molecole di acido sialico è uno dei maggiori determinanti della carica elettrica globale dell'FSH (punto isoelettrico, pI). I differenti patterns di glicosilazione corrispondono ad un ampio range di FSH-iso-ormoni[4], o isoforme FSH i cui punti isoelettrici variano da molto acidi (pI<3, forme iperglicosilate), mediatamente acidi (pI 4-5) fino a poco acidi (pI>6.8, isoforme basiche).

SECREZIONE E METABOLISMO DELLE ISOFORME DELL'FSH NATURALE IPOFISARIO

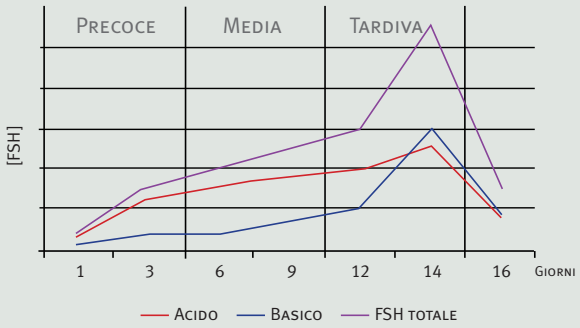
L'FSH è secreto in un mix variabile di isoforme dall'ipofisi anteriore, in risposta allo stimolo del GnRH ipotalamico (Gonadotropin Releasing Hormone). La produzione di FSH nelle donne continua per tutta la vita, anche dopo l'età riproduttiva. Inoltre, la secrezione e la concentrazione plasmatica di questo ormone varia durante il ciclo mestruale, con un rapido innalzamento (picco) durante il giorno dell'ovulazione.



Elaborazione grafica da dati testuali Tab. 1 - 2 - 3 - Stanton

Queste evidenze sono state chiaramente confermate nello studio di *Wide et al.* 2007, che ha rivelato che la presenza di forme iperglicosilate è una caratteristica tipica dell'FSH maschile. E' interessante notare che anche pazienti con PCOS hanno

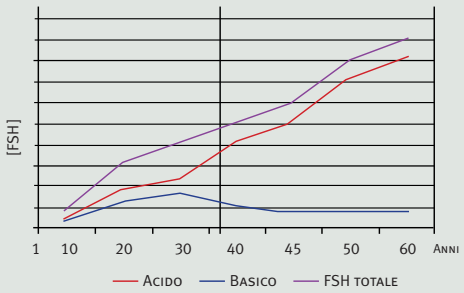
LE ISOFORME FSH DURANTE IL CICLO OVARICO



La composizione delle isoforme FSH non rimane costante durante l'intero ciclo ovarico [5,6,7,8,9].

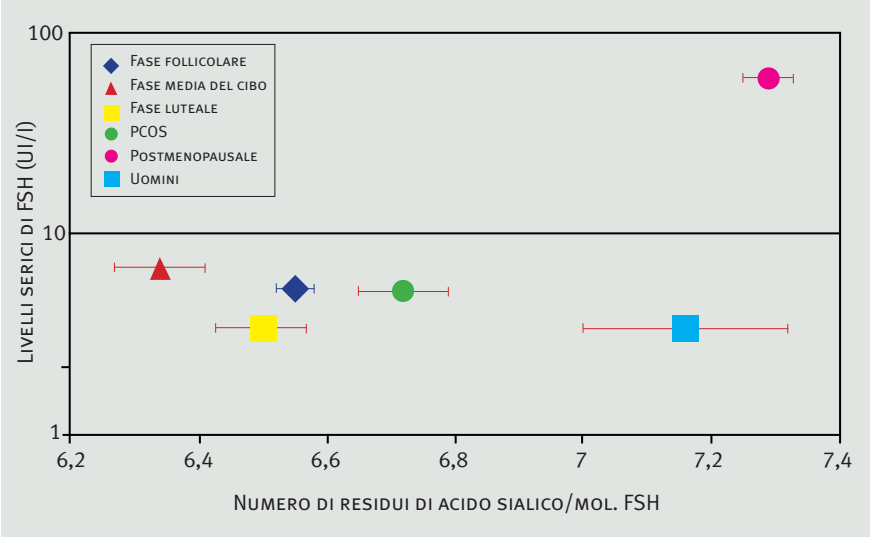
Nella fase follicolare precoce il rapporto tra le isoforme acide e meno acide è molto più alto, comparato con il picco ovulatorio, indicando che le isoforme acide (FSH) giocano un ruolo determinante nel reclutamento e nello sviluppo della coorte di follicoli.

LE ISOFORME FSH DURANTE IL CICLO RIPRODUTTIVO E DOPO LA MENOPAUSA



Anche nella fase finale del ciclo riproduttivo e dopo la menopausa può essere osservato un significativo incremento della secrezione di isoforme acide di FSH [6,9,10,11].
Questa variazione può essere postulata come la reazione fisiologica ad una refrattarietà nella risposta ovarica, ovvero l'ipofisi, ricevendo uno scarso biofeedback negativo da parte delle ovaie, produce principalmente isoforme acide (più bioattive) cercando di stimolare l'ovulazione.

mostrato un profilo di glicosilazione più acido in confronto al gruppo controllo [9].



Isoforme FSH ed emivita

Il grado di glicosilazione delle isoforme dell'FSH e quindi il loro contenuto di acido sialico sono funzione diretta della loro emivita e acidità. Le isoforme più glicosilate e sializzate, mostrano un'emivita significativamente più lunga dovuta al ridotto catabolismo epatico[12,13,14]. Infatti, l'acido sialico impedisce il legame dell'FSH con i recettori delle asialo-glicoproteine epatiche, che è la prima tappa della degradazione delle frazioni glicidiche nel fegato.

ISOFORME FSH E BIOATTIVITÀ NELLE DONNE

L'FSH è uno dei principali attori nella follicologenesi e nella maturazione ovocitaria. Questa gonadotropina si lega ad una G-proteina accoppiata al recettore ovarico, innescando una serie di attività che iniziano con il reclutamento e la selezione follicolare e terminano con la maturazione finale di un singolo ovocita (ciclo naturale) o di più ovociti (nell'Iperstimolazione Ovarica Controllata).

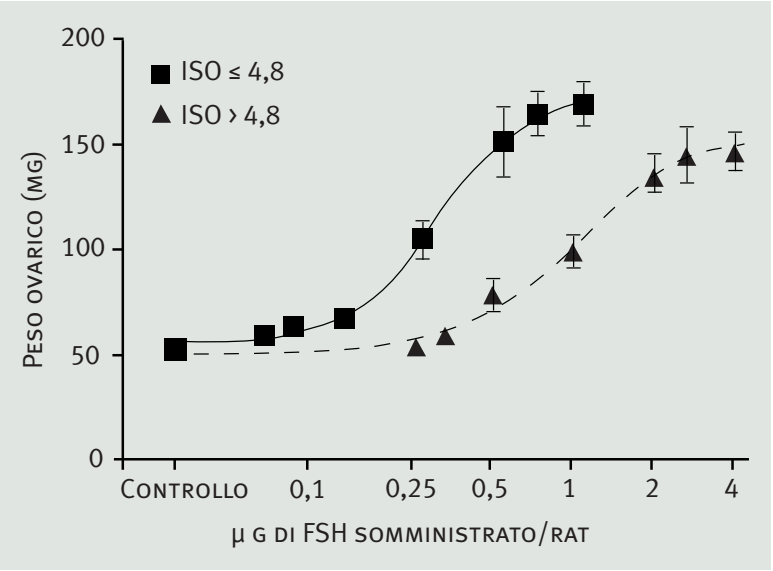
Bioattività in *vitro* e *in vivo*

La valutazione della bioattività di differenti frazioni di FSH rimane un punto controverso, che necessita di futuri studi di conferma. Anche se le forme meno acide di FSH sembrano esprimere una più alta attivazione post-recettoriale *in vitro*[15,16], le isoforme acide e molto acide mostrano chiaramente una più alta attività *in vivo*[16,17], presumibilmente non solo dovuta alla più lunga emivita[8].

Il test di Steelman e Pohley, effettuato con frazioni di FSH differentemente acide, dimostrano una più alta bioattività (incremento del peso ovarico per mg di FSH somministrato) delle isoforme più acide comparate con quelle meno acide [18].

COMPOSIZIONE DEI PRODOTTI SUL MERCATO

La composizione delle isoforme di FSH nei prodotti disponibili sul mercato mostra notevoli variazioni principalmente dovute alle differenti fonti di materie prime e ai metodi di purificazione necessari per ottenere la formulazione finale iniettabile.



Fonte dell'FSH

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

FSH ricombinante (rFSH)

Le cellule CHO posseggono un pool di enzimi che differiscono da quelli di tipo umano in termini di efficienza nella capacità di glicosilazione proteica, pertanto rFSH presenta un più basso grado di ramificazioni oligosaccaridiche e un più basso contenuto di acido sialico. La iperglicosilazione e le isoforme molto acide (pI<3) sono presenti in bassa concentrazione[19].

FSH di derivazione umana (hFSH)

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

METODI DI PURIFICAZIONE DELL'FSH

Il processo di purificazione richiede una serie di passaggi chimico-fisici per escludere le diverse categorie di contaminanti. Se il processo è troppo aggressivo altera la composizione della materia prima di FSH, determinando la perdita di un quantitativo variabile di frazioni di zucchero. Questa perdita di oligosaccaridi e acido sialico determina uno *shift* della composizione delle isoforme di FSH verso quelle meno acide.

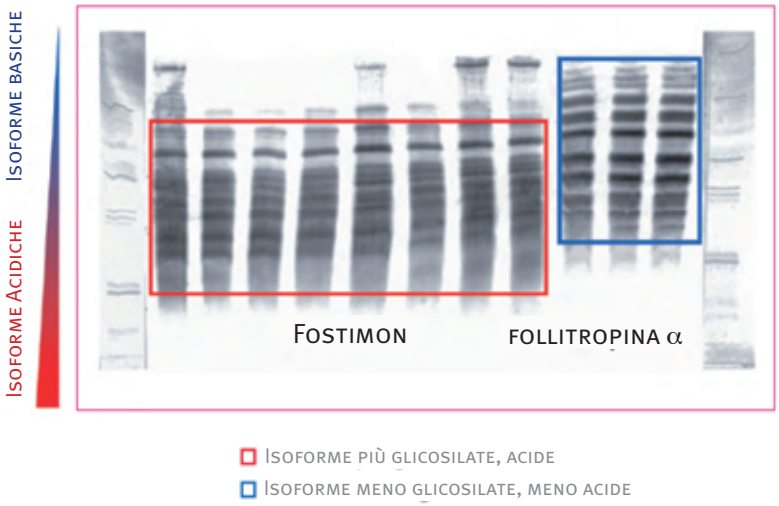
PROCESSO DI PURIFICAZIONE IBSA

Basandosi su un know-how moderno e tecnologico, IBSA ha sviluppato e brevettato un nuovo processo di purificazione, che permette allo stesso tempo un alto grado di purezza e anche la preservazione delle catene glicidiche e di acido sialico. Quindi l'"FSH di tipo umano IBSA", rappresenta una nuova generazione di ormone follicolo-stimolante che assomiglia strettamente a*l range* delle specie molecolari naturali rilasciate dalla ghiandola pituitaria.

CONFRONTO DI FOSTIMON CON FSH RICOMBINANTE

La separazione delle isoforme con Iso-Electro-Focusing (IEF)[20]

Come valutato con la tecnica della focalizzazione isoelettrica (IEF), l'"FSH di tipo umano IBSA" mostra tutte le principali bande corrispondenti alle varietà dell'FSH naturale, incluse quelle iperglicosilate. Da notare come isoforme acide corrispondenti alle bande con un più basso punto isoelettrico siano scarsamente rappresentate nell'FSH di origine ricombinante (il quale è invece ricco di isoforme a bassa glicosilazione e alto punto isoelettrico).



Focalizzazione isoelelettrica (gradiente di pH 2,5-6,5) e western blotting di Fostimon altamente purificato e di campioni di follitropina *a*.
*Reprinted from an article in Reproductive BioMedicine Online by Lispi et al., 2006, with permission from Reproductive Healthcare Ltd."

Elaborazione grafica da dati testuali Fig. 4 - Lispi

RISULTATI CLINICI CON FOSTIMON

Il peculiare profilo di isoforme di Fostimon permette alla molecola di esercitare una più elevata attività biologica, particolarmente evidente in casi impegnativi, quando è richiesta una stimolazione follicolare più efficiente.

Risultati di Fostimon in termini di qualità di stimolazione[21]

Selman et al., Fertility & Sterility 2002

Uno studio clinico, prospettico, in aperto, randomizzato per gruppi paralleli, è stato condotto in 267 pazienti con problemi di fertilità sottoposte a IVF/ICSI. Scopo di questo studio è stato determinare gli effetti di Fostimon in confronto alla follitropina ricombinante sulla qualità ovocitaria ed embrionale nei protocolli di stimolazione ovarica. Gli endpoints primari, tasso di gravidanza, di impianto e di nati vivi, hanno mostrato un trend positivo in favore di Fostimon (anche se non statisticamente significativo).

Comunque, la più significativa differenza in questo studio riguarda la qualità degli embrioni nei due gruppi

Il punteggio degli embrioni di grado 1 è stato significativamente più alto nel gruppo Fostimon rispetto al gruppo FSH ricombinante (valutato con la classificazione di Veeck[22]).

Estrapolazione dati testuali – Tab 3 - Selman

Migliore efficienza di Fostimon in casi impegnativi: trattamento delle donne>39anni[23]

Mohamed MA, Sbracia M et al., Fertility & Sterility 2006

Uno studio clinico, prospettico, randomizzato è stato condotto in una popolazione di 257 pazienti con problemi di fertilità di età superiore ai 39 anni sottoposte a IVF/ICSI, al fine di determinare l'efficienza di Fostimon paragonata a FSH ricombinante nei protocolli di stimolazione ovarica. Gli endpoints primari sono stati la quantità totale di FSH somministrato e la quantità di FSH/ovocita.

Entrambi i parametri sono stati chiaramente a favore di Fostimon. In tale popolazione di pazienti, nelle quali per realizzare ovulazioni multiple è necessario aumentare la dose di FSH, il profilo acidico dell'isoforme di Fostimon sembrerebbe esprimere al massimo il suo potenziale, risultando maggiormente efficiente rispetto all'FSH ricombinante.

Estrapolazione dati testuali – Tab 2 – Mohamed

Migliori risultati di Fostimon in confronto a hMG [24]

Ismail AF et al., Gynecol. Obst. Invest. 2002

Differenze in termini di risultati clinici sono stati riportati non solo in confronto a FSH ricombinante, ma anche alle altre gonadotropine di derivazione umana. In uno studio in aperto, prospettico, controllato, l'efficacia di Fostimon è stata confrontata con quella di hMG, in una popolazione di 153 pazienti con problemi di fertilità sottoposte a IVF

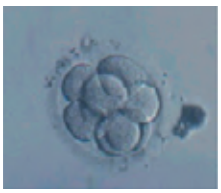
Il tasso di gravidanza in favore di Fostimon, sebbene non statisticamente significativo, suggerisce che l'effetto delle isoforme iperglicosilate dell'hFSH IBSA potrebbe prevalere sui vantaggi della stimolazione con LH.

Estrapolazione dati testuali – Tab 3 – Foutouh

Endpoints Primari	Fostimon	r-FSH	p-value
Tasso di gravidanza clinica (%)	46,5	36,8	NS
Tasso di impianto (%)	22,1	15,8	NS
Parti/Embrioni trasferiti (%)	39,7	30,8	NS

Estrapolazione dati testuali - Tab. 4 - Selman

Classificazione degli embrioni	Fostimon	r-FSH	p-value
Embrioni di grado 1 (Top quality)	42,1	33,5	<0,05



Endpoints Primari	Fostimon	r-FSH	p-value
Quantità di FSH somministrato (IU)	3213 ± 1527	5533 ± 2398	<0,001
FSH utilizzato/ovocita (IU)	608 ± 357	1146 ± 946	<0,01

Fostimon fa la differenza nei protocolli sequenziali con r-FSH[25]

Selman H et al., Fertility & Sterility 2010

Uno studio clinico, prospettico, randomizzato è stato condotto in una popolazione di 188 coppie infertili sottoposte a ICSI, per valutare l'efficacia di un protocollo di stimolazione ovarica che combina in modo sequenziale Fostimon (hFSH 225 UI al giorno per i primi 6 giorni) con FSH ricombinante (rFSH 225 UI al giorno dal 7° giorno fino alla somministrazione di hCG) confrontato con FSH ricombinante somministrato da solo (225 UI al giorno) o Fostimon somministrato da solo (225 UI al giorno). Gli endpoints primari sono il numero di ovociti maturi MII, la qualità degli embrioni, i tassi di gravidanza clinica e di impianto.
I risultati dello studio mostrano che la stimolazione con il protocollo sequenziale ha una maggiore efficacia in termini di qualità degli ovociti recuperati, qualità degli embrioni, tassi di gravidanza clinica e di impianto con una valenza statisticamente significativa rispetto alla stimolazione con solo rFSH. Inoltre, lo studio dimostra che non c'è differenza statisticamente significativa per gli stessi parametri tra il protocollo sequenziale e il protocollo che utilizza il solo hFSH, evidenziando così il ruolo attivo delle isoforme acide presenti in Fostimon sulla fase di reclutamento follicolare che si traduce in una migliore qualità dell'intera stimolazione.

CARATTERISTICHE DI FOSTIMON

Le principali caratteristiche di Fostimon sono riassunte di seguito.

Purezza high tech che garantisce sicurezza e affidabilità[26,27]

- Attività FSH affidabile e costante
- Assenza di attività LH
- Tollerabilità locale e sistemica
- Basso potenziale antigenico (origine umana)

Profilo unico di isoforme di FSH[20]

- Preservazione di isoforme iperglicosilate di FSH per il miglioramento di risultati clinici
- Emivita più lunga

Somministrazione

- Disponibile in fiale da 75 UI per uso intramuscolare e sottocutaneo

Embryological characteristics and clinical outcomes	hFSH/rFSH Group A	rFSH Group B	hFSH Group C	p-value
No. of patients undergoing egg retrieval	63	65	60	.365
No. of patients undergoing embryo transfer	62	63	59	.273
Mean no. of retrieved cocytes ± SD	10.6 ± 0.83	10.7 ± 0.91	10.6 ± 0.82	.879
Mature MII cocytes, %	64.1*	45.5[b]	57.2*	.004
Mature MI cocytes, %	26.6	29.3	30.3	.064
Immature GV cocytes, %	9.3	25.2[c]	12.5	.001
Mean no. of embryos transferred/patient ± SD	2.7 ± 1.0	2.7 ± 0.9	2.8 ± 1.4	.998
Grade 1 embryos, %	55.2*	39.3[b]	49.2*	.003
Grade 2 embryos, %	33.6	44.2[c]	36.4	.007
Grade 3 embryos, %	9.6	14.2	12.3	.521
Grade 4 embryos, %	1.6	2.3	2.1	.078
Pregnancy rate, % (n)	43.5 (27)*	33.3 (21)[d]	39 (23)*	.009
Implantation rate, % (n)	24.5	17.3[d]	20.4	.008
Abortion rate, % (n)	14.8 (4)	14.3 (3)	13 (3)	.776

Selman. FSH glycosylation pattern and cocyte quality. Fertil Steril 2010 - Tab. 2
Note: GV, germinal vesicle; hFSH, human-derived follicle-stimulating hormone; MI, MII, metaphase I and II; rFSH, recombinant follicle-stimulating hormone; SD, standard deviation. [a] No statistically significant differences found between groups A and C; [b] Statistically significant lower proportion of MII cocytes and grade 1 embryos in group B compared with group C. [c] Statistically significant higher proportion of immature cocytes and grade 2 embryos in group B compared with groups A and C. [d] Statistically significant lower pregnancy and implantation rates in group B compared with groups A and C.

Bibliografia

(1) Chappel SC, Ulloa-Aguirre A, Coutifaris C. Biosynthesis and secretion of follicle-stimulating hormone. Endocr Rev 1983;4(2):179-211.

(2) Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. Annu Rev Biochem 1981;50:465-95.

(3) Ulloa-Aguirre A, Timossi C, Damian-Matsumura P, Dias JA. Role of glycosylation in function of follicle-stimulating hormone. Endocrine 1999;11(3): 205-15.

(4) Stanton PG, Robertson DM, Burgon PG, Schmauk-White B, Hearn MT. Isolation and physicochemical characterization of human follicle-stimulating hormone isoforms. Endocrinology 1992;130(5):2820-32.

(5) Zariñán T, Olivares A, Söderlund D, Méndez JP, Ulloa-Aguirre A Changes in the biological:immunological ratio of basal and GnRH-releasable FSH during the follicular, pre-ovulatory and luteal phases of the human menstrual cycle. Hum Reprod 2001;16(8):1611-8.

(6) Anobile CJ, Talbot JA, McCann SJ, Padmanabhan V, Robertson WR. Glycoform composition of serum gonadotrophins through the normal menstrual cycle and in the post-menopausal state. Mol Hum Reprod 1998;4(7):631-9.

(7) Wide L, Bakos O. More basic forms of both human follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum at midcycle compared with the follicular or luteal phase. J Clin Endocrinol Metab 1993;76(4):885-9.

(8) Ulloa-Aguirre A, Timossi C, Méndez JP. Is there any physiological role for gonadotrophin oligosaccharide heterogeneity in humans? I. Gonadotrophins are synthesized and released in multiple molecular forms. A matter of fact. Hum Reprod 2001;16(4):599-604.

(9) Wide L, Naessén T, Sundström-Poromaa I, Eriksson K. Sulfonation and sialylation of gonadotropins in women during the menstrual cycle, after menopause, and with polycystic ovarian syndrome and in men. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(11):4410-7.

(10) Randolph JF Jr, Crawford S, Dennerstein L, Cain K, Harlow SD, Little R, Mitchell ES, Nan B, Taffe J, Yosef M. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(8):3034-40.

(11) Wide L. Median charge and charge heterogeneity of human pituitary FSH, LH and TSH. II. Relationship to sex and age. Acta Endocrinol (Copenh) 1985;109(2):190-7.

(12) Wide L, Eriksson K, Sluss PM, Hall JE. Serum half-life of pituitary gonadotropins is decreased by sulfonation and increased by sialylation in women. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(3):958-64.

(13) Catzel D, Chin DY, Stanton PG, Gray PP, Mahler SM. Fractionation of follicle stimulating hormone charge isoforms in their native form by preparative electrophoresis technology. J Biotechnol 2006;122(1):73-85.

(14) Wide L. The regulation of metabolic clearance rate of human FSH in mice by variation of the molecular structure of the hormone. Acta Endocrinol (Copenh) 1986;112(3):336-44.

(15) Barrios-de-Tomasi J, Nayudu PL, Brehm R, Heistermann M, Zariñán T, Ulloa-Aguirre A. Effects of human pituitary FSH isoforms on mouse follicles in vitro. Reprod Biomed Online 2006;12(4):428-41.

(16) Andersen CY, Leonardsen L, Ulloa-Aguirre A, Barrios-De-Tomasi J, Kristensen KS, Byskov AG. Effect of different FSH isoforms on cyclic-AMP production by mouse cumulus-oocyte-complexes: a time course study. Mol Hum Reprod 2001;7(2):129-35.

(17) Wide L, Hobson B. Influence of the assay method used on the selection of the most active forms of FSH from the human pituitary. Acta Endocrinol (Copenh) 1986;113(1):17-22.

(18) D'Antonio M, Borrelli F, Datola A, et al. Biological characterization of recombinant human follicle stimulating hormone isoforms. Hum Reprod 1999;14(5):1160-7.

(19) Cerpa-Poljak A, Bishop LA, Hort YJ, Chin CK, DeKroon R, Mahler SM, Smith GM, Stuart MC, Schofield PR. Isoelectric charge of recombinant human follicle-stimulating hormone isoforms determines receptor affinity and in vitro bioactivity. Endocrinology 1993;132(1):351-6.

(20) Lispi M, Bassett RM, Crisci C et al. Comparative assessment of the consistency and quality of a highly purified FSH extracted from human urine (urofollitropin) and a recombinant human FSH (follitropin alpha). Reproductive BioMedicine Online 2006;13 (2):179 -193.

(21) Selman HA, De Santo M, Sterzik K, Coccia E, El-Danasouri I. Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. Fertil Steril 2002;78(5):1061-7.

(22) Veeck LL. Oocyte assessment and biological performance. Ann N Y Acad Sci 1988;541:259–74

(23) Mohamed MA, Sbracia M, Pacchiarotti A, Micara G, Linari A, Tranquilli D, Espinola SM, Aragona C. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study. Fertil Steril 2006;85(5):1398-403.

(24) Ismail AF, Hesham AI, Salah Z, Khaled M, Fouad N, Ashraf N, Hatem S, Hamdi B. A prospective comparative study on IVF outcomes with either purified FSH or human menopausal gonadotrophin in downregulated normogonadotrophic women. Gynecol Obstet Invest 2002;53(4): 220-3.

(25) Selman H, Pacchiarotti A, El-Danasouri I. Ovarian stimulation protocols based on follicle-stimulating hormone glycosylation pattern: impact on oocyte quality

and clinical outcome. Fertil Steril. 2010 Oct;94(5):1782-6. Epub 2009 Nov 25.

(26) Gerli S, Perino M, Abate A, Costabile L, Gholami H, Vitiello L. Ovarian stimulation using a new highly purified urinary FSH: a prospective randomised clinical study. Clin Exp Obstet Gynecol 1999;26(2): 93-4.

(27) Anserini P, Costa M, Remorgida V, Venturini PL. A prospective, randomised, controlled clinical study of a new subcutaneous, purified, urinary FSH preparation for controlled ovarian hyperstimulation in in vitro fertilization. Gynecol Endocrinol 2000;14(2):75-80.

*

4. Le gonadotropine umane disponibili: caratteristiche, efficacia e sicurezza

Chiara Cadeddu, Maria Rosaria Gualano, Nicola Nicolotti, Chiara de Waure, Francesco Di Nardo, Antonella Sferrazza, Giuseppe La Torre, Andrea Lenzi, Walter Ricciardi

INTRODUZIONE

L'ormone follicolo-stimolante (FSH), detto anche follitropina, è un ormone glicoproteico eterodimerico prodotto dalle cellule gonadotropiche dell'ipofisi anteriore. Insieme all'ormone luteinizzante (LH), prodotto dalle stesse cellule pituitarie, appare essenziale nel controllo della maturazione degli oociti femminili e nella spermatogenesi maschile [1]. La terapia gonadotropinica, basata appunto su farmaci a base di ormoni ipofisari, è stata utilizzata efficacemente in uomini e donne per il trattamento del deficit gonadotropinico a varia eziologia (cfr Capitolo 2), utilizzando regimi basati su derivati urinari o su ricombinanti [2-4]. La prima generazione di gonadotropine, utilizzata negli anni '70, era costituita dalla menotropina (human Menopausal Gonadotropin, hMG) ossia da gonadotropine umane, estratte dalle urine di donne in menopausa, e costituite da una combinazione di LH e FSH in rapporto 1:1 [5]. In seguito, dagli inizi degli anni '80, sono state prodotte una notevole varietà di gonadotropine, come l'FSH purificato (FSH-P), con contenuto inferiore a 1 Unità Internazionale (UI) di LH per 75UI di FSH, fino all'avvento nei primi anni '90 delle gonadotropine urinarie di terza generazione, altamente purificate (highly purified FSH, FSH-HP) e del cui gruppo fa parte Fostimon®, in cui il contenuto di LH è ridotto a meno di 0,1 UI per 75 UI di FSH [5]. Infine, alla fine degli anni '90, è comparsa sul commercio la quarta generazione di gonadotropine, prodotta attraverso la tecnologia del DNA ricombinante (rFSH), e totalmente purificata dal contenuto di LH [5].

Di seguito sono descritte le più importanti caratteristiche dei principali competitor di Fostimon®, costituiti dalla menotropina Meropur® e dai prodotti ricombinanti attualmente in commercio (Gonal F®, Puregon®), e i risultati di una revisione critica della letteratura scientifica disponibile sugli aspetti di efficacia e sicurezza di Fostimon® a confronto con questi farmaci.

Meropur *(Ferring)*

Meropur® è una preparazione di gonadotropine FSH e LH in rapporto 1:1, estratte da urine di donne in post-menopausa e sottoposte a processo di purificazione [6].

Meropur® è indicato per il trattamento della sterilità nelle seguenti situazioni cliniche:

- Anovulazione, inclusa la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), 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 (Assisted Reproductive Technology, ART), come fertilizzazione in vitro/trasferimento dell'embrione (FIVET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI).

Meropur® è disponibile in polvere e solvente per soluzione iniettabile. Ogni flaconcino di polvere contiene menotropina altamente purificata (hMG), in forma sterile, liofilizzata, pronta per la ricostituzione e corrispondente ad una attività ormone follicolostimolante FSH di 75 UI e ad un'attività ormone luteinizzante LH di 75 UI. La Gonadotropina Corionica Umana (hCG) è un ormone naturalmente presente nelle urine di donne in post-menopausa, ed è contenuta in Meropur® contribuendo all'attività totale dell'ormone luteinizzante. Il prodotto è disponibile in confezioni da 5 o 10 flaconcini con il corrispondente numero di fiale solvente. Il trattamento con Meropur® deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di problemi di fertilità. Meropur® può essere somministrato per iniezione sottocutanea (SC) o intramuscolare (IM) dopo ricostituzione della polvere col solvente annesso alla confezione.

Esiste una grande variabilità individuale nella risposta ovarica alle gonadotropine esogene e ciò rende impossibile definire uno schema di dosaggio uniforme: il dosaggio deve quindi essere stabilito

individualmente secondo la risposta ovarica. Di seguito si riportano posologia e modalità di somministrazione consigliate in relazione alle diverse indicazioni:

- *Donne con anovulazione (inclusa PCOS):* la terapia con Meropur® deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale. La dose iniziale raccomandata è 75-150 UI al giorno e va mantenuta per almeno 7 giorni. La posologia va successivamente adattata in base alla risposta individuale della paziente che va valutata con il monitoraggio clinico, inclusa ecografia ovarica sola o in associazione con la misurazione dei livelli di estradiolo. La dose massima giornaliera non deve superare le 225 UI. Se la paziente non risponde adeguatamente alla terapia dopo 4 settimane di trattamento, è necessario interrompere e la paziente deve ricominciare un trattamento con una dose iniziale maggiore rispetto al ciclo precedente.
- *Donne sottoposte a iperstimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo in tecniche di riproduzione assistita (ART):* la terapia con Meropur® deve essere iniziata circa 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con l'agonista del Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH). La dose iniziale di Meropur® raccomandata è di 150-225 UI al giorno per almeno i primi 5 giorni di terapia. Sulla base del monitoraggio clinico, che comprende un esame ecografico da solo o in associazione alla misurazione dei livelli ematici di estradiolo, il dosaggio successivo deve essere stabilito in base alla risposta individuale della paziente e non deve superare le 150 UI per singolo adattamento. La dose massima giornaliera somministrata non deve superare le 450 UI e nella maggior parte dei casi non è raccomandata una durata superiore a 20 giorni. Se si osserva una risposta eccessiva al trattamento, si deve interrompere la somministrazione di Meropur®, si deve rinunciare all'hCG e la paziente deve usare un metodo contraccettivo barriera o astenersi dai rapporti sessuali fino alla successiva mestruazione.

Gonal F® *(Merck Serono)*

Gonal F® è un ormone follicolostimolante ricombinante umano (recombinant human Follicle Stimulating Hormone, r-hFSH), contenente follitropina alfa, prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (chinese hamster ovary – CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante [7].

Nelle donne adulte, è indicato in caso di:

- Anovulazione (inclusa la PCOS) in donne che non rispondono al trattamento con clomifene citrato;
- Stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), come FIVET, GIFT o trasferimento di zigoti all'interno delle tube (ZIFT).

Inoltre, Gonal F® è raccomandato, in associazione a una preparazione a base di LH, per la stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione in donne con grave insufficienza di entrambi gli ormoni.

Nell'uomo adulto, è indicato nell'induzione della spermatogenesi in coloro che sono affetti da ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito, in associazione all'hCG.

Il farmaco è disponibile in 2 forme a differenti dosaggi: polvere e solvente per soluzione iniettabile in formulazioni da 75, 300, 450, 1050 UI, e soluzione iniettabile in penna preriempita per autosomministrazione in quelle da 300, 450 o 900 UI. Le formulazioni da 3300 UI sono distribuite in flaconcini multidose; per esse è stata dimostrata la bioequivalenza con dosaggi equivalenti della formulazione monodose [7]. La tabella 1 riporta il volume da somministrare per il rilascio della dose prescritta.

TABELLA 1

VOLUME DI GONAL F® DA INIETTARE PER OTTENERE LA CORRISPONDENTE DOSE DI RFSH

Dose (UI)	Volume da iniettare (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Gonal F® è somministrato per via sottocutanea e il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della fertilità. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica. L'autosomministrazione deve essere effettuata unicamente da pazienti

ben motivati, opportunamente addestrati e che abbiano la possibilità di consultare un esperto [7].

Le dosi raccomandate per Gonal F® sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di Gonal F® indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Studi clinici comparativi hanno dimostrato che i pazienti in media richiedono una dose cumulativa di Gonal F® più bassa e una durata del trattamento più breve rispetto all'FSH urinario. Si considera pertanto corretto somministrare una dose totale di Gonal F® più bassa di quella generalmente utilizzata con l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare ma anche per ridurre il rischio di una iperstimolazione ovarica indesiderata [7]. Di seguito si riportano posologia e modalità di somministrazione consigliate in relazione alle diverse indicazioni.

- *Donne con anovulazione (inclusa la PCOS):* il trattamento con Gonal F® può essere effettuato con iniezioni giornaliere. Nelle donne con mestruazioni la terapia deve iniziare entro i primi 7 giorni del ciclo mestruale. Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75-150 UI di FSH che possono essere aumentate, se necessario, di 37,5 o 75 UI a intervalli di 7 o 14 giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. La dose massima giornaliera non supera generalmente 225 UI di FSH. Se la paziente non risponde adeguatamente dopo 4 settimane di trattamento, il ciclo di terapia deve essere interrotto; la paziente dovrà essere sottoposta a ulteriori accertamenti, al termine dei quali potrà iniziare il ciclo terapeutico seguente con una dose superiore a quella del ciclo precedentemente interrotto. Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Gonal F® è necessario somministrare 250 microgrammi di coriogonadotropina alfa umana ricombinante (r-hCG) o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in unica somministrazione. È preferibile che la paziente abbia rapporti sessuali a scopo procreativo sia il giorno della somministrazione di hCG sia quello successivo. In alternativa, potrà essere eseguita una inseminazione intrauterina (IUI). Se si ottiene una risposta eccessiva, si deve interrompere il trattamento con Gonal F® e rinunciare alla somministrazione di hCG. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con una dose più bassa.
- *Donne sottoposte a stimolazione ovarica per lo sviluppo follicolare multiplo che precede la fertilizzazione in vitro o altre tecniche di riproduzione assistita:* il regime comunemente adottato nella superovulazione prevede la somministrazione di 150-225 UI di Gonal F® al giorno iniziando il 2° o 3° giorno del ciclo. Il trattamento viene continuato finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare (valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o mediante monitoraggio ecografico) adattando la dose in base alla risposta della paziente fino a un massimo generalmente di 450 UI al giorno. In genere un adeguato sviluppo follicolare viene raggiunto intorno al decimo giorno di trattamento (intervallo compreso tra 5 e 20 giorni). Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrati 250 microgrammi di r-hCG o 5.000 UI fino a 10.000 UI di hCG, in unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima somministrazione di Gonal F®. Comunemente si provoca una down-regulation con un agonista o antagonista dell'ormone che rilascia la gonadotropina (GnRH) al fine di sopprimere il picco dell'LH endogeno e di controllarne la secrezione tonica. Lo schema di trattamento più comune prevede l'utilizzo di Gonal F® circa 2 settimane dopo l'inizio della terapia con l'agonista; entrambi i trattamenti vengono continuati fino a quando si raggiunge un adeguato sviluppo follicolare. La dose viene poi aggiustata secondo la risposta ovarica. L'esperienza acquisita nella IVF indica che in genere la percentuale di successi rimane stabile durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire successivamente in maniera graduale.
- *Donne con anovulazione dovuta a grave insufficienza di LH e FSH:* nelle donne carenti di LH e FSH (ipogonadismo ipogonadotropo), l'obiettivo della terapia con Gonal F® in associazione alla lutropina alfa (LH ricombinante) è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graaf maturo dal quale verrà liberato l'ovocita dopo la somministrazione di hCG. Gonal F® deve essere somministrato con iniezioni giornaliere contemporaneamente a lutropina alfa. Poiché tali pazienti sono amenorroiche ed hanno una bassa secrezione

endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi giorno. Uno schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75 150 UI di FSH. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, che va valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e mediante il dosaggio degli estrogeni. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI-75 UI a intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane. Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di Gonal F® e lutropina alfa, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG o da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali a scopi procreativi il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa, può essere eseguita una IUI. Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropa (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale. In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente.

- *Uomini con ipogonadismo ipogonadotropo:* Gonal F® deve essere somministrato a una dose di 150 UI tre volte la settimana, in associazione con l'hCG, per almeno 4 mesi. Se dopo tale periodo il paziente non risponde, il trattamento combinato può ulteriormente continuare; l'esperienza clinica corrente indica che il trattamento per almeno 18 mesi può essere necessario per indurre la spermatogenesi.

Nelle donne, l'uso sicuro ed efficace di Gonal F® prevede il monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia, associata preferibilmente al dosaggio dei livelli sierici di estradiolo, eseguiti regolarmente. Vi può essere un certo grado di variabilità individuale nella risposta all'FSH, per cui in alcuni pazienti la risposta può essere scarsa, mentre in altri eccessiva. Nell'ambito della valutazione della risposta nell'uomo adulto, si raccomanda l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento. Sia nelle donne che negli uomini deve essere utilizzata la dose minima efficace in relazione agli obiettivi del trattamento [7].

Puregon® *(MSD)*

Anche Puregon® fa parte della categoria delle gonadotropine prodotte tramite tecnologia del DNA ricombinante [8]. Il principio attivo del farmaco è rappresentato dalla beta follitropina, prodotta mediante ingegneria genetica da una linea cellulare ovarica di criceto cinese (CHO) [8]. Puregon® è disponibile sia come polvere più solvente da miscelare per ottenere una soluzione iniettabile (formulazioni da 50, 75, 100 e 150 UI), sia come penna per autosomministrazione contenente soluzione iniettabile in fiala o cartuccia (formulazioni da 50 UI/0,5 ml, 75 UI/0,5 ml, 100 UI/0,5 ml, 150 UI/0,5 ml, 150 UI/0,18 ml, 200 UI/0,5 ml, 225 UI/0,5 ml, 250 UI/0,5 ml, 300 UI/0,36 ml, 600 UI/0,72 ml, 900 UI/1,08 ml) [8].

Il trattamento con Puregon® deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei problemi della fertilità. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretto controllo medico [8].

Nella donna Puregon® è indicato nel trattamento della sterilità femminile causata da:

- Anovulazione (inclusa la PCOS) in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato;
- Iperstimolazione controllata delle ovaie, per indurre lo sviluppo di follicoli multipli, nei protocolli di riproduzione assistita (IVF/ET, GIFT e iniezione intracitoplasmatica di sperma - ICSI).

Nell'uomo viene utilizzato in caso di insufficiente spermatogenesi dovuta a ipogonadismo ipogonadotropo.

Per la donna non esiste uno schema definito di dosaggio a causa della notevole variabilità della risposta ovarica alle gonadotropine esogene; di conseguenza la posologia viene modificata individualmente osservando i dati ecografici e monitorando i livelli di estradiolo [8]. Al fine di ottimizzare lo sviluppo follicolare e ridurre il rischio di iperstimolazione ovarica indesiderata, si raccomanda comunque la somministrazione di un dosaggio totale più basso per un periodo di trattamento più breve rispetto a quello generalmente impiegato per l'FSH urinario, non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare, ma anche per ridurre al minimo il rischio di iperstimolazione ovarica indesiderata.

L'esperienza clinica con Puregon® si basa su un periodo sino a tre cicli terapeutici per entrambe le indicazioni. L'insieme delle esperienze con la IVF indica che, di norma, il grado di successo del trattamento rimane invariato durante i primi quattro

tentativi, per poi diminuire progressivamente.

Per l'anovulazione, è consigliato uno schema sequenziale di trattamento che inizia con la somministrazione giornaliera di 50 UI di Puregon® almeno per 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata fino a che la crescita del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo indicano un'adeguata risposta farmacodinamica. Un incremento giornaliero dei livelli di estradiolo del 40-100% è considerato ottimale. La dose giornaliera è somministrata fino a quando non si raggiungono condizioni preovulatorie, cioè fin quando non vi è evidenza ecografica di un follicolo dominante di almeno 18 mm di diametro e/o quando i livelli plasmatici di estradiolo non sono saliti a 300-900 picogrammi/ml (1000-3000 pmol/l). Di solito, per ottenere questa condizione sono sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l'ovulazione può essere indotta con la somministrazione di hCG. Se il numero di follicoli maturati è troppo elevato o se i livelli di estradiolo aumentano troppo rapidamente, cioè più del doppio ogni giorno, per 2 o 3 giorni consecutivi di estradiolo, la dose giornaliera deve essere ridotta. Dal momento che follicoli con diametro superiore a 14 mm possono esitare in gravidanza, più follicoli pre-ovulatori di diametro superiore a 14 mm comportano il rischio di gravidanze multiple. In questo caso la hCG non deve essere somministrata e il concepimento deve essere evitato, allo scopo di prevenire gravidanze multiple.

Per l'iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita, esistono numerosi protocolli di stimolazione. Viene raccomandata una dose iniziale di 100-225 UI, almeno per i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente, in base alla risposta ovarica. In studi clinici, si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento che vanno da 75 a 375 UI per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo. Puregon® può essere somministrato da solo oppure, per prevenire una luteinizzazione precoce, in associazione con un agonista o antagonista del GnRH. Quando si usa un agonista del GnRH, potrebbe essere necessaria una dose totale maggiore di Puregon® per ottenere un'adeguata risposta follicolare. La risposta ovarica è controllata mediante ecografia e determinazione dei livelli plasmatici di estradiolo. Quando la valutazione ecografica indica la presenza di almeno 3 follicoli di 16-20 mm di diametro e vi è prova di una buona risposta dell'estradiolo (livelli plasmatici di circa 300-400 picogrammi/ml (1000-1300 pmol/l) per ciascun follicolo con un diametro superiore a 18 mm), la fase finale di maturazione dei follicoli è indotta somministrando hCG. Il prelievo degli ovociti è eseguito 34-35 ore più tardi [8]. Nell'uomo Puregon® va somministrato alla dose di 450 UI/settimana, preferibilmente suddivisa in 3 dosi da 150 UI, in concomitanza con la somministrazione di hCG [8]. Il trattamento con Puregon® e hCG deve essere continuato almeno per 3 – 4 mesi prima che si possa osservare un miglioramento nella spermatogenesi [8]. Per valutare la risposta, è necessaria l'analisi del liquido seminale 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento: se il paziente non risponde entro questo periodo di tempo, la terapia combinata può essere continuata; l'attuale esperienza clinica indica che per ottenere la spermatogenesi può essere necessario un trattamento fino a 18 mesi o oltre [8].

Fostimon® *(IBSA)*

Fostimon® contiene urofollitropina, ormone dotato di sola attività follicolo-stimolante (FSH), altamente purificato a partire dalla gonadotropina post-menopausica umana (hMG) [9].

È indicato in presenza di sterilità femminile nei seguenti casi:

- Induzione dell'ovulazione, in associazione con gonadotropina corionica, in pazienti affette da PCOS;
- Amenorrea o stati anovulatori da insufficienza della fase follicolare;
- Altri stati di infertilità associata a un aumentato rapporto LH/FSH.

È indicato inoltre per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte a induzione dell'ovulazione nei programmi di IVF e altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET-GIFT-ZIFT).

Nel maschio è indicato in presenza di sterilità maschile, per l'induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo, in associazione all'hCG.

Per ulteriori approfondimenti relativi a Fostimon® si rimanda al Capitolo 3, relativo agli aspetti biotecnologici del farmaco.

Nella tabella 2 sono riassunte le principali caratteristiche dei 3 prodotti sopra descritti.

LE EVIDENZE DI EFFICACIA DEI COMPETITOR VERSUS FOSTIMON®

Lo studio più interessante relativo alla comparazione dell'efficacia delle FSH-HP

(Fostimon®) nei confronti di quella delle hMG (Menogon®, prodotto equivalente al già descritto Meropur®) è il trial prospettico controllato, monocentrico, in aperto, di Ismail e colleghi [10].

Su 153 donne (75 nel gruppo trattato con Fostimon® e 78 con Meropur®) sottoposte a stimolazione ovarica, sono stati analizzati i seguenti outcome principali: numero di fiale utilizzate, numero di oociti >18 mm ottenuti, tasso di fertilizzazione (inteso come 2 pronuclei/cellula), numero di embrioni trasferiti per la IVF. Outcome secondario è stato inoltre il tasso di gravidanza/ciclo di terapia. In relazione agli outcome principali, i risultati sono stati simili nei 2 gruppi, e sono riportati nella tabella seguente (Tabella 3).

Analogamente, non significativa è apparsa la differenza per il tasso di gravidanza/ciclo di terapia (33,3 vs. 25,6% - p>0,05 nel gruppo trattato con Fostimon® e con Meropur®, rispettivamente) [10].

I lavori più recenti che hanno valutato l'efficacia delle gonadotropine urinarie rispetto all'rFSH sono rappresentati dalle metanalisi di Al-Inany e colleghi [11], di van Wely e colleghi [5] e di Matorras e colleghi [12].

Al-Inany e colleghi, nella loro metanalisi incentrata sulla valutazione della non-inferiorità di Fostimon® rispetto all'analogo FSH-HP Metrodin®, hanno valutato separatamente l'efficacia di Fostimon® a confronto con l'r-FSH in termini di: tasso di nati vivi (live birth rate, LBR), tasso di gravidanze avanzate (ongoing pregnancy rate, OPR) e rapporto OPR/LBR per donna per gli outcome principali; tasso di gravidanze cliniche, durata del trattamento, dose totale di FSH (UI) utilizzata, incidenza di risposta ovarica debole, livello di estradiolo nel giorno della somministrazione dell'hCG, numero di oociti ottenuti, numero di embrioni ottenuti e incidenza di cicli interrotti a causa della sindrome da iperstimolazione

TABELLA 2

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DI FOSTIMON® E DEI SUOI COMPETITOR

Prodotto	Azienda	Contenuto base (altri)	Molecola	Data di immissione sul mercato
Meropur®	Ferring	150 UI hMG (attività equivalente a 75 UI FSH + 75 UI LH)	Menotropina	Aprile 2006
Gonal F®	Merck-Serono	75 UI rFSH (150, 300, 450, 900, 1050)	Follitropina-α da DNA ricombinante	Ottobre 1995
Puregon®	Schering Plough-MSD	50 UI rFSH (100, 300, 600)	Follitropina-β da DNA ricombinante	Maggio 1996
Fostimon®	IBSA	75 UI FSH-HP (150)	Urofollitropina (FSH-HP)	Novembre 1998

TABELLA 3

RISULTATI RELATIVI AGLI OUTCOME PRINCIPALI DEL TRIAL DI ISMAIL ET AL. (2002) [10]

Parameter	Fostimon	Menogon	p value
Ampoules	38.3 ± 0.9	39.1 ± 0.8	NS
Oocyte	12.3 ± 0.9	11.6 ± 0.7	NS
Fertilization, %	58.6	64.2	NS
Embryo transfer	3.1 ± 0.1	3.6 ± 0.1	NS

NS: non significativo

ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS) per quelli secondari [11]. Nelle metanalisi dirette (testa-a-testa), non sono stati riportati risultati statisticamente significativi per nessuno degli outcome principali né secondari presi in considerazione: in particolare, in relazione agli outcome principali, l'LBR è risultato del 27% superiore per Fostimon® rispetto alle rFSH [OR (Odds Ratio)=1,27; IC95% (intervallo di confidenza al 95%): 0,85-1,89; $I^2$0%], l'OPR è risultato dell'11% superiore per Fostimon® rispetto agli rFSH (OR=1,11; IC95%: 0,82-1,49; $I^2$0%), così come il rapporto OPR/LBR (OR=1,16; IC95%: 0,91-1,47; $I^2$0%) (Figura 1).

Anche il tasso di gravidanze cliniche nella metanalisi diretta è risultato del 16% superiore nel gruppo trattato con Fostimon®, benché, come già detto, non sia stata raggiunta nemmeno in questo caso la significatività statistica (OR=1,16; IC95%: 0,94-1,44) [11].

La meta-analisi Cochrane di van Wely e colleghi ha invece confrontato l'efficacia tra le rFSH e tutti i diversi tipi di gonadotropine urinarie disponibili (hMG, FSH-P e FSH-HP), considerando come outcome primario la percentuale di nati vivi (o di feti oltre la ventesima settimana di

FIGURA 1

FORREST PLOT DI CONFRONTO (METANALISI DIRETTA) - FOSTIMON VS RFSH - OUTCOME: RAPPORTO OPR/LBR [11]

Study or Subgroup	Intervention Events	Intervention Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
2.6.1 Fostimon vs. RecFSH						
Abate 2009	90	215	73	186	35.5%	1.11 [0.75, 1.66]
Aboulghar 2009	19	42	20	42	7.7%	0.91 [0.39, 2.14]
Baker 2008	29	76	29	76	13.2%	1.00 [0.52, 1.92]
Mohamed 2006	19	128	18	129	11.7%	1.07 [0.54, 2.16]
Selman 2002	52	133	41	134	22.1%	1.46 [0.88, 2.42]
Selman 2009	20	60	18	65	9.7%	1.31 [0.61, 2.80]
Subtotal (95% CI)		**654**		**632**	**100.0%**	**1.16 [0.91, 1.47]**
Total events	229		199			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.46, df = 5 (P = 0.92); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)

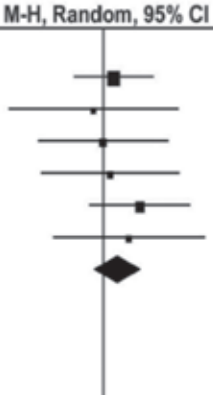
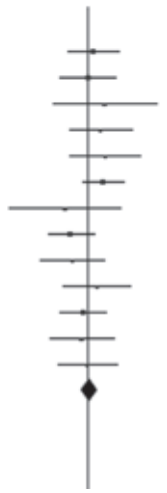


FIGURA 2

FORREST PLOT DI CONFRONTO - FSH-HP VS RFSH: ANALISI PRIMARIE (OUTCOME: NATI VIVI O GRAVIDANZE AVANZATE) [5]

Study or Subgroup	rFSH Events	rFSH Total	Urinary gonadotrophins Events	Urinary gonadotrophins Total	Weight	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI	Year
1.1.3 rFSH versus FSH-HP							
Bergh 1997	40	119	36	116	4.0%	1.12 [0.65, 1.94]	1996
Frydman 2000	25	139	25	139	3.2%	1.00 [0.54, 1.84]	2000
Nardo 2000	12	75	4	35	0.9%	1.44 [0.46, 4.47]	2000
Lenton 2000	27	83	20	75	2.6%	1.32 [0.67, 2.61]	2000
Franco 2000	21	60	16	60	2.0%	1.47 [0.68, 3.19]	2000
Schats 2000	56	247	43	249	6.1%	1.40 [0.90, 2.18]	2000
Hugues 2001	7	56	6	32	0.8%	0.61 [0.18, 2.07]	2001
Selman 2002	41	134	52	133	4.7%	0.69 [0.42, 1.14]	2002
Dickey 2002	14	58	37	119	2.5%	0.71 [0.36, 1.42]	2002
Dickey 2003	24	60	21	60	2.2%	1.24 [0.59, 2.58]	2003
Cheon 2004	50	131	50	123	4.7%	0.90 [0.55, 1.49]	2004
Mohamed 2006	18	129	20	128	2.5%	0.88 [0.44, 1.74]	2006
Baker 2009	29	76	29	76	2.8%	1.00 [0.52, 1.92]	2009
Subtotal (95% CI)		**1367**		**1345**	**39.0%**	**1.03 [0.86, 1.22]**	
Total events	364		359				

Heterogeneity: Chi² = 8.64, df = 12 (P = 0.73); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)



gestazione) da gravidanze ottenute con tecniche di IVF o ICSI [5]. Outcome secondario è stata la percentuale di gravidanze clinicamente accertate (a qualunque settimana) [5]. Nella valutazione sono stati inclusi complessivamente 42 trial, per un totale di 9.606 coppie esaminate [5]. Considerando i 13 trial che prendevano in esame le FSH-HP confrontate con l'rFSH [13-25], in relazione all'outcome primario non sono emerse differenze statisticamente significative tra i trattamenti considerati [OR=1,03; IC95%: 0,86-1,22; $I^2$0%] (Figura 2).

Anche in relazione all'outcome secondario, nell'analisi degli studi inclusi non si sono riscontrate differenze statisticamente significative [OR=1,05; IC95%: 0,91-1,20; $I^2$0%] (Figura 3) [5].

In base a tali risultati e a quelli complessivi della metanalisi, che comunque non evidenziano differenze significative nel confronto tra rFSH e i vari tipi di gonadotropine urinarie in relazione ai vari outcome, gli Autori concludono che la scelta del farmaco da utilizzare nei protocolli per la stimolazione ovarica nei cicli di riproduzione assistita dovrebbe essere operata in base alla disponibilità del prodotto, al contesto di applicazione e ai costi associati [5]. A tale proposito vi è da considerare che nel sottogruppo di donne tra 39 e 43 anni l'FSH-HP (Fostimon®) ha ottenuto risultati migliori del rFSH (Gonal F®) in relazione alla quantità di FSH utilizzata, sia totale che per oocita (3.213±1.527 vs 5.533±2.398 IU - p<0,001, e 608±357 vs 1.146±946 – p<0,01, rispettivamente) [24].

Anche nella metanalisi di Matorras e colleghi si è proposto di comparare l'efficacia dell'rFSH (Gonal F®, Puregon®) rispetto alle gonadotropine urinarie, con la differenza che in questo caso sono state prese a confronto solo le FSH-HP (Fostimon®, Metrodin®) e come outcome principale è stata misurata la percentuale di gravidanze ottenute con la tecnica dell'IUI [12]. Nell'analisi sono stati inclusi 6 trial [26-31], per un totale di 713 donne sottoposte a 1.581 cicli di terapia [12].

Gli outcome valutati in dettaglio sono stati i seguenti [12]:

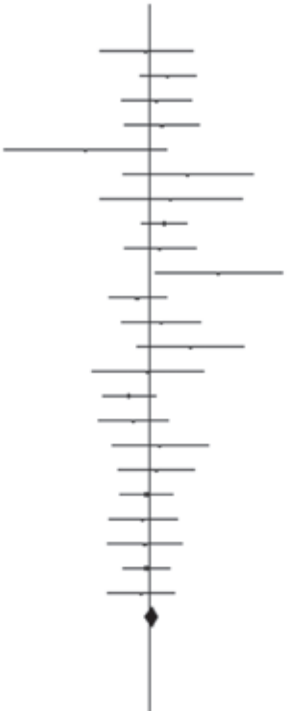
- percentuale di gravidanze per ciclo di trattamento (per cycle pregnancy rate – PCPR);

FIGURA 3

FORREST PLOT DI CONFRONTO - FSH-HP VS RFSH: ANALISI PRIMARIE (OUTCOME: GRAVIDANZE CLINICAMENTE ACCERTATE) [5]

Study or Subgroup	rFSH Events	rFSH Total	Urinary gonadotrophins Events	Urinary gonadotrophins Total	Weight	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI	Year
1.8.3 rFSH vs FSH-HP							
O´Dea 1993	12	56	13	58	1.1%	0.94 [0.39, 2.29]	1993
Bergh 1997	53	119	42	116	3.1%	1.41 [0.84, 2.37]	1996
Hoomans 1999	25	84	23	85	1.9%	1.14 [0.59, 2.22]	1999
Berger 1999	26	87	18	72	1.7%	1.27 [0.64, 2.56]	1999
Machado 1999	3	40	5	24	0.4%	0.30 [0.07, 1.37]	1999
Ferraretti 1999	7	66	4	75	0.6%	2.07 [0.61, 7.08]	1999
Ghosh 1999	6	22	5	25	0.5%	1.49 [0.39, 5.67]	1999
Schats 2000	62	247	50	249	4.7%	1.33 [0.87, 2.03]	2000
Lenton 2000	27	83	24	85	1.9%	1.22 [0.64, 2.36]	2000
Germond 2000	10	39	3	40	0.6%	3.68 [1.13, 12.00]	2000
Frydman 2000	32	139	38	139	2.9%	0.80 [0.46, 1.37]	2000
Franco 2000	22	60	19	60	1.5%	1.25 [0.59, 2.64]	2000
Nardo 2000	18	75	4	35	0.8%	2.18 [0.80, 5.91]	2000
Hugues 2001	12	56	7	32	0.8%	0.97 [0.34, 2.78]	2001
Selman 2002	49	134	61	133	3.5%	0.68 [0.42, 1.11]	2002
Dickey 2002	18	58	45	119	2.0%	0.75 [0.39, 1.43]	2002
Gallego 2003a	14	50	12	50	1.1%	1.23 [0.50, 2.99]	2003
Dickey 2003	27	60	25	60	1.6%	1.14 [0.56, 2.35]	2003
Cheon 2004	56	131	54	123	3.4%	0.95 [0.58, 1.57]	2004
Mohamed 2006	21	129	23	128	2.0%	0.89 [0.46, 1.70]	2006
Antoine 2007	21	76	22	75	1.7%	0.92 [0.45, 1.86]	2007
Abate 2009	50	186	60	215	4.3%	0.95 [0.61, 1.47]	2009
Baker 2009	34	76	37	76	2.1%	0.85 [0.45, 1.61]	2009
Subtotal (95% CI)		**2073**		**2074**	**44.0%**	**1.05 [0.91, 1.20]**	
Total events	605		594				

Heterogeneity: Chi² = 20.12, df = 22 (P = 0.58); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)



- percentuale di gravidanze per donna trattata (per woman pregnancy rate - PWPR);
- percentuale di gravidanze al primo ciclo di trattamento (per first cycle pregnancy rate – PFCPR).

In 3 studi su 6 i farmaci erano somministrati alla stessa dose (rapporto dose FSH-HP : rFSH = 1) mentre nei rimanenti 3 il rapporto era 1,5 [12].

I risultati globali (non stratificati per dose di trattamento) hanno mostrato che per ciascuno dei 3 outcome considerati non vi erano differenze statisticamente significative tra la terapia ricombinante e l'FSH-HP [RR (Rischio Relativo)=1,17 con IC95%: 0,925–1,488 per la PCPR; RR=1,16 con IC95%: 0,95–1,40 per la PWPR; RR=1,14 con IC95%: 0,83–1,55 per la PFCPR] [12].

Analogamente, l'analisi stratificata secondo il dosaggio impiegato non ha riscontrato differenze statisticamente significative tra le terapie per nessun tipo di outcome, tranne che nel sottogruppo di donne trattate con pari dosaggio in cui si valutava la PCPR (RR=1,39 con IC95%: 1,004–1,936, per il gruppo trattato con rFSH) [12].

Per quanto riguarda invece per la sterilità maschile, è noto che l'impiego delle gonadotropine appare molto efficace in pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo e alcuni studi ne hanno dimostrato l'importante capacità di innalzare la concentrazione spermatica e il tasso di gravidanze negli oligozoospermici [32-39]. Da una recente revisione Cochrane, che ha incluso 5 trial randomizzati sull'argomento [40-44], è emerso che il trattamento con FSH permette di ottenere un tasso di gravidanze per coppia randomizzata significativamente maggiore rispetto al placebo o a nessuna terapia (OR=1,8; IC95% 1,03-3,17) e analoghi risultati positivi sono stati raggiunti nel follow-up fino a 3 mesi (OR=1,92; IC95% 1,15-3,20) e nei tassi di gravidanze ottenute spontaneamente (OR=3,99; IC95% 1,80-8,82) [46]. Non significativi sono invece apparsi sia i risultati del follow-up a più di 3 mesi che quelli inerenti i pazienti sottoposti a IUI, IVF o ICSI [45].

LE EVIDENZE DI SICUREZZA SUI COMPETITOR VERSUS FOSTIMON®

Per quanto riguarda le evidenze sulla sicurezza di Fostimon® rispetto all'hMG, riportiamo i risultati del già citato studio di Ismail e colleghi in cui, oltre all'efficacia, è stata valutata anche la sicurezza di questi trattamenti in donne sottoposte a IVF [10].

Gli outcome considerati sono stati tasso di abortività, gravidanze multiple e OHSS. Il tasso di abortività è risultato simile nei due gruppi (16% vs. 20% nelle donne trattate con FSH-HP e in quelle trattate con hMG - p>0,05), analogamente alla OHSS che è risultata del

FIGURA 4

FORREST PLOT DI CONFRONTO - FSH-HP VS rFSH: ANALISI PRIMARIE (OUTCOME: OHSS) [5]

Study or Subgroup	rFSH Events	rFSH Total	Urinary gonadotrophins Events	Urinary gonadotrophins Total	Weight	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI	Year
1.5.3 rFSH versus FSH-HP							
Bergh 1997	6	119	2	116	4.9%	2.73 [0.67, 11.16]	1996
Berger 1999	3	89	3	76	3.7%	0.85 [0.17, 4.34]	1999
Hoomans 1999	1	84	2	85	1.9%	0.52 [0.05, 5.02]	1999
Franco 2000	0	60	0	60		Not estimable	2000
Schats 2000	7	247	2	249	5.6%	3.12 [0.84, 11.65]	2000
Nardo 2000	3	75	2	35	2.6%	0.68 [0.10, 4.60]	2000
Frydman 2000	7	139	3	139	6.1%	2.29 [0.65, 8.06]	2000
Lenton 2000	7	83	6	85	7.6%	1.21 [0.39, 3.74]	2000
Hugues 2001	0	56	0	32		Not estimable	2001
Selman 2002	1	134	2	133	1.9%	0.51 [0.05, 4.92]	2002
Dickey 2002	0	58	6	119	3.2%	0.22 [0.04, 1.22]	2002
Dickey 2003	3	60	3	60	3.6%	1.00 [0.19, 5.13]	2003
Gallego 2003a	0	50	3	50	1.9%	0.13 [0.01, 1.28]	2003
Mohamed 2006	2	129	3	128	3.1%	0.66 [0.11, 3.87]	2006
Antoine 2007	1	76	0	75	0.6%	7.29 [0.14, 367.55]	2007
Baker 2009	0	76	0	76		Not estimable	2009
Subtotal (95% CI)		**1535**		**1518**	**46.8%**	**1.11 [0.70, 1.75]**	
Total events	41		37				

Heterogeneity: Chi² = 14.52, df = 12 (P = 0.27); I² = 17%
Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.65)

5,3% vs il 5,1% nei 2 gruppi, rispettivamente. L'incidenza di gravidanze multiple è stata tuttavia significativamente più alta nel gruppo FSH-HP rispetto al gruppo di donne trattate con hMG (32% vs. 10% - p<0,01).

Nel confronto con le rFSH, gli studi più recenti a cui è possibile far riferimento sono ancora una volta le metanalisi di Al Inany e colleghi [11], van Wely e colleghi [5] e di Matorras e colleghi [12].

Nello studio di Al-Inany et al. gli outcome di sicurezza considerati sono stati tasso di gravidanze multiple (multiple pregnancy rate, MPR), tasso di abortività e OHSS [11]. Come visto per l'efficacia, anche per gli outcome di sicurezza non si è giunti alla significatività statistica né per MPR (OR=1,10; IC95%: 0,42-2,89), né per tasso di abortività (OR=1,05; IC95%: 0,65-1,70), né per OHSS (OR=0,24; IC95%: 0,03-2,23).

I risultati delle analisi condotte da van Wely et al., analogamente, non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nei 16 trial selezionati [13-22, 24, 25, 46-49], in cui sono stati confrontati rFSH e FSH-HP in relazione alla OHSS (OR=1,11; IC95%: 0,70-1,75; I^2=17%) (Figura 4).

Considerando la comparazione tra le rFSH e tutte le gonadotropine urinarie, anche i riscontri per il tasso di gravidanze multiple per donna (OR=0,91; IC95%: 0,76-1,09; I^2=0%), per il tasso di gravidanze multiple per gravidanza clinica (OR=0,96; IC95%: 0,78-1,18 I^2=20%) e per i tassi di aborto spontaneo (OR=1,16; IC95%: 0,93-1,44; I^2=12%) sono apparsi privi di significatività statistica.

Anche il lavoro di Matorras et al. ha mostrato dei tassi di gravidanza multipla simili tra rFSH e FSH-HP sia nelle subanalisi con rapporto uFSH/rFSH pari a 1:1 e 1,5, così come nell'analisi combinata [RR=1,14; IC95%: 0,83-1,55]. Anche la frequenza della OHSS è stata simile nelle donne trattate con rFSH e FSH-HP e nelle subanalisi (di 1/470 vs 0/434 cicli, quando il rapporto era di 1:1, e di 2/388 vs 2/355 cicli quando il rapporto era 1:1,5).

È stato inoltre riportato un tasso di interruzione del trattamento (cancellation rate) pari a 2,05% (8/389) nel gruppo rFSH e a 2,54% (9/354) nelle donne trattate con FSH-HP. Le differenze mostrate non sono state tuttavia statisticamente significative.

In merito alla sicurezza, infine, un problema da valutare è quello della possibile trasmissione iatrogena delle malattie prioniche attraverso le iniezioni di ormoni, come le stesse gonadotropine. Dorsselaer et al. in un loro studio laboratoristico del 2011 [50] evidenziano, infatti, come, anche se le donatrici di urina sono donne in menopausa e sottoposte a screening per malattia neurologica, è impossibile escludere, su sola base anamnestica, l'incubazione (fino a dieci anni) della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Essi mostrano che proteine prioniche sono presenti nei preparati derivati da urine umane e ipotizzano che tra esse potrebbero teoricamente essere contenute proteine causa di patologie come la vCJD (da loro comunque non rilevate).

In due distinti documenti, la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) [51] e la Canadian Fertility and Andrology Society (CFAS) [52] rispondono a questa ipotesi affermando che:

Le gonadotropine di derivazione urinaria possono contenere proteine prioniche normali, ma attualmente, sembra non esserci alcuna conseguenza clinica di questa osservazione.

I prodotti di derivazione urinaria sono disponibili da oltre 50 anni e sono già stati utilizzati da milioni di donne e, fino ad oggi e al meglio delle conoscenze disponibili, tra esse non è mai stato segnalato alcun caso di malattia da prioni.

I prioni possono essere effettivamente trasmessi attraverso una iniezione intramuscolare. Gli attuali preparati sono tuttavia più spesso iniettati per via sottocutanea e a oggi non esistono evidenze di eventuali rischi di trasmissione di prioni a seguito di una iniezione sottocutanea.

CONCLUSIONI

La terapia gonadotropinica, basata su farmaci a base di ormoni ipofisari, è stata utilizzata efficacemente in uomini e donne per il trattamento del deficit gonadotropinico a varia eziologia, utilizzando regimi basati su derivati urinari o su ricombinanti. La prima generazione di gonadotropine prodotta è stata la menotropina (human Menopausal Gonadotropin, hMG), come Meropur® e Menogon®, in cui il contenuto di ormone follicolostimolante (FSH) è pari a quello di ormone luteinizzante (LH). Nel tempo sono state progressivamente introdotte sul mercato gonadotropine sempre più purificate del contenuto di LH: le più recenti sono rappresentate dall'FSH umano urinario altamente purificato (FSH-HP), come Fostimon®, e dall'FSH

ricombinante (rFSH), come Gonal F® e Puregon®. Le indicazioni dei prodotti di derivazione umana, così come di quelli ricombinanti, sono simili: nella donna possono essere utilizzati in caso di anovulazione (incluso donne con sindrome dell'ovaio policistico, PCOS) o di iperstimolazione controllata delle ovaie in donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita; nell'uomo comprendono unicamente l'induzione della spermatogenesi in pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo. La posologia varia a seconda del farmaco e della condizione clinica della paziente: per ottimizzarne l'efficacia e la sicurezza, le rFSH devono comunque essere somministrate a un dosaggio totale più basso e per un periodo di trattamento più breve rispetto a quello generalmente impiegato per l'FSH urinario.

Le evidenze più recenti relative agli aspetti di efficacia nel confronto tra FSH-HP (Fostimon) e i suoi principali competitor (l'hMG Menopur e gli rFSH Gonal F e Puregon) nella donna derivano dalla metanalisi di Al-Inany et al., dalla revisione Cochrane di van Wely et al. e dalla metanalisi di Matorras et al. Riguardo all'efficacia, per gli outcome principali di tutti e tre gli studi (tasso di nati vivi - LBR, tasso di gravidanze avanzate - OPR e rapporto OPR/LBR per donna nella metanalisi di Al-Inany et al.; nati vivi o gravidanze avanzate e gravidanze clinicamente accertate in quella di van Wely et al.; percentuale di gravidanze per ciclo di trattamento, per donna trattata e al primo ciclo di trattamento in quella di Matorras et al.) non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento. Unica eccezione, benché poco al di sopra del limite della significatività statistica, è stato il risultato di Matoras et al. in relazione alla percentuale di gravidanze per ciclo di trattamento nel sottogruppo di donne trattate con FSH-HP e rFSH allo stesso dosaggio, che è risultata del 39% superiore per il gruppo trattato con rFSH [Rischio Relativo (RR)=1,39 con Intervallo di Confidenza al 95% (IC95%): 1,004–1,936]. L'efficacia delle FSH per l'impiego nell'uomo è stata invece valutata nella revisione Cochrane di Attia et al.: ne è emerso che tale trattamento permette di ottenere un tasso di gravidanze per coppia randomizzata significativamente maggiore rispetto al placebo o a nessuna terapia (OR=1,8; IC95% 1,03-3,17), anche nel follow-up fino a 3 mesi (OR=1,92; IC95% 1,15-3,20) e nei tassi di gravidanze ottenute spontaneamente (OR=3,99; IC95% 1,80-8,82).

In relazione alla sicurezza, non si sono evidenziate differenze significative tra hMG, FSH-HP e rFSH nel tasso di gravidanze multiple, nella frequenza della sindrome da iperstimolazione ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS), nel tasso di interruzione del trattamento (cancellation rate) né nei tassi di aborto spontaneo.

Per quanto riguarda, infine, l'ipotesi di trasmissione dei prioni, la pratica clinica e le evidenze epidemiologiche, così come sottolineato anche da importanti società europee e americane esperte in materia, mostrano che a oggi non esistono dati a supporto del rischio di trasmissione di malattia da prioni a seguito di iniezioni sottocutanee di gonadotropine.

Bibliografia

(1) Olijve W, de Boer W, Mulders JW, van Wezenbeek PM. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). Mol Hum Reprod 1996;2(5):371-82.

(2) Burger HG, Baker HWG. Therapeutic considerations and results of gonadotropin treatment in male hypogonadotropic hypogonadism. Ann N Y Acad. Sci 1984;438:447-53.

(3) Buchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. Eur J Endocrinol 1998;139:298-303.

(4) Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol 2010;8:112.

(5) 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;(2):CD005354.

(6) Menopur®. Full prescribing information. Disponibile

online: http://www.ferringfertility.com/medications/menopur/menopurpi.pdf (Ultimo accesso: marzo 2012).

(7) European Medicines Agency (EMA). GONAL-f: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000071/WC500023748.pdf (Ultimo accesso: ottobre 2011).

(8) European Medicines Agency (EMA). Puregon® (MSD): riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000086/WC500045617.pdf (Ultimo accesso: ottobre 2011).

(9) Fostimon (IBSA), riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ultima revisione: luglio 2008.

(10) Ismail AF, Hesham AI, Salah Z, et al. A prospective comparative study on IVF outcomes with either purified FSH or human menopausal gonadotrophin in downregulated normogonadotrophic women. Gynecol Obstet Invest 2002;53(4):220-3.

(11) 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(2):94-101.

(12) Matorras R, Osuna C, Exposito A, Crisol L, Pijoan JI. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. Fertil Steril 2011;95(6):1937-42, 1942.e1-3.

(13) Bergh C, Howles CM, Borg K, et al. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. Human Reproduction 1997;12(10):2133–9.

(14) Frydman R, Howles CM, Truong F for the French Multicentre Trialists. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH-HP (Metrodin) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. Human Reproduction 2000;15(3):520–5.

(15) Nardo LG, Bellanca SA, Messina K, Nardo F. Efficacy of recombinant follicle stimulating hormone versus urinary follicle-stimulating hormone in in-vitro fertilization: A prospective, randomized, assessor-blind study. Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics 2000;12(2):53.

(16) Lenton E, Soltan A, Hewitt J, et al. Induction of ovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human FSH (follitropin alpha) versus highly purified urinary FSH (urofollitropin HP). Human Reproduction 2000;15 (5):1021–7.

(17) Franco JG Jr, Baruffi RL, Coelho J, Mauri AL, Petersen CG, Garbellini E. A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH versus highly purified urinary FSH. Gynecological Endocrinology 2000;14(1):5–10.

(18) Schats R, Sutter PD, Bassil S, Kremer JA, Tournaye H, Donnez J. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. On behalf of The Feronia and Apis study group. Human Reproduction 2000;15(8):1691–7.

(19) Hugues JN, Bry-Gauillard H, Bstandig B, Uzan M, Cedrin-Durnerin I. Comparison of recombinant and urinary follicle-stimulating hormone preparations in short-term gonadotropin releasing hormone agonist protocol for in vitro fertilization-embryo transfer. Journal of Assisted Reproductrion and Genetics 2001;18(4):191–6.

(20) Selman HA, De Santo M, Sterzik K, Coccia E, El-Danasouri I. Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. Fertility Sterility 2002;78(5):1061–7.

(21) Dickey RP, Thornton M, Nichols J, Marshall DC, Fein SH, Nardi RV, Bravelle IVF Study Group. Comparison of the efficacy and safety of a highly purified human follicle-stimulating hormone (Bravelle) and recombinant follitropin-beta for in vitro fertilization: a prospective, randomized study. Fertility Sterility 2002;77(6):1202–8.

(22) Dickey RP, Nichols JE, Steinkampf MP, et al. Highly purified human-derived follicle-stimulating hormone (Bravelle) has equivalent efficacy to follitropin-beta (Follistim) in infertile women undergoing in vitro fertilization. Reproductive Biology and Endocrinolology 2003;1:63.

(23) Cheon KW, Byun HK, Yang KM, Song IO, Choi KH, Yoo KJ. Efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in improving oocyte quality in assisted reproductive techniques. Journal of Reproductive Medicine 2004;49(9):733–8.

(24) Mohamed MA, Sbracia M, Pacchiarotti A, et al. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study. Fertility and Sterility 2006;85(5):1398–403.

(25) Baker VL, Fujimoto VY, Kettel LM, et al. Clinical efficacy of highly purified urinary FSH versus recombinant FSH in volunteers undergoing controller ovarian stimulation for in vitro fertilization: a randomized, multicenter, investigator-blind trial. Fertility and Sterility 2009;91:1005–11.

(26) Matorras R, Recio V, Corcostegui B, Rodrıguez-Escudero FJ. Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized study in intrauterine insemination with husbands' spermatozoa. Hum Reprod 2000;15:1231–4.

(27) Pares P, Bordas JR, Sak MJ, et al. Recombinant FSH versus urinary FSH in ovarian stimulation for intrauterine insemination with husband's sperm. Prospective and randomised study. [Spanish]. Rev Iberoam Fertil 2002;19:115–21.
(28) Demirol A, Gurgan T. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. Hum Reprod 2007;22:97–100.
(29) Isaza V, Requena A, Garcıa-Velasco JA, et al. Recombinant vs. urinary follicle-stimulating hormone in couples undergoing intrauterine insemination. A randomized study. J Reprod Med 2003;48:112–8.
(30) Gerli S, Casini ML, Unfer V, et al. Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: a prospective randomized analysis of cost-effectiveness. Reprod Biomed Online 2004;9:494–9.
(31) Gerli S, Casini ML, Unfer V, et al. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. Fertil Steril 2004;82:573–8.
(32) Matsumoto AM, Karpas AE, Bremner WJ. Chronic human chorionic gonadotropin administration in normal men: evidence that follicle stimulating hormone is necessary for the maintenance of quantitative normal spermatogenesis in men. J Clin Endocrinol Metabol 1986; 62:1184–1190.
(33) Acosta AA, Khalifa E, Oehninger S. Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction: Norfolk's total experience. Hum Reprod 1992; 7:1067–1072.
(34) Bartoov B, Eltes F, Lunenfeld E, et al. Sperm quality of subfertile males before and after treatment with human follicle-stimulating hormone. Fertil Steril 1994;61:727–734.
(35) Sigg C, Baclu M. Improvement of sperm concentration and bovine mucus penetration in idiopathic oligozoospermia by administration of pure FSH. Hum Reprod 1994; 9:47.
(36) Merino G, Carranza-Lira S, Martinez-Chequer JC. Sperm characteristics and hormonal profile before and after treatment with follicle-stimulating hormone in infertile patients. Arch Androl 1996; 37:197–200.
(37) Glander HJ, Kratzsch J. Effects of pure human follicle-stimulating hormone (pFSH) on sperm quality correlate with the hypophyseal response to gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Andrologia 1997; 29:23–28.
(38) Strehler E, Sterzik K, De Santo M, et al. The effect of follicle-stimulating hormone therapy on sperm quality: an ultrastructural mathematical evaluation. J Androl 1997; 18:439–447.
(39) Foresta C, Selice R, Garolla A, Ferlin A. Follicle-stimulating hormone treatment of male infertility. Curr Opin Urol 2008;18(6):602-7.
(40) Kamischke A, Behre HM, Bergmann M, Simoni M, Shafer T, Nieschlag E. Recombinant follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Hum Reprod 1998;13:596-603.
(41) Baccetti B, Piomboni P, Bruni E, et al. Effect of follicle-stimulating hormone on sperm quality and pregnancy rate. Asian J Androl 2004;6:133-137.
(42) Foresta C, Bettella A, Garolla A, Ambrosini G, Ferlin A. Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study. Fertil Steril 2005;84(3):654-61.
(43) Knuth UA, Honigl W, Bals-Pratsch M, Schleicher G, Nieschlag E. Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: a placebo-controlled, double blind trial. J Clin Endocrinol Metabolism 1987;65(6):1081-7.
(44) Matorras R, Perez C, Corcostegui B, et al. Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study. Hum Reprod 1997;12:24-8.
(45) Attia AM, Al-Inany HG, Farquhar C, Proctor M. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD005071.
(46) Berger E, Chabloz P, De Quay N, et al. An open, randomized, group-comparative bi-centre study comparing recombinant FSH Follitropinum beta 150 IU and highly purified urinary FSH 225 IU as a fixed dose regimen in IVF/ICSI treatment. Human Reproduction 1999; Vol. 14 suppl 1:61–62.
(47) Hoomans EH, Andersen AN, Loft A, Leerentveld RA, van Kamp AA, Zech H. A prospective, randomized clinical trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin-HP) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation. Human Reproduction 1999;14(10):2442–7.
(48) Gallego Pastor E, Fernandez-Shaw S, Mayoral M, et al. The treatment with recombinant FSH improvement the embryo quality in IVF cycles: A prospective randomiced study. Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproduccion Humana 2003;20(1):43–50.
(49) Antoine JM, De Mouzon J, Nicollet B, Salle B, Urbancsek J, Grudzinskas JG. Effectiveness and tolerability of hFSH compared to rFSH in ICSI: the European study. IBSA Satelite Symposium abstract, ESHRE, Lyon 2007.
(50) Van Dorsselaer A, Carapito C, Delalande F, et al. Detection of prion protein in urine-derived injectable fertility products by a targeted proteomic approach. PLoS One 2011;6(3):e17815.
(51) ESHRE Position Papers. ESHRE position statement

concerning prion detection in urinary gonadotropin formulations. Disponibile online: http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=x3wij345uapix2qhkiakmf55/PrionStatementESHRE__(2).pdf (Ultimo accesso: febbraio 2012).

(52) Canadian Fertility and Andrology Society (CAFS). Prion Position Statement. Disponibile online: http://www.cfas.ca/index.php?option=com_content&view=article&id=1103:prionsposition-statement&catid=1:latest-news&Itemid=50 (Ultimo accesso: febbraio 2012).

*

5. L'impatto sulla spesa farmaceutica dell'impiego di Fostimon nel trattamento dell'infertilità di coppia

Stefano Capri

INTRODUZIONE

Per il trattamento dell'infertilità femminile si ricorre all'impiego di gonadotropine. Come si è visto nei capitoli precedenti, le gonadotropine si dividono in due classi, quelle urinarie (rFSH) e quelle ricombinanti (rFSH). Il confronto fra queste due classi richiede vengano prese in considerazione sia le caratteristiche di efficacia sia quelle di costo. Per quanto riguarda l'efficacia (si veda qui il capitolo 4), i farmaci confrontati hanno mostrato efficacia sovrapponibile a quella di Fostimon [contiene urofollitropina, ormone dotato di sola attività follicolo-stimolante (FSH), altamente purificato a partire dalla gonadotropina post-menopausica umana (hMG)]. I farmaci confrontati con Fostimon sono i seguenti:

- Gonal F®, ormone follicolostimolante ricombinante umano (recombinant human Follicle Stimulating Hormone, r-hFSH), contenente follitropina alfa, prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (chinese hamster ovary – CHO) con la tecnologia del DNA ricombinante;
- Puregon®, anch'esso fa parte della categoria delle gonadotropine prodotte tramite tecnologia del DNA ricombinante;
- Meropur®, preparazione di gonadotropine FSH e LH in rapporto 1:1, estratte da urine di donne in post-menopausa e sottoposte a processo di purificazione: la stessa efficacia di Fostimon

GLI STUDI ECONOMICI DELLE GONADOTROPINE

Alcuni studi hanno confrontato trattamenti con rFSH e uFSH simulando l'intero percorso della IVF, dal momento della scelta delle gonadotropine, al trasferimento degli ovociti, ai successivi reimpianti, tenendo conto anche delle ospedalizzazioni per eventuale sindrome da iperstimolazione ovarica (Sykes D, Hout HG, van Loon J. The cost-effectiveness of IVF in the UK: a comparison of three gonadotrophin treatments. Human reproduction 2001;16,12:2557-2562; Daya S, Ledger W, Auray JP, et al. Cost-effectiveness modeling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK. Human reproduction 2001;16,12:2563-2569; SilverbergK, Daya S, Auray JP et al. Analysis of thr cost-effetiveness of recombinant versus urinaty follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program in the United States. Fertility and Sterility 2002;77,1:107-113; Hatoum et al, 2005; Baker et al. 2005). Nonostante tali valutazioni partano dal dato di efficacia, riconosciuto sovrapponibile per le due classi di farmaci, nelle elaborazioni dei vari modelli sono stati applicati i valori non statisticamente significativi ove siano risultati superiori per i rFSH. Inoltre, attribuendo differenti tassi di ospedalizzazione per la sindrome di iperstimolazione ovarica, presunti più elevati per uFSH, si ottengono dei risultati di superiorità in termini di costo-efficacia, ovviamente per i farmaci rFSH. La misura di efficacia utilizzata è il tasso di gravidanze ottenuto con la stimolazione. L'impostazione di tali studi non appare corretta in quanto, nonostante sia riconosciuto dai rispettivi autori, l'efficacia dei differenti farmaci è equivalente. L'unico studio applicato all'Italia (Gerli S, Casini ML, Unfer V, et al. Recombinant versus urinay follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost-effectiveness. Fertility and Sterility 2004; 83,3:573-578), utilizzando correttamente i dati di efficacia, ha concluso che il vantaggio economico in termini di costo per gravidanza indotta è da attribuirsi alle uFSH, in quanto meno costose.

Non si è pertanto presa in considerazione la fattibilità di un'analisi costo-efficacia, optando per una analisi di impatto sul budget e di minimizzazione dei costi.

Come illustrato qui nel Capitolo 4, le evidenze di efficacia sono le seguenti:

- Studio di confronto con Menogon®, prodotto equivalente a Meropur® (Ismail AF, Hesham AI, Salah Z, et al. A prospective comparative study on IVF outcomes with either purified FSH or human menopausal gonadotrophin in downregulated normogonadotrophic women. Gynecol Obstet Invest 2002;53(4):220-3.). La differenza nei tassi di gravidanza/ciclo terapia è apparsa non significativa (33,3 vs. 25,6% - p>0,05 nel gruppo trattato con Fostimon® e con Meropur®, rispettivamente).
- Altri lavori più recenti hanno valutato l'efficacia delle gonadotropine urinarie rispetto all'rFSH: metanalisi di Al-Inany et al [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(2):94-101.], di van Wely et al. [van Wely 2011] e di Matorras et al [Matorras R, Osuna C, Exposito A, Crisol L, Pijoan JI. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. Fertil Steril. 2011 May;95(6):1937-42, 1942.e1-3.]. Nelle metanalisi dirette (testa-a-testa), non sono stati riportati risultati statisticamente significativi per nessuno degli outcome principali né secondari presi in considerazione. In particolare il tasso di gravidanze cliniche nella metanalisi diretta è risultato del 16% superiore nel gruppo trattato con Fostimon®, benché, come già detto, non sia stata raggiunta nemmeno in questo caso la significatività statistica.
- La meta-analisi Cochrane di van Wely et al (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;(2):CD005354.] ha invece confrontato l'efficacia tra le rFSH e tutti i diversi tipi di gonadotropine urinarie disponibili (hMG, FSH-P e FSH-HP). Anche in questa analisi la percentuale di gravidanze clinicamente accertate (a qualunque settimana) è risultata non statisticamente significativa.

Si è pertanto proceduto ad una valutazione economica di Fostimon tenendo conto della parità di efficacia con tutte le altre gonadotropine. Poiché i costi indotti dai differenti trattamenti non differiscono tra loro (test diagnostici, visite mediche, procedure per la somministrazione dei farmaci, procedure per il trasferimento e la conservazione degli embrioni), si è ritenuto appropriato stimare il puro costo del trattamento e confrontarlo poi con il numero di gravidanze indotte in relazione al costo totale sostenibile.

BUDGET IMPACT ANALYSIS DI FOSTIMON

Per *budget impact analysis* (BIA) si intende la costruzione di un modello capace di stimare le implicazioni finanziarie dovute all'introduzione, con differenti gradi di utilizzo, di un farmaco (in genere di una tecnologia) in una particolare realtà geografica/amministrativa. La letteratura in questo campo è ormai consolidata (Mauskopf JA et al. Budget impact analysis: review of the state of the art. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research 2005;5,1:65-79; Mauskopf JA et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis:Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. Value in Health 2007;10,5: 336-347; Niezen MGH. Finding legitimacy for the role of budget impact in drug reimbursement decisions. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2009;25,1:49–55; Nuijten M and Rutten F. Combining a budgetary-impact analysis and a cost-effectiveness analysis using decision-analytic modelling techniques. Pharmacoeconomics 2002; 20 (12): 855-867; Nuijten M. et al. Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. Eur J Health Econ 2011;12:231–241;Patented Medicine Prices Review Board Guidelines for Conducting Pharmaceutical Budget Impact Analyses for Submission to Public Drug Plans in Canada. 2007; Trueman P et al. Developing Guidance for Budget Impact Analysis. Pharmacoeconomics 2001;19(6):609-621).

Gli elementi che caratterizzano una BIA sono:

- dimensioni e caratteristiche della popolazione interessata;
- mix attuale di trattamenti senza il nuovo farmaco;
- costi del mix attuale
- mix attuale di trattamenti comprensivo del nuovo farmaco;

- costi del mix attuale comprensivo del nuovo farmaco;
- scenario del nuovo mix;
- costi dello scenario/scenari nuovo/i;

Applicando i prezzi di cessione al SSN delle gonadotropine disponibili in Italia, si sono simulate le rispettive spese farmaceutiche per i prossimi tre anni, ipotizzando una crescita dell'utilizzo di Fostimon. In tal modo è stato possibile verificare il risparmio di spesa farmaceutica pubblica grazie al prezzo inferiore di Fostimon rispetto alle altre gonadotropine considerate.

Le ipotesi relative al guadagno di quote di mercato da parte di Fostimon vedono una decrescita delle rFSH e una crescita dell'altra maggiore uFSH (Meropur):

1. Fostimon passa dal 2,7% della spesa al 5% e al 12,7% rispettivamente nel 2012, 2013 e 2014;
2. Gonal F scende dal 52,1% al 47% e al 34% rispettivamente nel 2012, 2013 e 2014;
3. Puregon passa dal 20,3% al 19,6% e al 16,5% rispettivamente nel 2012, 2013 e 2014.
4. Meropur cresce dal 16,9% al 20,1% e al 26,3% rispettivamente nel 2012, 2013 e 2014.

L'ipotesi di crescita anche dell'altra gonadotropina uFSH presente nel mercato (Meropur) è stata introdotta per rendere più verosimili gli scenari: se infatti l'SSN aumentasse il ricorso a Fostimon, in quanto uFSH, equivalente di efficacia agli rFSH, ma con un prezzo inferiore, la medesima logica dovrebbe premiare anche Meropur, ancorché più costoso di Fostimon.

L'impatto sul budget della spesa farmaceutica pubblica è illustrato nelle seguenti tabelle.

Nel primo anno della simulazione (qui rappresentato dal 2012), con l'aumento del consumo di Fostimon si otterrebbe un risparmio di spesa farmaceutica pari a €1,6 milioni (il 2% della spesa totale della classe) (Tabella 1).

Nel secondo anno (2013), con il crescere

TABELLA 1

IMPATTO SUL BUDGET AL PRIMO ANNO						
SCENARIO con decrementi di FOSTIMON						
	2012					
	UI DA 75	+-%	%	VALORI	+-%	%
SPESA TOTALE	**4.147.882**	**3,5**	**100,0%**	**89.458.638**	**4,0**	**100,0%**
FOSTIMON	**233.099**	**- 4,0**	**5,6%**	**1.754.262**	**- 4,0**	**2,0%**
GONALF	1.831.671	1,0	44,2%	47.719.835	2,5	53,3%
PUREGON	749.598	2,2	18,1%	18.389.370	2,2	20,6%
MEROPUR	1.069.997	14,0	25,8%	14.744.125	14,0	16,5%
ALTRI (3)	263.517	5,0	6,4%	6.851.035	- 5,0	7,7%

SCENARIO con incrementi di FOSTIMON						
	2012					
	UI DA 75	+-%	%	VALORI	+-%	%
SPESA TOTALE	**4.147.852**	**3,5**	**100,0%**	**87.851.625**	**1,5**	**99,9%**
FOSTIMON	**315.239**	**29,8**	**7,6%**	**2.372.437**	**29,8**	**2,7%**
GONALF	1.760.361	- 2,9	42,4%	45.862.019	- 1,5	52,1%
PUREGON	729.352	- 0,6	17,6%	17.892.674	- 0,6	20,3%
MEROPUR	1.079.383	15,0	26,0%	14.873.459	15,0	16,9%
ALTRI (3)	263.517	- 5,0	6,4%	6.851.035	- 5,0	7,8%

DIFFERENZA DI SPESA	**-1.607.003**	**-2%**

del consumo di Fostimon il risparmio salirebbe a €7,1 milioni (l'8% dell'intera spesa per gonadotropine) (Tabella 2).

Infine, nel terzo anno (2014) si avrebbe un risparmio di €20,6 milioni, pari al 22% della spesa farmaceutica totale per gonadotropine (Tabella 3).

I risparmi sono sensibili, soprattutto a partire dal secondo anno, e poiché l'efficacia dei diversi farmaci presenti nel mercato è stata considerata equivalente, appare chiaramente il vantaggio che l'SSN otterrebbe da una modifica del comportamento prescrittivo.

MINIMIZZAZIONE DEI COSTI

In tale contesto, un semplice esercizio di minimizzazione dei costi evidenzia ulteriormente i vantaggi per il sistema sanitario. Date le stime di spesa per i tre anni e confrontando per ciascuna di esse il totale con la crescita di Fostimon e il totale in assenza di crescita, si associano le quantità di UI totali corrispondenti alla spesa. In base alla quantità standard di UI di gonadotropine necessaria per ottenere una gravidanza clinica [si è qui fatto riferimento al risultato di Baker at al (2009), ove su 76 pazienti si è avuto un tasso di gravidanze cliniche del 48,7% utilizzando un totale di 2.641 UI, il che equivale a 71,36 UI per gravidanza clinica ottenuta: 2641/(76X0,487)], si calcola il numero totale di gravidanze per ciascun anno. Si ottiene così il risparmio medio per gravidanza in ciascuno dei tre anni se Fostimon raggiungesse le quote di crescita previste negli scenari (Tabella 4). Il primo anno ciascuna gravidanza costerebbe (includendo solamente il costo del farmaco) €1.511 invece di €1.539 (risparmio di €28, l'1,8%); nel secondo anno €1.420, invece di €1.537 (risparmio di €117, il 7,6%); nel terzo anno €1204, invece di €1.536 (risparmio di €332, pari al 21,6%).

TABELLA 2

IMPATTO SUL BUDGET AL SECONDO ANNO						
SCENARIO con decrementi di FOSTIMON						
	2013					
	UI DA 75	+-%	%	VALORI	+-%	%
SPESA TOTALE	**4.290.921**	**3,4**	**100,0%**	**92.430.305**	**3,3**	**100,0%**
FOSTIMON	**226.106**	**- 3,0**	**5,3%**	**1.701.634**	**- 3,0**	**1,8%**
GONALF	1.849.988	1,0	43,1%	48.912.831	2,5	52,9%
PUREGON	766.089	2,2	17,9%	18.793.936	2,2	20,3%
MEROPUR	1.198.397	12,0	27,9%	16.513.420	12,0	17,9%
ALTRI (3)	250.341	5,0	5,8%	6.508.483	- 5,0	7,0%

SCENARIO con incrementi di FOSTIMON						
	2013					
	UI DA 75	+-%	%	VALORI	+-%	%
SPESA TOTALE	**4.289.327**	**3,4**	**100,0%**	**85.340.052**	**- 2,9**	**99,2%**
FOSTIMON	**570.693**	**81,0**	**13,3%**	**4.294.939**	**81,0**	**5,0%**
GONALF	1.528.226	- 13,2	35,6%	40.405.596	- 11,9	47,0%
PUREGON	687.984	- 5,7	16,0%	16.877.821	- 5,7	19,6%
MEROPUR	1.252.084	16,0	29,2%	17.253.213	16,0	20,1%
ALTRI (3)	250.341	- 5,0	5,8%	6.508.483	- 5,0	7,6%

DIFFERENZA DI SPESA	**-7.090.254**	**-8%**

TABELLA 3

IMPATTO SUL BUDGET AL TERZO ANNO						
SCENARIO con decrementi di FOSTIMON						
	2014					
	UI DA 75	+-%	%	VALORI	+-%	%
SPESA TOTALE	**4.436.792**	**3,4**	**100,0%**	**95.535.694**	**3,4**	**100,0%**
FOSTIMON	**221.583**	**- 2,0**	**5,0%**	**1.735.667**	**2,0**	**1,8%**
GONALF	1.877.738	1,5	42,3%	50.282.391	2,8	52,6%
PUREGON	781.411	2,0	17,6%	19.169.815	2,0	20,1%
MEROPUR	1.318.237	10,0	29,7%	18.164.762	10,0	19,0%
ALTRI (3)	237.824	- 5,0	5,4%	6.183.059	- 5,0	6,5%

SCENARIO con incrementi di FOSTIMON						
	2013					
	UI DA 75	+-%	%	VALORI	+-%	%
SPESA TOTALE	**4.435.539**	**3,4**	**100,0%**	**74.853.459**	**- 12,3**	**97,6%**
FOSTIMON	**1.242.302**	**117,7**	**28,0%**	**9.730.968**	**126,6**	**12,7%**
GONALF	974.414	- 36,2	22,0%	26.093.031	- 35,4	34,0%
PUREGON	516.060	- 25,0	11,6%	12.660.141	- 25,0	16,5%
MEROPUR	1.464.939	17,0	33,0%	20.186.259	17,0	26,3%
ALTRI (3)	237.824	- 5,0	5,4%	6.183.059	- 5,0	8,1%
DIFFERENZA DI SPESA				**-20.682.235**	**-22%**	

TABELLA 4

IMPATTO SUL COSTO/GRAVIDANZA NEI TRE ANNI					
	UI DA 75	UI per gravidanza *	Totale gravidanze	Costo per gravidanza	Risparmio per gravidanza
Anno 1	4.147.882	71,36	58.130,02	€ 1.539	
scenario incremento fostimon	4.147.852	71,36	58.129,60	€ 1.511	€ **28**
Anno 2	4.290.921	71,36	60.134,64	€ 1.537	
scenario incremento fostimon	4.289.327	71,36	60.112,30	€ 1.420	€ **117**
Anno 3	4.436.792	71,36	62.178,93	€ 1.536	
scenario incremento fostimon	4.435.539	71,36	62.161,36	€ 1.204	€ **332**

* UI per gravidanza = 2641/(76*0,487), Baker et al. 2009.

CONCLUSIONI

Sulla base delle evidenze scientifiche che mostrano la parità di efficacia dimostrata delle gonadotropine ricombinanti (rFSH) e di quelle di origine urinaria (uFSH), è stato stimato l'impatto sulla spesa farmaceutica pubblica dell'SSN derivante da un incremento dell'impiego di

Fostimon, con la conseguente riduzione di una quota delle gonadotropine ricombinanti. Poiché il prezzo di Fostimon è sensibilmente inferiore a quello delle gonadotropine ricombinanti, si ottiene un risparmio, per ciascuno dei tre anni qui simulati, che passa da €1,6 milioni nel primo anno a €20,56 milioni nel terzo, pari al 22% dell'intera spesa per i farmaci impiegati nella IVF. Per ciascuna gravidanza indotta si avrebbe così un risparmio di farmaci per €332.

Si tratta di un risparmio difficilmente ottenibile per altri trattamenti e altre classi di farmaci, un risparmio che permetterebbe una migliore allocazione delle risorse del SSN.

*

6. Aspetti organizzativi e gestionali dell'impiego di Fostimon nel trattamento dell'infertilità di coppia

Maria Lucia Specchia, Silvio Capizzi, Flavia Kheiraoui, Agostino Mancuso, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi

INTRODUZIONE

Si definisce infertile la coppia che entro un anno di rapporti sessuali regolari non protetti non sia stata in grado di ottenere una gravidanza. Si definisce sterile, invece, quella in cui uno o entrambi i componenti siano affetti da una condizione fisica permanente che non rende possibile la procreazione.

In Italia, circa il 30% delle coppie ha problemi di infertilità, dato che sostanzialmente concorda con quello degli altri Paesi industrializzati [1]. Pertanto, anche nel nostro Paese questa condizione rappresenta un importante problema sanitario che necessita di trattamenti efficaci e risposte assistenziali concrete.

Al fine di valutare l'impatto organizzativo e gestionale dell'utilizzo di Fostimon nel contesto di cura italiano, il presente capitolo affronta il tema del valore del farmaco attraverso una disamina degli aspetti relativi all'appropriatezza prescrittiva delle gonadotropine urinarie e ricombinanti nel trattamento dell'infertilità femminile e maschile, all'introduzione e implementazione dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le coppie infertili, all'adeguatezza dell'offerta rispetto alla domanda e all'equità di accesso alle prestazioni, al monitoraggio e alla valutazione degli outcome in relazione alle attività dei centri erogatori.

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA: LA NOTA 74

In ambito medico, il concetto di appropriatezza deve essere inteso come il grado di utilità di un intervento sanitario in relazione ai bisogni clinici dell'individuo, alle più aggiornate conoscenze scientifiche e alle possibilità tecnico-organizzative disponibili. Inoltre, viene in genere operata una distinzione tra l'appropriatezza clinica, riferita alle indicazioni ed alle modalità di effettuazione di specifici interventi/procedure, e l'appropriatezza organizzativa, riferita al livello di assistenza fornito (es. ricovero ordinario o DH, regime ambulatoriale etc.) in funzione del problema di salute affrontato [2].

Negli ultimi anni l'appropriatezza ha rappresentato il filo conduttore dei principali documenti di programmazione sanitaria in quanto elemento chiave per definire l'essenzialità ed il finanziamento dei servizi e delle prestazioni sanitarie. Essa è divenuta indispensabile al perseguimento dell'efficacia e dell'efficienza in sanità [3].

In relazione alla prescrizione farmaceutica si parla di appropriatezza prescrittiva, indicando con questo termine l'applicazione corretta delle migliori conoscenze possibili nell'atto di prescrivere una terapia farmacologica [4]. Ne sono un esempio concreto le note limitative prodotte dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che, esplicitando le condizioni e i criteri per i quali è giustificato l'impiego di un farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rappresentano uno strumento di controllo e monitoraggio della spesa farmaceutica e del comportamento prescrittivo del medico.

Esse, originariamente pensate come strumento di governo della spesa farmaceutica, sono progressivamente diventate un mezzo per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, in quanto ispirate ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia e fondate sui risultati, criticamente valutati, delle principali evidenze scientifiche presenti in letteratura [5].

A regolamentare l'uso e le indicazioni delle gonadotropine urinarie e ricombinanti nel trattamento dell'infertilità femminile e maschile è la Nota 74 che, in base alla *Determinazione del 27 aprile 2010 (GU 17 maggio 2010, n. 113)* e al successivo Comunicato di rettifica (GU 16 giugno 2010, n 138), stabilisce che la prescrizione

di questi farmaci a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

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

I farmaci attualmente in nota sono i seguenti:

- Urofollitropina
- Menotropina
- Lutropina alfa
- Follitropina beta
- Follitropina alfa/Lutropina alfa
- Follitropina alfa
- Coriogonadotropina alfa

Il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è pertanto consigliato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulatori. Tuttavia, l'indicazione all'uso delle gonadotropine si è notevolmente ampliate negli ultimi decenni in quanto, oltre a situazioni patologiche di infertilità, le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normoovulanti sottoposte a iperstimolazioni ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) [6].

La versione attuale della Nota 74 è in realtà il risultato di modifiche successive apportate al testo che hanno previsto la cancellazione delle precedenti limitazioni alla prescrizione di gonadotropine a carico del SSN. Infatti, nel precedente testo, per il trattamento della infertilità femminile era stato introdotto un limite per la rimborsabilità sia relativamente al dosaggio massimo per singola prescrizione che al dosaggio massimo complessivo di trattamento. Con l'attuale testo, invece, sia per il trattamento della infertilità femminile che per quella maschile, non sono stati stabiliti limiti di dosaggio [7].

Tuttavia, nella sezione "Particolari avvertenze", per evitare l'iperstimolazione ovarica la Nota suggerisce di non superare il dosaggio massimo complessivo di 12.600 UI/paziente, diviso in due o più cicli, e non superare comunque il dosaggio massimo di 6.300 UI/ciclo nella donna.

Nell'infertilità maschile si suggerisce di non superare il dosaggio massimo, per singola prescrizione, di 150 UI di FSH tre volte alla settimana per quattro mesi. Infatti, nell'uomo la somministrazione di gonadotropine può provocare ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anormalità delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi [6].

La nota 74 specifica anche che la prescrizione delle gonadotropine urinarie e ricombinanti nel trattamento della sterilità coniugale deve essere effettuata sulla base di diagnosi e Piano Terapeutico (PT) formulati da centri specialistici individuati dalle Regioni, allo scopo di assicurarne l'appropriatezza diagnostico-assistenziale.

I medici specialisti abilitati alla redazione dei PT devono svolgere la propria attività presso i centri specialistici delle Aziende Sanitarie Regionali o a Direzione Universitaria, degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e delle strutture accreditate con il Servizio Sanitario Regionale.

I PT, che devono essere redatti su carta intestata della Struttura specialistica, devono contenere i dati anagrafici relativi al paziente, la diagnosi, il farmaco prescritto, la posologia, la durata del trattamento, il timbro e la firma del medico che compila il PT. Quest'ultimo, inoltre, deve essere redatto in almeno tre copie, di cui una deve essere trattenuta dalla struttura presso cui opera il medico specialista, una deve pervenire al medico di medicina generale (MMG) che ha in carico l'assistito e una deve essere recapitata al Servizio Farmaceutico Territoriale dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di residenza dell'assistito [8].

La Legge 405/01, in un'ottica di risparmio delle risorse economiche destinate alla Sanità e nella salvaguardia e tutela dei diritti dei malati, ha definito la necessità di modificare il regime di dispensazione di farmaci ad alto costo contenuti nell'allegato 2 al D.M. 22.12.2000 [9]. Relativamente al regime di dispensazione delle gonadotropine, in ottemperanza alla Legge di cui sopra, le diverse Regioni italiane sono tenute ad individuarne i centri prescrittori e ad affidare il compito della loro dispensazione alle farmacie ospedaliere e ai servizi farmaceutici distrettuali.

Grazie a questa normativa, per le gonadotropine e farmaci stimolanti dell'ovulazione si continua ad osservare di anno in anno un netto calo della spesa (-21,2% nel 2010) e delle prescrizioni (-7,2% nel 2010), spiegabile con il sempre maggiore ricorso ai diversi canali distributivi di tale classe di farmaci ad alto costo (distribuzione diretta e per conto) [10].

L'INFERTILITÀ DI COPPIA: I PDTA, L'EQUITÀ DI ACCESSO ALLE PRESTAZIONI, IL REGISTRO NAZIONALE PMA

L'infertilità di coppia rappresenta nel nostro Paese un importante problema sanitario che necessita di risposte assistenziali concrete quali:

- l'implementazione di PDTA integrati e validati da linee guida condivise;
- l'equità d'accesso alle prestazioni;
- il monitoraggio, la valutazione degli outcome e il public reporting dei risultati, in un'ottica di trasparenza ed accountability [11].

L'introduzione ed implementazione di PDTA nella PMA rappresenta un importante strumento per il superamento delle numerose difficoltà che le coppie infertili si trovano a dover affrontare. Infatti, l'infertilità costituisce una condizione che coinvolge la sfera più intima della persona, per cui la fiducia nel medico e nella struttura che si fanno carico dell'assistenza rappresenta un elemento imprescindibile per ridurre il disagio e potenziare le possibilità di successo. Inoltre, la conoscenza delle procedure utilizzate, con relativi rischi e benefici, è fondamentale per quel processo di sviluppo dell'autonomia e della partecipazione consapevole della coppia (empowerment), su cui si fonda un rapporto medico-paziente trasparente ed etico.

Attraverso la realizzazione dei PDTA si definiscono dei "percorsi", con riferimento sia all'esperienza del cittadino/paziente che all'impatto organizzativo che questo strumento può avere nella realtà che lo utilizza. Inoltre, si definiscono gli aspetti "diagnostici", "terapeutici" e "assistenziali", affermando cioè la prospettiva della presa in carico attiva e totale della persona che ha un problema di salute, per la cui gestione, spesso, sono necessari interventi multi professionali e multidisciplinari rivolti in diversi ambiti come quello psico-fisico e sociale.

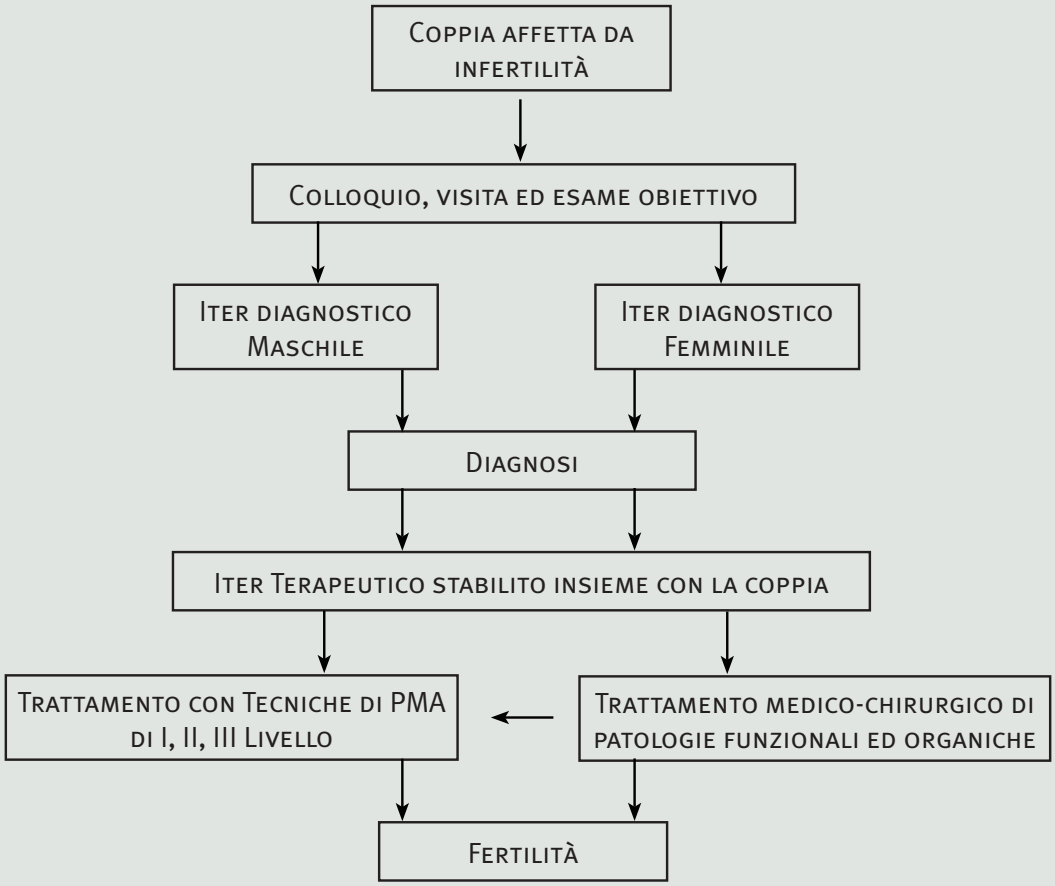
Peraltro, l'approccio per processi, insito nella strutturazione di un PDTA:

- permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento ed alle risorse disponibili,
- permette il "benchmarking" e la misura delle attività e degli esiti con indicatori specifici
- conduce al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

Pertanto, l'implementazione di PDTA

FIGURA 1

ITER DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELL'INFERTILITÀ



relativi alla PMA sia in ambito ospedaliero che territoriale permetterebbe la realizzazione di quei profili integrati di cura che costituiscono percorsi effettivamente orientati alla continuità, all'integrazione e alla completezza della presa in carico della coppia infertile.

Nel management di una coppia con problemi di fertilità, la fase diagnostica è la parte del percorso che richiede più tempo. Infatti, dopo attenta anamnesi ed esame obiettivo, l'iter diagnostico si snoda tra indagini cliniche e strumentali, esami di laboratorio ed eventuali ricoveri clinici (Figura 1 e Tabella 1) [12, 13].

Una volta effettuata la diagnosi e individuata la causa dell'infertilità, occorre avviare un piano terapeutico condiviso con la coppia. Questo può prevedere il trattamento medico-chirurgico di patologie funzionali ed organiche maschili e/o femminili oppure il trattamento con tecniche di PMA di I, II e III livello effettuate presso i Centri di PMA (Tabella 2).

Questi centri, accreditati dalle Regioni di appartenenza, sono iscritti al Registro Nazionale PMA, istituito con decreto del Ministro della Salute del 7 ottobre 2005 [14] presso l'Istituto Superiore di Sanità, in attuazione da quanto previsto dall'articolo 11 comma 1 della Legge 40/2004 [15], con lo scopo di "censire le strutture operanti sul territorio Nazionale e consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita adottate e dei risultati conseguiti" [16].

Inoltre, i centri sono classificati in strutture di I livello, che utilizzano tecniche meno sofisticate, e di II e III livello, che attuano procedure progressivamente più impegnative, complesse ed invasive, in base al tipo di infertilità da affrontare.

I centri attivi nell'anno 2009 risultavano

TABELLA 1

ITER DIAGNOSTICO DELL'INFERTILITÀ	
ITER DIAGNOSTICO MASCHILE	**ITER DIAGNOSTICO FEMMINILE**
Esami diagnostici di I° livello	
Spermiogramma con test di capacitazione E' uno dei test fondamentali per lo studio della coppia sterile in quanto fornisce le prime indicazioni sulla capacità fecondante degli spermatozoi e consente di indirizzare verso ulteriori accertamenti nell'identificazione della causa di sterilità.	**Tampone vaginale e cervicale** Permette di valutare la presenza di infezioni a livello genitale che possono avere una influenza negativa sulla fertilità.
Spermiocoltura e tampone uretrale Questo esame è indicato in caso di riscontro di segni indiretti di infezione evidenziati dallo spermiogramma. Consente di identificare il germe patogeno responsabile e quindi di attuare una terapia medica adeguata.	**Ecografia pelvica trans vaginale** Permette di evidenziare malformazioni uterine, fibromi, polipi endometriali, alterazioni ovariche (cisti di varia natura, micropolicistosi, ecc.).
	Dosaggi ormonali Si eseguono mediante prelievi di sangue in determinati giorni del ciclo mestruale e consentono di monitorare l'ovulazione o eventuali squilibri ormonali es. le iperprolattinemie, la sindrome dell'ovaio policistico, l'esaurimento ovarico precoce, ecc.
	Isterosalpingografia Indagine radiologica, che permette la valutazione della cavità uterina e della pervietà tu barica mediante l'utilizzo di un mezzo di contrasto radio-opaco che viene iniettato tramite apposito catetere attraverso il canale cervicale nell'utero e quindi nelle tube.
	Sonoisterosalpingografia Indagine ecografica transvaginale che permette la valutazione della cavità uterina e della pervietà tubarica mediante l'utilizzo di soluzione fisiologica iniettata tramite apposito catetere attraverso il canale cervicale.

TABELLA 1 (CONTINUA)

ITER DIAGNOSTICO DELL'INFERTILITÀ	
ITER DIAGNOSTICO MASCHILE	**ITER DIAGNOSTICO FEMMINILE**
Esami diagnostici di II° livello	
Dosaggio ormonale Si effettua tramite prelievo di sangue e permette di valutare i livelli ormonali che se alterati possono influire sulla produzione degli spermatozoi.	**Isteroscopia** Consente di effettuare una valutazione, mediante visualizzazione diretta con fibra ottica, del canale cervicale, della cavità uterina e degli osti tubarici per lo studio di malformazioni uterine, polipi endometriali, fibromi sottomucosi ecc
Ecografia scrotale e doppler dei vasi spermatici Consente una visualizzazione del parenchima testicolare nella valutazione della presenza di eventuali alterazioni strutturali dei testicoli e delle altre strutture della borsa scrotale (es. varicocele).	**Laparoscopia** Permette la visualizzazione diretta della pelvi mediante l'introduzione di un sistema ottico in cavità addominale. La laparoscopia trova indicazione nella sterilità inspiegata, nei casi di isterosalpingografia dubbia, nell'endometriosi, nella valutazione delle ovaie, negli esiti di malattia infiammatoria pelvica.
Ecografia trans rettale Consente la visualizzazione della prostata, vescicole seminali e dotti eiaculatori nei caso di sospetta di ostruzione delle vie seminali.	**Cariotipo** Questa indagine valuta la presenza di un normale corredo cromosomico del paziente (donna 46XX, uomo 46XY). Si esegue tramite prelievo di sangue.
Ricerca di microdelezioni del cromosoma Y In alcuni casi di grave sterilità maschile può essere necessario eseguire tale esame (prelievo di sangue) che consiste nel valutare l'eventuale assenza di alcuni punti del cromosoma Y (cromosoma maschile) quale causa genetica di sterilità.	**Ricerca mutazioni del gene della Fibrosi Cistica** Nella popolazione generale, un soggetto (donna o uomo) può essere portatore di una mutazione del gene della fibrosi cistica. Dall'unione di due portatori sani della stessa mutazione genetica del gene della fibrosi cistica può originare un feto affetto da Fibrosi Cistica. In un particolare gruppo di pazienti azoospermici (assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato) in cui si riscontri un'agenesia congenita dei vasi deferenti, il rischio della presenza di mutazioni del gene della Fibrosi Cistica è estremamente aumentato rispetto alla popolazione generale.
Cariotipo Questa indagine valuta la presenza di un normale corredo cromosomico del paziente (donna 46XX, uomo 46XY). Si esegue tramite prelievo di sangue.	
Ricerca mutazioni del gene della Fibrosi Cistica Nella popolazione generale, un soggetto (donna o uomo) può essere portatore di una mutazione del gene della fibrosi cistica. Dall'unione di due portatori sani della stessa mutazione genetica del gene della fibrosi cistica può originare un feto affetto da Fibrosi Cistica. In un particolare gruppo di pazienti azoospermici (assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato) in cui si riscontri un'agenesia congenita dei vasi deferenti, il rischio della presenza di mutazioni del gene della Fibrosi Cistica è estremamente aumentato rispetto alla popolazione generale.	

Tratto da: Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena. Centro di medicina della riproduzione. L'infertilità di coppia. Disponibile online al sito: http://www.policlinico.mo.it (Ultimo accesso: 02.11.2011)

essere 350, di cui 150 di I livello e 200 di II e III livello [16].

La Tabella 3 mostra la distribuzione, per Regione e area geografica di appartenenza, dei centri di PMA attivi sul territorio italiano nell'anno 2009, distinti per il livello di complessità delle tecniche applicate.

La distribuzione dei centri sul territorio nazionale si caratterizza per una maggiore concentrazione nelle aree del Sud e del Nord Ovest (rispettivamente il 30,6% e il 27,7% dei centri), ed una minore densità nel Nord-Est (18,9%) e nel Centro (22,9%). Nelle regioni del Nord-Ovest si concentra quasi il 40% dei centri di I livello attivi nel Paese, mentre nell'area del Sud svolge la propria attività il 36% dei centri di II e III livello.

Le Regioni con più centri di PMA sul territorio sono la Lombardia (dove si trovano il 18% dei centri

TABELLA 2

TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA) CLASSIFICATE PER LIVELLO DI COMPLESSITÀ	
TECNICHE DI I LIVELLO	
Inseminazione artificiale	Per inseminazione artificiale in genere si intende la inseminazione intrauterina, cioè una tecnica di PMA nella quale vi è l'introduzione del liquido seminale all'interno della cavità uterina (IUI). In questo tipo di inseminazione è necessaria una idonea preparazione del liquido seminale.
TECNICHE DI II - III LIVELLO	
Fecondazione in Vitro e Trasferimento dell'embrione (FIVET)	È una tecnica di PMA in cui i gameti (ovocita per la donna e spermatozoo per l'uomo) si incontrano all'esterno del corpo della donna e dopo la fecondazione e la produzione di uno o più embrioni questi vengono trasferiti nell'utero.
Microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI)	Questa metodica si utilizza insieme alla FIVET, ed anche in questo caso l'incontro dei gameti avviene all'esterno del corpo della donna. Consiste in una diversa modalità di fecondazione dell'oocita che avviene con l'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno del citoplasma per poi, dopo l'avvenuta fecondazione, procedere al trasferimento degli embrioni nell'utero.
Trasferimento intratubarico di gameti (GIFT)	È una metodica ormai di raro utilizzo. Prevede il prelievo degli oociti per via transvaginale ecoguidata o per via laparoscopica e il trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili per via laparoscopica o transvaginale (ecoguidata o isteroscopica). La tecnica è stata utilizzata per le stesse indicazioni previste per le tecniche di I livello (e richiede la normalità morfo-funzionale di almeno una tuba). Viene consigliata alle coppie che esprimono il desiderio di evitare una fecondazione extracorporea.
Trasferimento intratubarico di zigoti od embrioni (ZIFT - TET)	È una metodica ormai quasi inutilizzata. Prevede il prelievo degli ovociti per via transvaginale ecoguidata; la fecondazione in vitro degli oociti; il trasferimento intratubarico degli zigoti o degli embrioni per via laparoscopica o transvaginale (ecoguidata o isteroscopica).

Tratto da: Istituto Superiore di Sanità. Registro Procreazione Medicalmente Assistita. Infertilità e tecniche di PMA. Disponibile online al sito: http://www.iss.it (Ultimo accesso 04.11.2011)

attivi nel Paese ed in particolare, il 25,3% dei centri di primo livello), il Lazio (15,4%), la Campania (11,7%), il Veneto (10,3%) e la Sicilia (10,0%).

La Tabella 4 mostra la distribuzione territoriale dei centri per Regione e tipo di servizio offerto.

I centri che svolgono un servizio di tipo pubblico sono 130 (37,1% del totale), quelli che offrono un servizio di tipo privato convenzionato con il SSN sono 27 (7,7% del totale), quelli privati sono 193 (55,2% del totale).

Nel Nord-Ovest e nel Nord-Est la percentuale dei centri privati sul totale di quelli accreditati è del 41,2% e del 40,9% rispettivamente, nel Centro del 67,5% e nel Sud e Isole del 67,3%. Confrontando le differenze tra le singole Regioni appare ancora più evidente la preponderanza delle strutture private nel Centro-Sud; infatti, sono di tipo privato l'87,5% in Calabria, l'80% in Sicilia, il 79,6% nel Lazio e il 70,7% in Campania [11].

Interessante è evidenziare la presenza di un consistente fenomeno di migrazione interregionale. Infatti, nel 2009, le coppie di pazienti che per eseguire un trattamento di I livello si sono recate in Regioni differenti da quella di residenza sono state 2.335, che corrispondono all'11,5% del totale. Le Regioni che hanno attratto più pazienti sono state l'Emilia Romagna e la Toscana, con rispettivamente il 18,7% e il 17,9% dei pazienti trattati provenienti da fuori Regione.

Relativamente alle coppie che hanno richiesto un'assistenza da parte di centri di II livello, si è verificata una migrazione interregionale nel 23,4% dei casi; le Regioni che hanno attratto più pazienti sono state la Lombardia, la Toscana, l'Emilia Romagna e il Lazio.

In realtà, dall'analisi dei flussi, è stato osservato che la migrazione appare influenzata non tanto dal numero dei centri presenti nella propria

TABELLA 3

DISTRIBUZIONE DEI CENTRI DI PMA ATTIVI NEL 2009 PER REGIONE, AREA GEOGRAFICA E LIVELLO DI ATTIVITÀ

Regioni ed aree geografiche	Livello dei centri					
	I Livello		II e III Livello		Totale	
	N. Centri	%	N. Centri	%	N. Centri	%
Piemonte	17	11,3	10	5,0	27	7,7
Valle d'Aosta	0	0.0	1	0,5	1	0,3
Lombardia	38	25,3	25	12,5	63	18,0
Liguria	4	2.7	2	1,0	6	1,7
Nord Ovest	**59**	**39,3**	**38**	**19,0**	**97**	**27,7**
P.A. Bolzano	2	1,3	3	1,5	5	1,4
P.A. Trento	0	0,0	2	1,0	2	0,6
Veneto	12	8,0	24	12,0	36	10,3
Friuli Venezia Giulia	4	2,7	3	1,5	7	2,0
Emilia Romagna	5	3,3	11	5,5	16	4,6
Nord Est	**23**	**15,3**	**43**	**21,5**	**66**	**18,9**
Toscana	8	5,3	13	6,5	21	6,0
Umbria	0	0,0	2	1,0	2	0,6
Marche	0	0,0	3	1,5	3	0,9
Lazio	25	16,7	29	14,5	54	15,4
Centro	**33**	**22,0**	**47**	**23,5**	**80**	**22,9**
Abruzzo	0	0,0	4	2,0	4	1,1
Molise	0	0,0	1	0,5	1	0,3
Campania	15	10,0	26	13,0	41	11,7
Puglia	2	1,3	10	5,0	12	3,4
Basilicata	1	0,7	1	0,5	2	0,6
Calabria	4	2,7	4	2,0	8	2,3
Sicilia	13	8,7	22	11,0	35	10,0
Sardegna	0	0,0	4	2,0	4	1,1
Sud e Isole	**35**	**23,3**	**72**	**36,0**	**107**	**30,6**
Totale	**150**	**100,0**	**200**	**100,0**	**350**	**100,0**

Tratto da: Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (Legge 19 febbraio 2004, n. 40, articolo 15) - anno 2011 – Disponibile online al sito: http://www.salute.gov.it (Ultimo accesso 25.10.2011).

regione quanto dal livello di attività degli stessi. In definitiva, i pazienti che scelgono di rivolgersi ad un centro situato fuori dalla propria Regione prediligono centri in cui la mole di attività annuale è maggiore. Inoltre, il dato sul fenomeno della migrazione interregionale costituisce sicuramente un elemento utile a valutare la qualità dell'offerta in relazione alla diversa accessibilità ai servizi pubblici, alla diversa rimborsabilità che esiste nelle Regioni, ai limiti posti all'applicazione delle tecniche (es. correlati all'età della donna o al numero dei cicli offerti a carico del SSN) presenti solo in alcune Regioni [11].

Per indagare gli aspetti connessi alle diverse

TABELLA 4

DISTRIBUZIONE DEI CENTRI DI PMA ATTIVI NEL 2009 PER REGIONE E TIPO DI SERVIZIO OFFERTO

Regioni ed aree geografiche	Tipo di servizio							
	Pubblici		Privati convenzionati		Privati		Totale	
	N. Centri	%	N. Centri	%	N. Centri	%	N. Centri	%
Piemonte	15	55,6	2	7,4	10	37,0	27	7,7
Valle d'Aosta	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Lombardia	27	42,9	8	12,7	28	44,4	63	18,0
Liguria	4	66,7	0	0,0	2	33,3	6	1,7
Nord Ovest	**47**	**48,5**	**10**	**10,3**	**40**	**41,2**	**97**	**27,7**
P.A. Bolzano	4	80,0	0	0,0	1	20,0	5	1,4
P.A. Trento	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2	0,6
Veneto	16	44,4	2	5,6	18	50,0	36	10,3
Friuli Venezia Giulia	5	71,4	1	14,3	1	14,3	7	2,0
Emilia Romagna	10	62,5	0	0,0	6	37,5	16	4,6
Nord Est	**36**	**54,5**	**3**	**4,5**	**27**	**40,9**	**66**	**18,9**
Toscana	7	33,3	5	23,8	9	42,9	21	6,0
Umbria	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2	0,6
Marche	2	66,7	0	0,0	1	33,3	3	0,9
Lazio	7	13,0	4	7,4	43	79,6	54	15,4
Centro	17	21,3	9	11,3	54	67,5	80	22,9
Abruzzo	2	50,0	0	0,0	2	50,0	4	1,1
Molise	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Campania	12	29,3	0	0,0	29	70,7	41	11,7
Puglia	2	16,7	4	33,3	6	50	12	3,4
Basilicata	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2	0,6
Calabria	1	12,5	0	0,0	7	87,5	8	2,3
Sicilia	7	20,0	0	0,0	28	80	35	10,0
Sardegna	3	75,0	1	25,0	0	4,0	4	1,1
Sud e Isole	**30**	**28,0**	**5**	**4,7**	**72**	**67,3**	**107**	**30,6**
Totale	**130**	**37,1**	**27**	**7,7**	**193**	**55,2**	**350**	**100,0**

Tratto da: Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (Legge 19 febbraio 2004, n. 40, articolo 15) - anno 2011 – Disponibile online al sito: http://www.salute.gov.it (Ultimo accesso 25.10.2011)

modalità di erogazione delle prestazioni sul territorio nazionale, il Ministero della Salute ha di recente condotto una rilevazione presso le Regioni e le Province autonome che ha evidenziato l'esistenza di differenze in relazione a:

- limiti di età per usufruire delle prestazioni (da 40 anni a nessun limite);
- numero di prestazioni erogabili (da 3 cicli ad un numero non definito);
- attesa media (da 7 giorni a 24 mesi);

- possibilità di usufruire delle prestazioni presso centri privati accreditati (alcune Regioni hanno stipulato convenzioni con centri privati mentre altre no);
- costi a carico dell'utenza (es. pagamento del ticket per le prestazioni ambulatoriali);
- modalità di erogazione delle prestazioni (regime ambulatoriale, day surgery, ricovero ordinario).

Sulla base di quanto emerso, le Regioni dovrebbero valutare l'opportunità di rendere uniformi le modalità di erogazione delle diverse procedure al fine di evitare disparità di trattamento, limitare le possibili migrazioni interregionali e rendere omogenei i costi a carico del SSN [11].

Al fine di garantire un'efficiente organizzazione e gestione dei PDTA e migliorare nel contempo gli outcome assistenziali, un efficace modello organizzativo potrebbe essere rappresentato dal *networking* dei centri per l'infertilità e dei servizi da essi erogati, come ad esempio, nel modello "Hub and Spoke" (H&S). Tale modello si basa su modalità di produzione e distribuzione dell'assistenza secondo il principio delle reti integrate, principio incentrato su un sistema dinamico di relazioni fra i diversi centri che trattano i pazienti in momenti diversi del loro PDTA, secondo un diverso livello di complessità assistenziale [17].

Il modello H&S prevede la concentrazione della casistica più complessa, o che richiede più complessi sistemi produttivi, in un numero limitato di centri, i centri Hub, che trattano volumi e tipologie di attività tali da garantire la miglior qualità dell'assistenza erogata e il miglior utilizzo delle risorse organizzative disponibili. L'attività di tali centri è fortemente integrata attraverso connessioni funzionali con quella dei centri periferici, i centri Spoke, che assicurano l'assistenza per la casistica residua [18].

Il modello presenta quali suoi punti di forza la definizione precisa e, in quanto tale, monitorizzabile e verificabile delle prestazioni offerte ai diversi livelli e garantisce elevati e omogenei standard qualitativi di cura, consentendo nel contempo un'ottimizzazione delle risorse.

Esso consente inoltre di rispondere alle opposte esigenze, da un lato, di distribuzione diffusa dei servizi, che ne garantisca la dislocazione il più vicino possibile agli utenti, dall'altro, di presenza di centri altamente qualificati, in cui concentrare competenze specialistiche di elevata professionalità [17].

Un altro aspetto fondamentale per garantire un'adeguata offerta assistenziale alle coppie che intraprendono un percorso di PMA è rappresentato dal monitoraggio dell'attività dei centri erogatori, dalla valutazione degli outcome e dal public reporting dei risultati.

Da questo punto di vista l'attività del Registro Nazionale PMA costituisce un'importante risorsa in quanto opera una funzione di raccolta e valutazione di dati che permettono di:

a. censire i centri presenti sul territorio nazionale;
b. favorire l'ottenimento di una base di uniformità dei requisiti tecnico-organizzativi dei centri in base ai quali le Regioni hanno autorizzato i centri stessi ad operare;
c. raccogliere, in maniera centralizzata, i dati sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche per consentire il confronto tra i centri;
d. consentire a tutti i cittadini scelte consapevoli riguardo ai trattamenti offerti e ai centri autorizzati;
e. eseguire studi e valutazioni scientifiche;
f. censire gli embrioni prodotti e crioconservati esistenti.

Inoltre, il Registro è collegato al Registro Europeo delle tecniche di riproduzione assistita (European IVF Monitoring Consortium – EIM), che raccoglie i dati dei Registri di altri 30 Paesi europei. Tramite l'EIM stesso, successivamente, i dati del Registro Italiano affluiscono al Registro Mondiale ICMART (International Committee Monitoring Assisted Reproduction Technologies) [11].

L'EVOLUZIONE DELLE PREPARAZIONI A BASE DI GONADOTROPINE. FOSTIMON: IL PROCESSO DI PURIFICAZIONE, LA FORMULAZIONE E LA MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Nel corso degli anni, i protocolli per la stimolazione ovarica sono stati modificati di pari passo con le evoluzioni farmacologiche. Per circa 20 anni, l'HMG (Human Menopausal Gonadotropins), una mistura di LH, FSH e proteine urinarie, altamente impura e somministrabile solo per via intra-muscolare, ha costituito l'unica sostanza utilizzabile nell'induzione dell'ovulazione. Successivamente, con l'immissione sul mercato dell'FSH urinario (u-hFSH) e con le sue progressive purificazioni (u-hFSH HP), questo è diventato il farmaco più largamente utilizzato nei cicli di stimolazione ovarica [19].

Fostimon contiene urofollitropina umana altamente purificata (u-hFSH HP) a partire dalla hMG estratta dall'urina di donne in menopausa [20].

Il processo di purificazione di Fostimon si compone di 7 fasi:

1. Estrazione in etanolo
2. Solubilizzazione /ripartizione differenziale della fase proteica
3. Cromatografia a scambio ionico
4. Cromatografia per affinità
5. Cromatrografia con anticorpi Anti-hCG
6. Precipitazione selettiva
7. Nanofiltrazione

La fase di nanofiltrazione rappresenta il punto di riferimento per la sicurezza biologica di questo prodotto. Essa, infatti, si è dimostrata in grado di eliminare tutti i virus, anche i piccoli non capsulati e rappresenta, inoltre, un'efficace procedura per rimuovere i prioni [21].

Nel complesso, con questo processo di alta purificazione sono stati ottenuti:

- un notevole aumento nel grado di attività specifica;
- un chiaro aumento del grado della purezza;
- un aumento significativo della costanza da lotto a lotto;
- un aumento della tollerabilità locale e sistemica;
- un notevole aumento della sicurezza relativamente al rischio di infezione [19].

Tuttavia, come indicato in scheda tecnica, 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 [20].

A metà degli anni '90, è stato poi prodotto e successivamente immesso in commercio l'FSH umano ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante. Alla complessità dei processi di produzione ed al relativo costo, decisamente superiore per i prodotti ricombinanti, fanno certamente da contraltare alcuni aspetti quali la purezza della formulazione e la costanza da lotto a lotto. Inoltre la tecnologia ricombinante garantisce la disponibilità di farmaco in quantità indipendente dalla raccolta di urine [19].

Tuttavia, nonostante i prodotti ricombinanti siano disponibili sul mercato da diversi anni, non esiste ancora un consenso unanime nel considerarli di prima scelta nei cicli di stimolazione ovarica. Ciò a causa dei seguenti motivi:

- in letteratura sono presenti numerosi studi primari e secondari che hanno comparato l'efficacia dei prodotti ricombinanti rispetto a quelli di derivazione urinaria, ma non sono emerse differenze statisticamente significative nell'efficacia delle due tipologie di prodotto.
- Per i prodotti di estrazione urinaria, dopo quasi 40 anni di commercializzazione, non sono stati osservati casi di trasmissione di malattie e possono essere pertanto considerati sicuri.
- I prodotti ricombinanti sono caratterizzati da costi molto elevati. In letteratura sono presenti numerose valutazioni economiche di costo-efficacia dei prodotti ricombinanti rispetto a quelli di derivazione urinaria, ma i risultati non sono univoci.

Nella pratica clinica dei Centri di PMA, laddove non esistono indicazioni regionali vincolanti, la scelta del tipo di gonadotropine da utilizzare nelle pazienti a risposta normale è generalmente frutto delle convinzioni scientifiche e dell'esperienza degli operatori, nonché delle preferenze delle pazienti.

Inoltre, in considerazione degli alti costi, l'adozione delle gonadotropine ricombinanti come farmaci di prima scelta nei protocolli di stimolazione ovarica dovrebbe essere subordinata alla dimostrazione di una loro superiorità, in termini di efficacia e sicurezza, rispetto gonadotropine urinarie altamente purificate; superiorità in realtà non dimostrabile sulla base delle evidenze presenti in letteratura.

Fostimon è commercializzato in forma di polvere e solvente per soluzione iniettabile ed ha una composizione quantitativa di 75 UI di ormone follicolo stimolante (FSH) urinario umano altamente purificato.

La soluzione iniettabile deve essere preparata estemporaneamente sciogliendo il liofilizzato mediante il solvente annesso alla confezione. Occorre iniettare il solvente nel flacone attraverso il tappo in gomma e far dissolvere completamente la polvere evitando la formazione di schiuma. La soluzione così ottenuta va aspirata nella siringa ed iniettata per via intramuscolare o sottocutanea. Per evitare iniezioni di grossi volumi, si possono solubilizzare fino a 5 fiale di prodotto in 1 ml di solvente. Le iniezioni non devono essere effettuate necessariamente da personale sanitario e/o in un ambiente sanitario, ma possono essere effettuate anche dal paziente stesso al proprio domicilio [20].

La possibilità di ricorrere all'autosomministrazione rappresenta un indubbio vantaggio per le pazienti e certamente può aumentare la compliance al trattamento.

Inoltre, come diversi studi hanno dimostrato, anche la semplificazione della procedura attraverso l'utilizzo di un dispositivo a penna

potrebbe contribuire a rendere più accettabile ed emotivamente meno stressante il trattamento [22-25]. Un dispositivo di iniezione a penna, sul modello di quello utilizzato dai pazienti diabetici per l'insulina, è stato recentemente introdotto per la somministrazione di r-FSH per le donne sottoposte a stimolazione ovarica. Questo dispositivo sembra rendere più facile e meno dolorosa l'auto-somministrazione del farmaco. Inoltre, grazie alla sua alta precisione, il dispositivo consentirebbe anche l'ottimizzazione del dosaggio. Per la paziente è sufficiente inserire la cartuccia multidose nella penna, allegare un micro-ago sottile, selezionare la dose prescritta e procedere alla somministrazione inserendo l'ago per via sottocutanea e spingendo il pulsante di iniezione [26].

Sarebbe pertanto auspicabile, anche per Fostimon, l'adozione di un dispositivo di questo tipo che sembra rendere più facile e meno dolorosa l'autosomministrazione del farmaco.

Infatti, nonostante l'ampio consenso riguardo la centralità del paziente e il ruolo fondamentale del suo coinvolgimento nella gestione della malattia, le attività di monitoraggio e miglioramento continuo dell'assistenza sono in genere basate prevalentemente sulla valutazione di parametri clinici. Sarebbe opportuno, invece, promuovere anche l'empowerment dei pazienti e la loro capacità di farsi carico in prima persona del piano terapeutico, che rappresentano requisiti fondamentali per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici stabiliti e per un'assistenza di qualità [27].

CONCLUSIONI

L'infertilità di coppia rappresenta nel nostro Paese un importante problema sanitario che necessita di risposte assistenziali e organizzative concrete quali l'introduzione ed l'implementazione di PDTA, l'equità d'accesso alle prestazioni, il monitoraggio, la valutazione degli outcome e il public reporting dei risultati.

L'adozione di PDTA sulla PMA sia in ambito ospedaliero che territoriale permetterebbe la realizzazione di quei profili integrati di cura che costituiscono percorsi effettivamente orientati alla continuità, all'integrazione e alla completezza della presa in carico della coppia infertile.

L'eterogeneità della distribuzione dei centri di PMA sul territorio nazionale determina un consistente fenomeno di migrazione interregionale, influenzato non tanto dal numero dei centri presenti nelle diverse regioni quanto dal livello e dalla tipologia di attività degli stessi. Il dato sul fenomeno della migrazione interregionale costituisce sicuramente un elemento utile a valutare la qualità dell'offerta in relazione alla diversa accessibilità ai servizi pubblici, alla diversa rimborsabilità e ai limiti posti all'applicazione delle tecniche presenti in alcune Regioni.

Sulla base di quanto emerso, occorrerebbe valutare l'opportunità di rendere uniformi le modalità di erogazione delle diverse procedure al fine di evitare disparità di trattamento, limitare le possibili migrazioni interregionali e rendere omogenei i costi a carico del SSN.

Inoltre, il Registro Nazionale PMA costituisce un'importante risorsa in quanto attraverso la raccolta e valutazione di dati consente un adeguato monitoraggio dell'attività dei centri erogatori, la valutazione degli outcome e il public reporting dei risultati.

Nel corso degli anni, i protocolli per la stimolazione ovarica sono stati modificati di pari passo con le evoluzioni farmacologiche. Tuttavia, nonostante l'FSH ricombinante sia disponibile sul mercato da diversi anni, non esiste ancora un consenso unanime nel considerarlo di prima scelta nei cicli di stimolazione ovarica, preferendolo all'FSH urinario altamente purificato. Infatti, in considerazione degli alti costi, l'adozione delle gonadotropine ricombinanti come farmaci di prima scelta dovrebbe essere subordinata alla dimostrazione di una superiorità in termini di efficacia e sicurezza rispetto ai prodotti urinari altamente purificati; superiorità attualmente non dimostrabile sulla base delle evidenze scientifiche disponibili.

Bibliografia

(1) Ministero della Salute. Salute delle donne. Infertilità e sterilità. Disponibile online al sito: http://www.salute.gov.it (Ultimo accesso: 20.10.2011).
(2) Ricciardi W, La Torre G. Health Technology Assessment. Principi, dimensioni e strumenti. Torino: Edizioni Seed; 2010.
(3) Brook RH. Appropriateness: the next frontier. BMJ 1994; 308:218-9.
(4) Progetto Mattoni SSN. I 15 Mattoni SSN. Mattone 07

- Misura dell'Appropriatezza. Disponibile online al sito: http://www.nsis.salute.gov.it (Ultimo accesso: 02.11.2011).
(5) Agenzia Italiana del Farmaco. Note AIFA. Disponibile online al sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it (Ultimo accesso: 27.09.2011).
(6) Agenzia Italiana del Farmaco. Note AIFA. Nota 74. Disponibile online al sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it (Ultimo accesso: 27.09.2011).
(7) Aggiornamento note CUF. Gazzetta Ufficiale 04.11.2004. Disponibile online al sito: www.gazzettaufficiale.biz. (Ultimo accesso: 29.09.2011).
(8) Agenzia Italiana del Farmaco. Il Piano Terapeutico. Disponibile online al sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it (Ultimo accesso: 27.09.2011).
(9) D.M. 22 dicembre 2000 supplemento ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2001: Allegato 2: elenco di farmaci per i quali è prevista la D.V. Disponibile online al sito: http://www.simel.it (Ultimo accesso: 27.09.2011).
(10) Rapporto OsMED 2010: gli italiani e i farmaci. Disponibile online al sito: http://www.iss.it (Ultimo accesso: 28.09.2011).
(11) Relazione del Ministro della salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (Legge 19 febbraio 2004, n. 40, articolo 15) - anno 2006 – Disponibile online al sito: http://www.salute.gov.it (Ultimo accesso: 02.11.2011).
(12) Istituto Superiore di Sanità. I centri di procreazione medicalmente assistita in Italia. Disponibile online al sito: http://www.iss.it (Ultimo accesso 25.10.2011).
(13) Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena. Centro di medicina della riproduzione. L'infertilità di coppia. Disponibile online al sito: http://www.policlinico.mo.it (Ultimo accesso: 02.11.2011).
(14) Ministero della Salute. Decreto 7 ottobre 2005. Istituzione del registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime. Disponibile online al sito: www.salute.gov.it (Ultimo accesso: 06.12.2011).
(15) Legge 19 febbraio 2004, n. 40. Norme in materia di procreazione medicalmente assistita. G.U. n.45 del 24 febbraio 2004. Disponibile online al sito: www.salute.gov.it (Ultimo accesso: 06.12.2011).
(16) Istituto Superiore di Sanità. Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita. Disponibile online al sito: http://www.iss.it (Ultimo accesso 08.11.2011).
(17) Maria Lucia Specchia, Silvio Capizzi, Flavia Kheiraoui, Maria Assunta Veneziano, Chiara de Waure, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi. Utilizzo di Advate nel trattamento dell'emofilia A: impatti organizzativo-gestionali ed economici e qualità di vita. In Advate per il trattamento e la profilassi dell'Emofilia A: una valutazione di HTA. Italian Journal of Public Health 2011; 8(Suppl. 1):68-88.
(18) Regione Lazio. Piano sanitario regionale 2010-2012. Disponibile online al sito: http: http://www.regione.lazio.it (Ultimo accesso il 26.10.2011).
(19) Fondazione Cesare Serono. Evoluzione delle preparazioni a base di gonadotropine. Disponibile online al sito: http://www.fondazioneserono.org (Ultimo accesso:08.12.2011).
(20) Fostimon. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al sito: www.paginesanitarie.com (Ultimo accesso:08.12.20119).
(21) Caccia P, Angiolini L, Lorenzi R, Zelter E. Efficient Prion Removal from Gonadotropin Solutions by Nanofiltration Membranes. BioPharm International 2011; 24(12):36-49.
(22) Aghssa MM, Azargoon A, Ramezanzadeh F, Bagheri M. A comparison of the efficacy, tolerability, and convenience of two formulations of follitropin-alpha in Iranian woman undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril 2008;90(4):1043-8.
(23) Sedbon E, Wainer R, Perves C. Quality of life of patients undergoing ovarian stimulation with injectable drugs in relation to medical practice in France- Reprod Biomed Online 2006;12(3):298-303.
(24) Somkuti SG, Schertz JC, Moore M, Ferrande L, Kelly E; Gonal-F Prefilled Pen in OI Study 24785 Group. Patient experience with follitropin alfa prefilled pen versus previously used injectable gonadotropins for ovulation induction in oligoanovulatory women. Curr Med Res Opin 2006;22(10):1981-96.
(25) Kettel LM, Scholl G, Bonaventura L, Pang S, Sacks P, Chantilis S, Mahony M; Follistim Pen OI Study Group. Evaluation of a pen device for self-administration of recombinant human FSH in clomiphene citrate-resistant anovulatory women undergoing ovulation induction. Reprod Biomed Online 2004;9(4):373-80.
(26) Samuel C Pang. A pen injection device for self-administration of recombinant follicle-stimulating hormone for fertility treatments Expert Review of Medical Devices, 2005, 2(1): 27-32.
(27) Glasgow RE, Peeples M, Skovlund SE. Where is the patient in diabetes performance measures? The case for including patient-centered and self-management measures. Diabetes Care 2008;31:1046-50.

7. Elementi chiave per il decisore

Chiara Cadeddu, Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi

L' infertilità interessa nei Paesi occidentali circa il 15% delle coppie, anche se stime internazionali più recenti riportano una prevalenza media del 9%.

In Italia, circa il 20% delle coppie risulta infertile. Nel 30% dei casi l' infertilità è di origine maschile, mentre nel 35% dei casi è di origine femminile. Il 35% vede la coesistenza di cause maschili e femminili (20%) o l'impossibilità di individuare una causa (15%).

La terapia gonadotropinica, basata su farmaci a base di ormoni ipofisari, è stata utilizzata efficacemente in entrambi i sessi, utilizzando regimi basati su derivati urinari o su ricombinanti.

La prima generazione di gonadotropine prodotta è stata la menotropina (human Menopausal Gonadotropin, hMG), in cui il contenuto di ormone follicolostimolante (FSH) è pari a quello di ormone luteinizzante (LH). Progressivamente sono state introdotte sul mercato gonadotropine sempre più purificate del contenuto di LH: le più recenti sono rappresentate dall'FSH umano urinario altamente purificato (FSH-HP), come Fostimon®, e dall'FSH ricombinante (rFSH).

Le indicazioni dei prodotti di derivazione umana, così come di quelli ricombinanti, sono simili: nella donna possono essere utilizzati in caso di anovulazione o di iperstimolazione controllata delle ovaie; nell'uomo comprendono unicamente l'induzione della spermatogenesi in pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo. La posologia varia a seconda del farmaco e della condizione clinica dei pazienti.

Per gli outcome principali degli studi comparativi tra i diversi tipi di FSH, non sono emerse differenze statisticamente significative nei gruppi di trattamento sia per quanto riguarda l' efficacia che in relazione alla sicurezza. L'ipotesi di trasmissione di prioni a seguito di iniezioni sottocutanee di gonadotropine, così come sottolineato anche da importanti società europee e americane esperte in materia, non appare supportata nè da evidenze epidemiologiche, né dalla pratica clinica. Fostimon contiene urofollitropina umana altamente purificata, estratta dall'urina di donne in menopausa; è indicato nel trattamento della infertilità femminile, nelle seguenti condizioni:

- induzione dell'ovulazione, in associazione con gonadotropina corionica, in pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico;
- amenorrea o stati anovulatori da insufficienza della fase follicolare;
- altri stati di infertilità associata ad un aumentato rapporto LH/FSH.

Inoltre è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro ed altre tecniche di riproduzione assistita.

Nell'infertilità maschile è indicato nell'induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo, in associazione alla Gonadotropina Corionica (hCG).

L'infertilità rappresenta nel nostro Paese un importante problema sanitario che necessita di risposte assistenziali e organizzative concrete quali l'introduzione ed l'implementazione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) sia ospedalieri che territoriali, l'equità d'accesso alle prestazioni, il monitoraggio, la valutazione degli outcome e il public reporting dei risultati.

L'eterogeneità della distribuzione dei centri di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) sul territorio nazionale determina un consistente fenomeno di migrazione interregionale, influenzato non tanto dal numero dei centri presenti nelle diverse Regioni, quanto dal livello e dalla tipologia di attività erogata. Il dato sul fenomeno della migrazione interregionale costituisce sicuramente un elemento utile a valutare la qualità dell'offerta in relazione alla diversa accessibilità ai servizi, alla diversa rimborsabilità e ai limiti posti all'applicazione delle tecniche presenti in alcune Regioni. In Italia a regolamentare l'uso e le indicazioni delle gonadotropine urinarie e ricombinanti nel trattamento dell'infertilità femminile e maschile è la Nota 74, che stabilisce la prescrizione a carico del SSN per il trattamento dell'infertilità femminile in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml e per il trattamento dell'infertilità maschile in soggetti con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di

gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml.

Sulla base delle evidenze scientifiche che mostrano la parità di efficacia delle gonadotropine ricombinanti e delle urinarie, è stata condotta una Budget Impact Analysis (BIA) per stimare l'impatto sulla spesa farmaceutica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), derivante dall' incremento dell'impiego di FSH-HP (con conseguente riduzione di una quota delle gonadotropine ricombinanti): da tale analisi è emerso che, essendo il prezzo dell' FSH-HP sensibilmente inferiore a quello delle gonadotropine ricombinanti, si otterrebbe un risparmio pari al 22% dell'intera spesa per i farmaci impiegati nella Fertilizzazione in Vitro (IVF), permettendo così una migliore allocazione delle risorse da parte del SSN.

*