

# REPRONEWS

Organo ufficiale della Società Italiana della Riproduzione®

Anno 16 • N. 1 • Giugno 2014



## CONSIGLIO DIRETTIVO S.I.d.R.

**Presidente: Vincenzo De Leo**

*deleo@unisi.it*

**Vicepresidente: Roberto Palermo**

*roberto.palermo@tin.it*

**Consiglieri: Lamberto Coppola**

*prof.coppola@centrotecnomed.it*

**Antonio Lanzone**

*alanzone@rm.unicatt.it*

**Giuseppe Ricci**

*ricci@burlo.trieste.it*

**Segretario Tesoriere: Antonio La Marca**

*antlamarca@libero.it*

**Revisori dei conti: Antonio Cianci**

*acianci@unict.it*

**Francesco De Seta**

*f.deseta@fmc.unis.it*

**Past Presidents: Annibale Volpe**

*annibale.volpe@unimore.it*

**Felice Petraglia**

*petraglia@unisi.it*

**Direzione esecutiva: CG MKT**

Via Igino Lega 12 - 00189 Roma

Tel. 0639372581 - Fax 0645438292

*sidr@cgmk.it*

## REPRONEWS

**Editor in Chief: Piergiorgio Crosignani**

**Managing Editor: Felice Petraglia**

**Direttore Responsabile: Guido Rita**

**Comitato di redazione:**

Carlo Alviggi - Paola Anserini

Rosanna Apa - Angelo Cagnacci

Lamberto Coppola - Vincenzo De Leo

Francesco De Seta - Anna Pia Ferraretti

Luca Gianaroli - Secondo Guaschino

Antonio La Marca - Carlo La Vecchia

Antonio Ledda - Claudio Manna

Ivo Noci - Alberto Revelli - Giuseppe Ricci

Laura Rienzi - Edgardo Somigliana

Filippo Ubaldi - Annibale Volpe

## NUMERO 2 ANNO XV

Stampa BC Graph • Pomezia

Iscr. Trib. Milano N. 655 del 13/10/99

Finito di stampare

Novembre 2013

*Ai sensi della legge sul diritto d'autore e del codice civile è vietata la riproduzione di questi articoli o di parte di essi con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilms, registrazioni o altro. La responsabilità del contenuto degli articoli è interamente ascrivibile agli Autori.*

La SidR è una libera Associazione interdisciplinare, apolitica, senza fini di lucro fondata nel 1999 a seguito di sollecitazioni e consensi provenienti da più parti, su iniziativa di un folto gruppo di medici e ricercatori.

La S.I.d.R. ha lo scopo di favorire lo sviluppo della clinica, della ricerca e dell'informazione, nonché di promuovere l'aggiornamento e l'educazione permanente in tema di medicina e biologia della riproduzione.

L'Associazione si rivolge al contesto scientifico Italiano della riproduzione in tutte le sue diverse connotazioni sia applicative che di base, anche attraverso le più ampie aperture verso le Società scientifiche affini, le Associazioni degli utenti ed il mondo della ricerca e della produzione farmaceutica. I suoi associati sono infatti per lo più medici, biologi e ricercatori che operano nei settori della medicina e della biologia della riproduzione compreso quello delle tecnologie e delle biotecnologie riproduttive applicate agli animali domestici e di laboratorio.

Organo ufficiale della Associazione è il periodico REPRONEWS.

## SOMMARIO

**4** *I markers di riserva ovarica nella PMA*

**12** *Attualità in tema di riproduzione*

**19** *Farmaci per l'infertilità e rischi per la salute della donna*

**28** *L'angolo dell'andrologo*  
*Oltre lo spermogramma*

# CONGRESSO NAZIONALE CONGIUNTO



# ROMA

## 13-14 NOVEMBRE 2014

CENTRO CONGRESSI FRENTANI  
VIA DEI FRENTANI, 4 - ROMA

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

◆ CG MKT

T +39 06 39372581 - F +39 06 45438292

Via Cassia, 1110 - 00189 Roma - congressi@cgmkt.it - www.cgmkt.it

PROVIDER

ECM Service S.r.l. I.D. n° 275  
dell'Albo Nazionale Provider

# I markers di riserva ovarica nella PMA

**A. La Marca, A. Volpe**

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

## Background

L'importanza della personalizzazione è innanzitutto nel consentire la migliore terapia per la singola paziente che si sottopone ad IVF e che permetta da una parte di ottimizzare le chance di successo, dall'altra di esporla il meno possibile ai rischi derivanti dalla stimolazione ovarica (in primis la sindrome da iperstimolazione ovarica o OHSS) e al rischio di cancellazione del ciclo stesso.

Solitamente il clinico di medicina della riproduzione basa la scelta del protocollo terapeutico per l'IVF su criteri anamnestici e clinici, il più importante dei quali è l'esito di precedenti cicli. In assenza di un pregresso ciclo, la scelta del protocollo terapeutico resta spesso empirica. Tuttavia negli ultimi anni sempre più autori indicano come strategica la scelta di prescrivere i diversi protocolli terapeutici in base ai markers di riserva ovarica che permettono in ultima analisi di prevedere che tipo di risposta ovarica si può avere dalla singola paziente.

## I marker di riserva ovarica

Fino ad alcuni anni fa il marker di riserva ovarica più usato era l'FSH. Lo studio della dinamica delle modificazioni dell'FSH basale con l'invecchiamento della donna mostra che l'FSH aumenta in maniera significativa soltanto intorno a 39-40 anni. Il riscontro di valori elevati di FSH (oltre 8-10IU/L) può rappresentare il primo elemento per sospettare una ridotta riserva ovarica; tuttavia, a causa dell'alta percentuale di falsi positivi e negativi, è indicato approfondire l'esame della paziente con marker di riserva ovarica più accurati. In anni recenti nuovi marker laboratoristici ed ecografici sono stati introdotti, tra cui l'AMH

e l'antral follicle count (AFC). Questi sembrano in grado di riflettere accuratamente l'entità del pool follicolare primordiale (La Marca et al., 2010b), perciò possono essere considerati i due marker più diretti e più precisi della riserva ovarica.

## Ormone anti-Mülleriano (AMH)

Nella donna l'AMH è prodotto esclusivamente nell'ovaio dalle cellule della granulosa dei follicoli dallo stadio primario allo stadio antrale fino a 6-8mm di diametro (Weenen et al., 2004).

Poiché i livelli sierici di AMH risultano proporzionali al numero dei follicoli antrali, a loro volta correlati al pool dei follicoli primordiali, è ad oggi considerato il miglior marker ormonale in grado di stimare quantitativamente e qualitativamente la riserva ovarica (La Marca et al., 2009). I livelli di AMH nelle donne decrescono con l'età secondo una curva quadratica esponenziale, fino a diventare non dosabili nel periodo immediatamente premenopausale (La Marca et al., 2010b).

Un ulteriore vantaggio offerto dall'AMH è la bassa variabilità intra-ciclo (La Marca et al., 2006) e inter-ciclo (Van Disseldorp et al., 2010; Fanchin et al, 2005), che ne permette il dosaggio random durante tutto il ciclo mestruale, semplificando pertanto l'approccio diagnostico e clinico.

## Antral Follicle Count (AFC)

Per Antral Follicle Count (AFC) si intende il numero totale di follicoli antrali compresi tra i 2 e i 9 mm presenti in entrambe le ovaie (Broekmans et al. 2010). Questo pool folli-

colare è lo stesso che produce l'AMH, perciò i due marker risultano strettamente correlati, capaci di una performance sovrapponibile quando si voglia studiare la riserva ovarica. Analogamente all'AMH, infatti, l'AFC si riduce progressivamente con l'aumentare dell'età della donna (La Marca et al., 2011) ed è in grado di predire in modo più che accettabile la risposta ovarica nei programmi di fecondazione in vitro. Comunemente l'AFC viene misurata con l'ecografia bidimensionale; questo metodo presenta un'ampia variabilità intra- ed inter-osservatore, che però può, almeno in parte, essere ridotta con l'impiego delle recenti tecniche ecografiche di conta automatica in 3D.

### Predizione della poor responder

I parametri su cui il medico si basa comprendono innanzitutto nozioni anamnestiche: l'esito di precedenti cicli, l'età avanzata della paziente, cicli mestruali brevi (manifestazione clinica di invecchiamento ovarico), pregressa chirurgia ovarica. Riferendosi ai marker di riserva ovarica, la poor response è predetta dalla presenza di FSH e/o estradiolo alti o da AFC e AMH ridotti (Van Rooij et al., 2002; Broer et al., 2009; La Marca et al., 2010). Secondo i dati presenti in letteratura, un cut-off per l'AMH tra 0,1 e 1,3 ng/ml sembra predire in modo accettabile la poor response in IVF. Tra i più vasti studi prospettici pubblicati, due si distinguono per la correttezza scientifica: nel primo studio, basato su 340 donne, un cut-off per l'AMH di 5pmol/L (DSL) mostrava una sensibilità del 75% e una specificità del 91% (Nelson 2007); nel secondo studio, che arruolava 356 donne, un valore di 1,36ng/ml (IBC) era associato con una sensibilità del 75,5% e una specificità del 74,8% (Al-Azemi et al., 2011).

Per l'AFC i valori di cut-off utilizzati per predire la poor response oscillano tra un numero di follicoli antrali tra 3 (Broekmans et al, 2006) e 12 (Melo et al., 2009). Tale variabilità dipende in gran parte dalla non standardizzazione nella misurazione dei follicoli antrali (popolazioni follicolari di 2-5 mm, 2-10 mm o 5-10 mm) e

dalla qualità tecnologica dell'ecografo utilizzato. Riferendosi ai lavori più recenti, in genere basati su una strumentazione più simile a quella attualmente disponibile, i cut-off più frequentemente riportati sono compresi tra 5 e 7.

### Predizione della high responder

Per high response si intende comunemente il recupero di oltre 15 -20 ovociti dopo stimolazione ovarica con gonadotropine (La Marca et al. 2010a; Broer et al., 2011) La sua prevalenza nei cicli PMA è stimata globalmente intorno al 7% ma varia con l'età: può essere elevata fino al 15% nelle donne di età inferiore a 30 anni, ed azzerarsi a 43-44 anni. Nella PMA poter predire la high response ha grande importanza, poiché si tratta del principale fattore di rischio per l'OHSS. La predizione della high response si basa su criteri clinici e anamnestici: cicli lunghi, evidenza ecografica di PCO, pregressa iper-risposta in un precedente ciclo IVF (Humaidan et al., 2010; Papanikolaou et al., 2011). Inoltre, sicuramente i marker di riserva ovarica, in particolare AMH e AFC, ancora una volta permettono un considerevole miglioramento nella identificazione di queste pazienti. Riguardo l'impiego dell'AMH (Nelson et al, 2007; Lee et al., 2008; Kwee et al., 2008; Aflatoonian et al., 2009) gli studi basati sul kit IBC riportano un cut-off tra 2,6 e 4,83ng/ml, quelli basati sul kit DSL un cut-off tra 1,59 e 5 ng/ml. L'unico studio condotto utilizzando AMH gen II (Arce et al., 2013) ha individuato in 3,9 ng/ml un accettabile valore predittivo della high response. Per l'AFC Kwee (2007) segnala che una conta follicolare superiore a 14 ha una buona capacità predittiva (Kwee et al., 2007).

### La predizione della risposta ovarica può indirizzare la scelta verso analogo o antagonista del GnRH

Diversi trial e metanalisi hanno riportato che il protocollo standard lungo o l'impiego del gnRH antagonista hanno efficacia paragonabile sull'outcome del ciclo IVF nelle pazienti poor responder (De Placido et al., 2006; Devesa et al., 2010; Pu et al., 2012; Sunkara et

al., 2013). Il trattamento con GnRH antagonista si associa tuttavia ad una riduzione dei giorni di stimolazione e delle iniezioni da eseguire. È stato dunque proposto che per pazienti ad elevato rischio di drop-out come le poor responders debba essere scelto il protocollo con antagonista. Questo infatti, a parità di efficacia, riducendo la durata e il dosaggio della terapia di stimolazione può migliorare la compliance delle pazienti e ridurre i costi (Domar et al., 2012; Yates et al., 2011; Pandian et al., 2010)

La predizione della high response offre la possibilità reale di modificare il ciclo di stimolazione per ridurre l'incidenza della high response e quindi anche della OHSS. Negli ultimi anni è stato dimostrato in maniera inconfutabile che l'uso dell'antagonista è associato a una riduzione dell'occorrenza della high response e di OHSS (Lainas et al., 2010; Al-Inany et al., 2007,2011; Hosseini et al., 2010; Tehrany et al., 2010 ). Con questo protocollo l'iniziale reclutamento follicolare avviene grazie a fattori endocrini endogeni, prima della somministrazione delle gonadotropine esogene, ed esita in un numero inferiore di follicoli in crescita. Infine, in un ciclo di stimolazione che utilizza il protocollo con l'antagonista, è possibile indurre un picco di LH, analogo a quello che fisiologicamente avviene a metà ciclo per provocare l'ovulazione, tramite la somministrazione di un bolo di GnRH-agonista. Questo approccio sembra quasi eliminare del tutto, l'incidenza della OHSS (Humaidan et al., 2010) e dà una ragione aggiuntiva per scegliere il protocollo con l'antagonista nelle high responders.

### Scelta del dosaggio di gonadotropine sulla base dei markers

La scelta del dosaggio della gonadotropina deve evitare, da un lato, il reclutamento follicolare eccessivo e quindi il rischio di OHSS, e dall'altro, la poor response iatrogena, che ha conseguenze negative sull'outcome del ciclo. Sono stati elaborati alcuni algoritmi in grado di determinare la dose iniziale di FSH personalizzata sulla singola paziente, che possono

essere divisi in modelli semplici e complessi in base all'inclusione di uno o più marker.

#### **Modelli semplici**

In letteratura sono ancora assenti modelli semplici basati su AFC come singola variabile per determinare la strategia di trattamento. E' tuttora in corso un grande RCT che confronta una dose standard di gonadotropine con una dose personalizzata dettata dall'AFC in termini di outcome riproduttivo e di costi (van Tilbog et al., 2012). Riguardo l'uso del solo AMH per personalizzare la FSH starting dose, due sono gli studi ad oggi pubblicati (Nelson 2009; Yates et al., 2011). Entrambi gli studi confermano che quando la scelta del dosaggio è basata sull'AMH vi è una riduzione dei cicli cancellati, dei casi di OHSS, ed un aumento del numero di donne che raggiunge l'embryo transfer ed infine i tassi di gravidanza risultano essere aumentati. In ogni caso entrambi gli algoritmi prescrittivi proposti richiedono conferma e validazione daparte di studi indipendenti.

#### **Modelli complessi**

Il concetto di utilizzare modelli multi-variati per identificare la dose di FSH più appropriata a livello individuale deriva dall'osservazione che la risposta ovarica è un outcome complesso e pertanto diverse variabili possono contribuire in modo indipendente alla sua predizione (Popovic –Todorovic et al., 2003a; Al-Azemy et al., 2011; Fauser et al., 2008). Ad esempio una recente metanalisi su dati individuali di pazienti ha dimostrato che la predizione ottimale era raggiunta combinando età e AMH o AFC (Broer 2013). Tra i primi modelli predittivi proposti, quello di Popovic-Todorovic (2003) era basato su età, AFC, volume ovarico, doppler score ovarico e fumo (Popovic-Todorovic et al., 2003b). Successivamente, Howles (2006) ha introdotto un algoritmo includente BMI, età, FSH basale e AFC (Howles et al., 2006). Entrambi i modelli sono stati validati in trial prospettici e hanno dimostrato che la somministrazione di una FSH starting dose personalizzata, rispetto ad una standard, era associata a una riduzione della cancellazione dei cicli per risposta ovarica inadeguata, a

una ridotta esigenza di modificare il dosaggio della gonadotropina durante il trattamento e a un globale aumento di risposte ovariche clinicamente accettabili (Popovic-Todorovic et al., 2003b, 2004; Olivenness et al., 2009). In realtà i due modelli descritti sono difficilmente utilizzabili dal clinico nella pratica quotidiana perché si basano su alcune variabili di non comune misurazione (es. doppler score per lo studio di Popovic-Todorovic) o perché i coefficienti per il calcolo dell'algoritmo predittivo non sono mai stati pubblicati (è il caso dello studio di Howles).

Recentemente è stato pubblicato un algoritmo predittivo basato sulla AFC (La Marca et al., 2013). Il nomogramma calcola la FSH starting dose in base a 3 predittori indipendenti di risposta ovarica: l'età femminile, l'FSH basale in 3<sup>o</sup> giornata e la AFC. Questo modello predice una dose giornaliera di FSH inferiore a 225IU nel 50,2% delle donne  $\leq 35$ anni. Precedentemente era stato sviluppato un simile nomogramma comprendente l'AMH (La Marca et al., 2012). L'associazione di AMH, età ed FSH basale permetteva la scelta del dosaggio di gonadotropina da prescrivere. La scelta di creare due modelli predittivi basati su AMH o AFC è dipesa dall'osservazione che spesso i clinici si affidano ad uno solo dei due markers, avendo questi due markers significato sovrapponibile. I due nomogrammi proposti

probabilmente sono solo il primo passo su una strada che porterà in futuro a basare la prescrizione in IVF unicamente su modelli complessi e multi-variati.

## Conclusioni

Dopo decenni di pratica clinica in PMA, è ormai chiaro che il concetto "one size fits all" non è da considerarsi valido. La personalizzazione è la strada da percorrere. La risposta ovarica in IVF è un puzzle complesso del quale conosciamo oggi pezzi tra i più importanti. La corretta misurazione dei markers di riserva ovarica permette di stimare con metodo scientifico il pool follicolare che può rispondere alla stimolazione ovarica. Gli studi pubblicati indicano un ruolo per AMH e AFC nel predire gli estremi della risposta ovarica e per individualizzare conseguentemente le strategie terapeutiche, intese come tipo di protocollo e scelta della dose iniziale di FSH. I benefici della terapia personalizzata vanno dalla riduzione dei rischi, del drop-out e dei costi al più facile raggiungimento degli obiettivi riproduttivi. Occorre tuttavia ancora una chiara definizione delle modalità della personalizzazione, affinché il clinico abbia in mano strumenti semplici e facilmente applicabili nella pratica clinica quotidiana.

## Bibliografia

- Aflatoonian A, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti-Müllerian hormone versus small antral follicle count (2-6 mm). *J Assist Reprod Genet.* 2009;26:319-25.
- Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, Pye C, Refaat B, Hill N, Ledger W. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Hum Reprod.* 2011;26:414-22.
- Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, Abou-Setta AM. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD001750.
- Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E, Tan SL, Tulandi T. Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertil Steril.* 2011;95:663-6.
- Arce JC, Smits J. Live-birth rates after HP-hMG stimulation in the long GnRH agonist protocol: association with mid-follicular hCG and progesterone concentrations, but not with LH concentrations. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(1):46-50.
- Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadtmauer L, Oehninger S. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril.* 2005;84:555-69.
- Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril.* 2010;94:662-5. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril.* 2010;94:1044-51. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:685-718.
- Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17:46-54.
- Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009;91:705-14.
- Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dölleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ; IM-PORT study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update.* 2013;19:26-36.
- Cedrin-Durnerin I, Bständig B, Hervé F, Wolf J, Uzan M, Hugues J. A comparative study of high fixed-dose and decremental-dose regimens of gonadotropins in a minidose gonadotropin-releasing hormone agonist flare protocol for poor responders. *Fertil Steril.* 2000;73:1055-6.
- De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina I, Conforti S, Alviggi C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertil Steril.* 2006;85:247-50.
- Devesa M, Martínez F, Coroleu B, Tur R, González C, Rodríguez I, Barri PN. Poor prognosis for ovarian response to stimulation: results of a randomised trial comparing the flare-up GnRH agonist protocol vs. the antagonist protocol. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:509-15.
- Domar A, Gordon K, Garcia-Velasco J, La Marca A, Barriere P, Beligotti F. Understanding the perceptions of and emotional barriers to infertility treatment: a survey in four European countries. *Hum Reprod.* 2012;27:1073-9.
- Eskandar M, Jaroudi K, Jambi A, Archibong EI, Coskun S, Sobande AA. Is recombinant follicle-stimulating hormone more effective in IVF poor responders than human menopausal gonadotrophins? *Med Sci Monit.* 2004;10:PI6-9. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod.* 2005;20:923-7.
- Fauser BC, Diedrich K, Devroey P; Evian Annual Reproduction Workshop Group 2007. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update.* 2008;14:1-14.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616-24.
- Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas.* 1998;30:137-42.
- Gougeon A, Lefèvre B. Evolution of the diameters of the largest healthy and atretic follicles during the human menstrual cycle. *J Reprod Fertil.* 1983;69:497-502. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod.* 1986;1:81-7. Harrison RF, Jacob S, Spillane H, Mallon E, Hennelly B. A prospective randomized clinical trial of differing starter doses of recombinant follicle-stimulating hormone (folitropin-beta) for first time in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment cycles. *Fertil Steril.* 2001;75:23-31.
- Holte J, Brodin T, Berglund L, Hadziolosmanovic N, Olovsson M, Bergh T. Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. *Fertil Steril.* 2011;96(3):594-9.
- Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update.* 2002;8:449-62. Hosseini MA, Aleyasin A, Saeedi H, Mahdavi A. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:605-10.
- Howles CM, Saunders H, Alam V, Engrand P; FSH Treatment Guidelines Clinical Panel. Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (folitropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An analysis of 1378 patients. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:907-18.
- Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010;94:389-400.
- Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril.* 2012;98(3):657-63.
- Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, Raine-Fenning N, Campbell BK, Yding Andersen C. Which follicles make the most anti-Mulle-

- rian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod.* 2013 Apr 4. [Epub ahead of print]
26. Karande VC, Jones GS, Veeck LL, Muasher SJ. High-dose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low-responder patients. *Fertil Steril.* 1990;53:486-9.
  27. Khader A, Lloyd SM, McConnachie A, Fleming R, Grisendi V, La Marca A, Nelson SM. External validation of anti-Müllerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. *J Ovarian Res.* 2013;6:3.
  28. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2005;20:611-5. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:9. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2008;90:737-43.
  29. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod.* 2009;24: 2264-75.
  30. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Argento C, Tirelli A, Dondi G, Papaleo E, Volpe A. Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count. *J Ovarian Res.* 2013;6(1):11. [Epub ahead of print]
  31. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG.* 2012;119:1171-9.
  32. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, Masciullo C, Volpe A, Toniolo D. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online.* 2010b;21:463-9.
  33. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010a;16:113-30. La Marca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C, Tirelli A, Giulini S, Milani S, Volpe A. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertil Steril.* 2011;95:684-8.
  34. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2006;21:3103-7.
  35. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, Kolibianakis EM. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod.* 2010;25:683-9.
  36. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1996;65:961-5.
  37. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008;23:160-7.
  38. Lekamge DN, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Increased gonadotrophin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25:515-21.
  39. Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BJ, Laven JS. Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online.* 2008;16:664-70. Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:374-8.
  40. Melo MA, Garrido N, Alvarez C, Bellver J, Meseguer M, Pellicer A, Remohí J. Antral follicle count (AFC) can be used in the prediction of ovarian response but cannot predict the oocyte/embryo quality or the in vitro fertilization outcome in an egg donation program. *Fertil Steril.* 2009;91:148-56.
  41. Monget P, Bobe J, Gougeon A, Fabre S, Monniaux D, Dalbès-Tran R. The ovarian reserve in mammals: a functional and evolutionary perspective. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;356:2-12.
  42. Nardo LG, Fleming R, Howles CM, Bosch E, Hamamah S, Ubaldi FM, Hugues JN, Balen AH, Nelson SM. Conventional ovarian stimulation no longer exists: welcome to the age of individualized ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2011;23:141-8.
  43. Nelson SM, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online.* 2011;23:411-2
  44. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007;22:2414-21. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod.* 2009;24:867-75. Olivennes F. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: individualizing gonadotropin dose. *Semin Reprod Med.* 2010;28:463-7.
  45. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012;18:1-11.
  46. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD004379.
  47. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos N, Kalantaridou S, Kol S, Benadiva C, Tournaye H, Tarlatzis B. New algorithm for OHSS prevention. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:147.
  48. Popovic-Todorovic B, Loft A, Bredkjaer HE, Bangsbøll S, Nielsen IK, Andersen AN. A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a 'standard' dose of 150 IU/day in 'standard' patients undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod.* 2003b;18:2275-82.
  49. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod.* 2003a;18:781-7.
  50. Popovic-Todorovic B, Loft A, Ziebe S, Andersen AN. Impact of recombinant FSH dose adjustments on ovarian response in the second treatment cycle with IVF or ICSI in "standard" patients treated with 150 IU/day during the first cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:842-9. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Re-*

- prod. 2011;26:2742-9. Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reprod Biomed Online*. 2004;8:600-6. Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, Hamilton MA, McTavish AR. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD004379.
51. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2007;87:223-6.
  52. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Effectiveness of the GnRH agonist long, GnRH agonist short and GnRH antagonist regimens in poor responders undergoing IVF treatment: a three arm randomised controlled trial. 29th Annual meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2013, London, UK.
  53. Tartzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2003;9:61-76. Tehraninejad ES, Nasiri R, Rashidi B, Haghollahi F, Ataie M. Comparison of GnRH antagonist with long GnRH agonist protocol after OCP pretreatment in PCOs patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:319-25. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, Greco E. Management of poor responders in IVF. *Reprod Biomed Online*. 2005;10:235-46.
  54. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online*. 2003;6:439-43. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW, Eijkemans MJ, Fauser BC, Broekmans FJ. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*. 2010;25:221-7.
  55. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002;17:3065-71.
  56. Van Tilborg TC, Eijkemans MJ, Laven JS, Koks CA, de Bruin JP, Scheffer GJ, van Golde RJ, Fleischer K, Hoek A, Nap AW, Kuchenbecker WK, Manger PA, Brinkhuis EA, van Heusden AM, Sluijmer AV, Verhoeff A, van Hooff MH, Friederich J, Smeenk JM, Kwee J, Verhoeve HR, Lambalk CB, Helmerhorst FM, van der Veen F, Mol BW, Torrance HL, Broekmans FJ. The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health*. 2012;12:29.
  57. Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BC, Macklon NS. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2008;23:2050-5.
  58. Visser JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;234:81-6.
  59. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction*. 2004;10:77-83.
  60. Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Müllerian hormone levels. *Hum Reprod*. 2011;26:1905-9. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, Nardo LG. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod*. 2011;26:2353-62.

... i prodotti  
del nostro  
benessere.



Acido Folico  
Lattoferrina  
Magnesio  
Iodio

**FLAM,**  
Integratore  
alimentare



**Florigen**  
Lavanda Vaginale



**Florigen**  
Intimo detergente  
*al tè verde*



# Attualità in tema di riproduzione

Vincenzo De Leo

La capacità di riprodursi della specie umana è uno degli aspetti più rilevanti del benessere umano e come tale va protetto e salvaguardato attraverso tutti gli strumenti di prevenzione delle malattie che la possono compromettere insieme agli strumenti terapeutici che il progresso scientifico mette a disposizione delle coppie sterili per poter ottenere una gravidanza.

Negli ultimi decenni si è assistito a dei fenomeni abbastanza rilevanti che condizionano la salute riproduttiva di uomini e donne. Da un lato c'è un aumento delle malattie sessualmente trasmesse e dall'altro un aumento del numero di coppie che ogni anno ricorrono a cure specifiche presso i centri di procreazione medicalmente assistita. Tra i due fenomeni esiste una correlazione diretta anche se parziale, in quanto, spesso le malattie sessualmente trasmesse provocano anche infertilità. Sicuramente il fenomeno dell'aumento di coppie sterili richiede una riflessione di natura sociologica e demografica in quanto per la maggior parte dei casi chiama in causa la sempre maggior età con cui le donne decidono di avere una gravidanza.

Ed è proprio al fattore età a cui vengono implicate le difficoltà più rilevanti ad ottenere una gravidanza.

Infatti nonostante l'attesa di vita si sia allungata in maniera significativa negli ultimi 50-60 anni, è rimasta invariata la vita fertile femminile che subisce un netto declino già a partire dai 35-37 anni.

L'invecchiamento ovarico è la principale causa di sterilità e consiste in una significativa riduzione del patrimonio follicolare, ossia il numero di ovociti contenuti all'interno dell'ovaio.

Una donna che cerca figli dopo i 40 anni ha il 50% delle probabilità di riuscire ad ottenerlo. Il posticipare l'età per la ricerca della prima gravidanza, ma anche patologie endocrinologiche, patologie ovariche e fattori di sterilità tubarico per la donna insieme a pa-

tologie andrologiche nell'uomo, fanno sì che dopo più di un anno di ricerca della gravidanza molte coppie non riescano di fatto a concepire.

In questi casi spesso si può parlare di infertilità di coppia, una patologia che colpisce il 15-20% delle coppie che cercano figli. In questo ambito le nuove tecnologie aiutano molto le coppie di questo tipo, infatti spesso nell'ambito di centri di procreazione medicalmente assistita ci sono numerose tecniche che possono essere praticate.

L'inseminazione intrauterina (IUI) è una tecnica di procreazione medicalmente assistita di I livello e consiste nel trattare in laboratorio il liquido seminale per selezionare gli spermatozoi migliori e più rapidi ed iniettarli con un catetere sottile all'interno dell'utero nel periodo dell'ovulazione, sia essa ottenuta spontaneamente oppure dopo stimolazione. Si ricorre all'inseminazione in caso di ostacoli nel canale cervicale, infertilità inspiegata, o cause andrologiche lievi.

La Fecondazione In Vitro ed Embryo Transfer (FIVET), tecnica di II livello, nasce come terapia del fattore tubarico di sterilità, e rappresenta l'unica possibilità terapeutica per le donne con occlusione tubarica, ma comprende anche i casi di infertilità inspiegata non risolti con i trattamenti terapeutici di I livello e di endometriosi. Attraverso farmaci induttori dell'ovulazione viene stimolata nelle ovaie la crescita di più follicoli al fine di ottenere più ovociti. La richiesta di un numero più elevato di ovociti è legata alla necessità di ottenere un numero adeguato di embrioni da trasferire (massimo 3 secondo quanto prescritto dalla legge 40/2004) per aumentare al massimo le possibilità di successo: infatti aumentando il numero di embrioni trasferiti aumentano le percentuali di gravidanza e, entro certi limiti, senza aumentare eccessivamente il rischio di gravidanze multiple. Si procede quindi a

più valutazioni ecografiche per monitorizzare lo sviluppo dei follicoli ovarici ed a dosaggi seriati dei livelli estrogenici plasmatici.

Normalmente la produzione di estrogeni (ormone steroideo prodotto dal follicolo ovarico) aumenta via via che si sviluppano i follicoli, perciò i valori ematici di estradiolo vengono utilizzati come parametro di valutazione del buon andamento del ciclo. Il prelievo degli ovociti viene effettuato con l'aspirazione sotto guida ecografica per via transvaginale. L'intervento può essere effettuato in anestesia locale e consiste nell'introduzione di un apposito ago all'interno delle ovaie e nell'aspirazione di ogni follicolo al suo interno. Insieme al liquido follicolare vengono aspirati anche l'ovocita con le cellule ad esso annesse. Una volta recuperati gli ovociti vengono esaminati al microscopio e ciascuno di essi viene classificato secondo il grado di maturità. La maturità di ciascun ovocita determina il momento in cui sarà effettuata l'inseminazione.

Il liquido seminale del partner viene trattato per selezionare gli spermatozoi mobili e separarli dal grosso del volume seminale che contiene anche delle impurità. Gli spermatozoi così ottenuti vengono aggiunti al terreno di coltura contenente l'ovocita e le piastre di coltura vengono conservate in uno speciale incubatore a temperatura e umidità controllate. 24 ore dopo viene valutata la fertilizzazione degli ovociti e dalle 48 ore in poi, se si sono ottenuti embrioni, è possibile effettuare il trasferimento in utero. Il trasferimento degli embrioni può essere effettuato da 48-72 ore dopo l'aspirazione follicolare fino a 5 giorni dopo se si decide di trasferire le blastocisti. Il transfer consiste nell'introduzione di un sottile catetere, contenente gli embrioni sospesi in una goccia di terreno di coltura, all'interno della cavità uterina attraversando il collo dell'utero. La procedura è semplice, atraumatica ed estremamente rapida.

Le donne che per qualche motivo decidono di posticipare nel tempo la ricerca di una gravidanza, dopo aver realizzato le proprie aspettative nel campo del lavoro dovrebbero sapere il rischio che corrono di non riuscire ad ottenerlo. Esistono attualmente metodi non

invasivi, tramite un semplice prelievo ematico, in grado di monitorare in maniera abbastanza precisa la propria riserva ovarica. I markers in questione sono rappresentati dal dosaggio dell'FSH, E2 ed ormone antimullariano (da eseguire in terza giornata del ciclo mestruale) e dalla conta dei follicoli antrali (AFC) da valutare mediante ecografia in fase follicolare precoce. In questo modo una donna può conoscere la sua riserva ovarica e decidere di conseguenza come comportarsi in piena consapevolezza.

Negli ultimi tempi le donne hanno iniziato a porsi il problema di come preservare la propria fertilità nel tempo ed hanno scoperto che è possibile attraverso il congelamento degli ovociti. È importante sottolineare che la crioconservazione ha senso se effettuata prima dei 35 anni, quando gli ovociti sono di buona qualità e una volta scongelati hanno più probabilità di essere fecondati e trasformarsi in embrioni.

A prescindere dal congelamento degli ovociti, esistono modi più fisiologici in grado di preservare la fertilità ed assicurare un'ovulazione adeguata. Il comportamento alimentare ed un adeguato apporto nutrizionale sono infatti i fattori che incidono maggiormente sulla qualità del ciclo ovulatorio. Disturbi dell'alimentazione sono presenti nel 7,6% delle donne sub fertili, nel 10% si manifestano problemi più lievi, ma quando si riscontra amenorrea o anovularietà i disturbi alimentari sono presenti nel 58% dei casi.

È noto che sia le donne obese che quelle sottopeso presentano una capacità di concepire ridotta. Ma il peso non è l'unica variabile da considerare. La probabilità che un disturbo alimentare si traduca in un problema riproduttivo aumentano quanto più sono presenti altri fattori di rischio: età, rapidità della perdita di peso, dieta povera di proteine e precedenti di irregolarità mestruali.

In molti di questi casi la ripresa del peso corporeo non coincide con il ripristino del ciclo mestruale e dell'ovulazione. Succede che nell'ipotalamo si sia spostato il set point riproduttivo e pertanto in queste donne affette da amenorrea da basso peso il recupero

del peso corporeo debba superare di almeno il 5% di quello di partenza. Solo in questo modo si può avere la possibilità di avere un ciclo ovulatorio e quindi di riprodursi.

In tutti questi casi si associa anche una condizione di stress psicofisico.

Lo stress rappresenta uno dei principali problemi che determina ripercussioni sull'apparato riproduttivo, sia nell'uomo che nella donna. Mentre nell'uomo possiamo avere deficit di erezione legati a questo disagio, nella donna proprio le irregolarità mestruali, ma anche il manifestarsi della sindrome pre-mestruale, alterazioni ormonali e calo del desiderio rappresentano gli aspetti fondamentali di una condizione di mancanza di benessere psicofisico. Lo stress influisce quindi negativamente sulla possibilità di concepire spontaneamente e anche tramite la fecondazione assistita, e aumenta inoltre il rischio di complicanze durante la gravidanza e di aborto spontaneo.

I trattamenti clinici tradizionali trovano un valido coadiuvante in metodiche quali lo yoga, l'agopuntura, la respirazione controllata, lo sport, la meditazione e il rilassamento muscolare; tutte queste tecniche servono per lo più a diminuire il livello di stress percepito.

Tra questi il training autogeno è sicuramente il più conosciuto e utilizzato alle donne e prevede, secondo lo stesso neurologo che l'ha ideato agli inizi degli anni 20, una serie di esercizi "fisiologici razionali" finalizzati al riposo del corpo e della psiche; è il paziente stesso ad essere autore del proprio benessere raggiungendo uno stato parzialmente ipnotico.

I risultati, ottenibili sul piano psicosomatico, possono essere sfruttati per ridurre elevati livelli di ansia, l'intensità delle sensazioni dolorifiche e per trattare i disturbi del sonno, al fine di ristabilire un benessere psicofisico utile per la donna per porsi in modo positivo nella prospettiva di un concepimento e di una gravidanza.

Riguardo alla trasmissione delle malattie sessualmente trasmesse è importante ribadire l'aumento dell'incidenza mondiale delle malattie trasmesse tramite questa via. In determinate zone del mondo, in particolare in quel-

le dove i disagi economici e sociali sono più evidenti, le donne sono particolarmente vulnerabili alla trasmissione di queste patologie; la sintomatologia può spesso rimanere nascosta rendendo la diagnosi ancor più difficile e questo rende spesso le conseguenze ancora più gravi, con un più alto rischio di gravidanze extrauterine ma anche sterilità.

Occorre per questo informare le giovani donne del rischio che corrono non usando il profilattico e di considerare la vaccinazione contro il virus dell'HPV come ottimo rimedio nella prevenzione del K della cervice e della stessa fertilità.

Una delle patologie più insidiose per la donna dal punto di vista sintomatologico e riproduttivo è la malattia endometriosica. L'endometriosi è una patologia che affligge il 6-10% della popolazione in età fertile e rappresenta una condizione in continuo aumento, in parte anche per il fatto che le donne cerchino un gravidanza in età sempre più avanzata; può manifestarsi nei modi più svariati, ma il sintomo tipico è rappresentato dalla dismenorrea. La condizione infiammatoria cronica legata alla patologia, ma anche le stesse recidive nella pelvi, spesso portano le donne ad una condizione di infertilità.

Un argomento sempre attuale è quello dei metodi contraccettivi.

La contraccezione, in particolare quella ormonale, alla luce delle ultime pillole sempre più sicure e prive di effetti collaterali, assume un ruolo importante per evitare gravidanze indesiderate e allo stesso tempo ha anche un ruolo di prevenzione nei confronti di patologie ovariche e dell'endometriosi.

L'introduzione del primo contraccettivo orale combinato (COC) nel 1960 ha inaugurato l'era della contraccezione ormonale. Fin dalla sua introduzione, l'uso della pillola si è poi diffuso in maniera esponenziale superando l'utilizzo di altri metodi contraccettivi reversibili, fornendo a milioni di donne una protezione comoda, sicura ed efficace dalla gravidanza.

Attualmente, secondo recenti stime, la pillola viene utilizzata in Italia dal 18% delle donne in età riproduttiva, e rappresenta il più comune metodo contraccettivo nei paesi industria-

lizzati e il terzo metodo più utilizzato nei paesi in via di sviluppo. I primi contraccettivi orali combinati, che contenevano concentrazioni di estrogeni e progestinici superiori a quelli dei regimi correnti, determinavano effetti collaterali intollerabili, come sanguinamenti irregolari, nausea, mal di testa, aumento di peso, episodi di tromboembolismo venoso (TEV). Per ridurre questi importanti effetti collaterali nel corso degli anni successivi i contraccettivi orali hanno subito modificazioni importanti riguardo alla dose e al tipo di ormone utilizzato, i regimi posologici e le vie di somministrazione.

Per quanto riguarda il tipo di estrogeni, l'etinilestradiolo (EE) è stato ed è tuttora quello più utilizzato nei COC. La dose è stata molto modificata nel corso degli anni: mentre i primi COC contenevano infatti fino a 150 mcg, le pillole di oggi contengono generalmente 20-30 mcg o meno; questo ha permesso di avere a disposizione contraccettivi più sicuri, con meno effetti collaterali e con pari efficacia contraccettiva. Infatti la dose di EE influenza in maniera significativa la tollerabilità del contraccettivo, in quanto le dosi più alte ( $\geq 35$  mcg) determinano maggiore gonfiore, tensione mammaria e nausea, mentre le dosi più basse ( $\leq 20$  mcg) sono più frequentemente associate a spotting e sanguinamenti irregolari.

Inoltre la riduzione della dose di EE ha ridotto in maniera significativa l'incidenza di episodi tromboembolici.

Anche i progestinici sono cambiati nel corso degli anni sia nel tipo che nella dose.

Mentre i primi COC contenevano 10 mg di noretindrone, attuali formulazioni con questo progestinico contengono da 0,5 a 1,5 mg. Notevole è stato inoltre il numero di nuovi progestinici introdotti, ognuno con diversa potenza e diversa affinità per i recettori del progesterone e per gli altri recettori steroidei e con diverse interazioni con l'azione degli estrogeni. I progestinici riducono gli effetti stimolanti degli estrogeni sull'endometrio inibendo l'espressione del recettore degli estrogeni. Inoltre, tutti i progestinici si legano al recettore del progesterone, ma differiscono

nell'affinità di questo legame e possono interagire in maniera variabile anche con altri recettori steroidei, come i recettori degli androgeni, degli estrogeni, dei glucocorticoidi e dei mineralcorticoidi, nonché con la sex hormone binding globuline (SHBG).

I primi progestinici derivati dal testosterone hanno un certo grado di attività androgenica, che può essere associato ad alcuni effetti collaterali, quali acne, irsutismo e alterato metabolismo dei carboidrati. I progestinici successivi sono stati sviluppati in modo da legarsi in maniera molto specifica al recettore del progesterone con una minima capacità di legame con altri recettori steroidei. I progestinici più recenti nella maggior parte dei casi possiedono attività antiandrogenica, come il drospirenone, derivato del 17 -spirolettone.

Diversi studi epidemiologici condotti negli anni '90 hanno evidenziato che i COC contenenti progestinici gonani tra i quali desogestrel e gestodene (comunemente indicati come progestinici "di terza generazione") erano associati ad una più alta incidenza di TEV rispetto ai contraccettivi orali combinati contenenti progestinici gonani più datati come il levonorgestrel o norgestimate (comunemente indicati come progestinici di "seconda generazione").

In realtà negli anni successivi si è svolto un lungo dibattito scientifico a proposito del rischio di tromboembolia venosa (TEV) tra i più vecchi e nuovi progestinici, sia a causa di vari errori metodologici presenti all'interno degli studi, sia per la discrepanza riscontrata tra i vari risultati. Dati raccolti da indagini successive suggeriscono che il rischio di TEV tra i COC contenenti questi progestinici e quelli più androgenici risultano sostanzialmente sovrapponibili.

La "Food and Drug Administration" (FDA) ha recentemente richiesto l'aggiornamento dei foglietti illustrativi per le pillole a base di drospirenone a causa di studi recenti che hanno riscontrato un'aumentata incidenza di tromboembolismo venoso rispetto a pillole non contenenti questo principio attivo. La FDA precisa, tuttavia, che il rischio rimane comunque molto basso e risulta minore rispetto alla gra-

vidanza e al post-partum.

Al fine di ridurre i rischi per la salute e gli effetti negativi associati ai contraccettivi orali combinati sono stati sviluppati nel corso degli anni anche nuovi regimi di somministrazione. I primi regimi erano generalmente monofasici, con ciascuna pillola attiva contenente un dose fissa di estrogeni e progestinici per le prime 3 settimane del ciclo. Negli anni 80 sono state poi introdotte formulazioni bifasiche e trifasiche per ridurre il dosaggio totale di steroidi in ogni ciclo, ma anche per mimare le fluttuazioni fisiologiche. I contraccettivi multifasici sono altamente efficaci quando utilizzati in modo corretto e possono fornire un'eccellente controllo del ciclo nella maggioranza delle donne. Tuttavia, due studi che confrontano i regimi bifasico e trifasico con il regime monofasico indicano che non vi sono prove sufficienti per determinare se i multifasici abbiano significativi vantaggi clinici rispetto ai monofasici in termini di sicurezza ed efficacia; inoltre i sanguinamenti sembrano essere dipendenti più dal tipo di progestinico presente che dal regime del contraccettivo. Poiché i dati non sono sufficienti per affermare che vi siano benefici effettivi nell'uso di contraccettivi multifasici rispetto ai monofasici, e visto che le donne che non assumono correttamente le combinazioni multifasiche sono più predisposte a incorrere in gravidanze indesiderate, spesso l'uso di regimi monofasici è considerato preferibile rispetto ai regimi multifasici.

Negli ultimi anni, molte altre modifiche sostanziali sono state realizzate nei regimi di COC con il preciso intento di ridurre la frequenza e / o la durata delle mestruazioni femminili minimizzando il rischio di effetti collaterali quali emicranie intermestruali o mestruali e dismenorrea. Per questo motivo, il primo COC con un ridotto intervallo libero da ormone è stato introdotto alla fine degli anni 90. Questa formulazione è caratterizzata da 21 giorni di 20 mcg EE/150 mg desogestrel, seguita da 2 giorni di placebo e 5 giorni di EE 10 mcg. Successivamente, sono stati introdotti regimi che offrono 24 giorni di estrogeni e progestinico, seguiti da 4 giorni di placebo (regime 24/4), con l'obiettivo di ridurre i sintomi da

intervallo libero e permettendo una emorragia da sospensione di durata più breve e con un flusso più leggero rispetto ai tradizionali regimi di 21/7. Un altro regime alternativo è il ciclo esteso di COC con 84 giorni di estrogeni e progestinici, seguiti da 7 giorni di placebo o soli estrogeni a dosaggio molto basso (regime 84/7), che prevede solo quattro sanguinamenti da sospensione all'anno. Gli studi clinici hanno dimostrato che questi cicli estesi sono efficaci nel prevenire la gravidanza come i regimi tradizionali 13-14 e determinano risultati migliori in termini di sintomi mestruali rispetto alle utilizzatrici di regimi tradizionali 13-14. Tuttavia, le donne che utilizzavano il regime 84/7 hanno riportato dal quarto ciclo in poi più frequenti episodi di spotting.

Un altro tentativo fatto per migliorare la sicurezza e la tollerabilità del COC è stato quello di utilizzare al posto dell'EE l'estradiolo naturale. L'estradiolo valerato, un composto metabolizzato in estradiolo, in combinazione con il progestinico dienogest, è stato introdotto in commercio in Europa nel 2009 e negli Stati Uniti nel 2010. Il Dienogest è un derivato del nortestosterone che non presenta alcuna attività androgenica, estrogenica, glucocorticoide o antimineralcorticoide, ma ha una discreta attività antiandrogenica. Questa associazione è in grado di inibire efficacemente l'ovulazione garantendo un buon controllo del ciclo e con limitati effetti sul metabolismo.

La combinazione di 17 $\beta$ -estradiolo, un estrogeno identico agli estrogeni umani e il nomegestrolo acetato è da poco disponibile in Italia. Il nomegestrolo ha una forte affinità per il recettore del progesterone e mostra una forte attività antigonadotropa e una parziale attività antiandrogenica ma non ha attività estrogenica, androgenica, glucocorticoide e mineralcorticoide. Anche il nomegestrolo acetato (5 mg / die, somministrazione orale) sembra avere un effetto neutro su vari parametri metabolici come la glicemia a digiuno, l'insulina, il profilo lipidico, il fibrinogeno e il plasminogeno.

Infine l'evoluzione della contraccezione ormonale ha portato anche all'utilizzo di vie di somministrazione alternative a quella orale,

come la via vaginale, la via transdermica e per i progestinici anche la via intramuscolare, sottocutanea o intrauterina. Tali vie di somministrazione hanno permesso di migliorare la compliance in alcuni casi in cui la via orale non era raccomandata, come in caso di patologie gastrointestinali croniche o in caso di soggetti che dimenticano facilmente l'assunzione della pillola.

Prima di prescrivere la contraccezione è sempre opportuno fare un adeguato counselling che consenta alla donna di fare scelte contraccettive che meglio si adattino ai suoi valori e bisogni, e che dovrebbero portare ad una maggiore soddisfazione e ad un uso più corretto del contraccettivo stesso. La pianificazione familiare consiste proprio in una completa "informazione" che comprende la salute sessuale e riproduttiva, la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse e le numerose opportunità contraccettive attualmente disponibili nonché il loro corretto utilizzo. Più accurato è il medico nel personalizzare la scelta del contraccettivo e nel condividere con la donna il processo decisionale, maggiore sarà l'adesione al trattamento e l'accettazione. Ogni donna infatti ha più probabilità di continuare ad usare una pillola se le garantisce una perfetta contraccezione aumentando al contempo il senso di benessere personale.

Non si può parlare di metodo contraccettivo ideale per tutte le donne, ma si deve ricordare come le abitudini sessuali e le esigenze personali cambino a seconda che si consideri una "giovane" o "giovannissima" donna, piuttosto che una donna più "matura". Nell'adolescente l'uso del contraccettivo orale è sicuramente il metodo più sicuro nell'impedire una gravidanza indesiderata. Se a questo si associa la facilità d'uso, la reversibilità del metodo, gli scarsi rischi e il basso costo, è facile intuire il perché della sua reale diffusione.

In alcune particolari situazioni, inoltre, si può sfruttare il suo ruolo terapeutico, come nei casi di giovani donne desiderose di contraccezione in cui esista una condizione di iperandrogenismo, o dismenorrea o con una imponente sindrome premestruale.

Nel prescrivere la contraccezione ormonale

nell'adolescente è inoltre importante considerare alcuni aspetti tipici di questa fascia d'età come l'immatunità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e lo sviluppo del tessuto osseo. Per questi motivi si ritiene opportuno non somministrare la contraccezione ormonale prima di 1-2 anni dal menarca e preferire formulazioni a basso dosaggio di EE o comunque con estrogeni naturali che interferiscono meno con lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Per quanto riguarda il tessuto osseo sappiamo che un adeguato clima estrogenico nei primi 5-7 anni dopo il menarca esercita un ruolo critico nel raggiungimento di un buon picco di massa ossea e che l'utilizzo di preparati estroprogestinici determinano concentrazioni estrogeniche circolanti stabili inferiori rispetto alla variabilità fisiologica ciclica. Per questo motivo è preferibile utilizzare contraccettivi con un contenuto estrogenico maggiore (30 mcg), soprattutto se pensiamo di prolungare la contraccezione nel tempo.

Per le adolescenti è necessaria d'altra parte una sicura informazione sull'uso corretto della pillola, in aggiunta ad una precisa informazione sulla possibilità di prevenire la trasmissione delle malattie sessualmente trasmissibili, associando alla pillola l'uso del profilattico.

D'altro canto l'uso della pillola diviene quanto mai appropriato nella donna in perimenopausa in virtù dell'associazione tra effetto contraccettivo e terapeutico. La premenopausa è un periodo di transizione che precede di circa 5 anni la menopausa ed è caratterizzato da irregolarità mestruali legate a una progressiva diminuzione dell'attività follicolare. Ciò nonostante, la fertilità è comunque mantenuta. Infatti, circa l'80% delle donne tra i 40 e i 44 anni risulta ancora in grado di procreare. La gravidanza in età premenopausale nel 50% dei casi esita in un aborto. Inoltre, con l'aumentare dell'età materna aumentano le patologie materne e fetali legate alla gravidanza con una maggiore incidenza di : gravidanze extrauterine, malformazioni fetali/cromosomopatie, ritardo di crescita intrauterina (IUGR) /macrosomia per diabete gestazionale, preeclampsia, distacco intempestivo di placenta, emorragia post-partum. Di

qui la necessità di un metodo pratico, ma allo stesso tempo sicuro.

In questo periodo, inoltre, sono frequenti alterazioni dell'equilibrio tra estrogeni e progesterone con una relativa condizione di iperestrogenismo. Questo comporta da una parte un maggior rischio di patologie estrogeno-dipendenti, che coinvolgono l'endometrio e la mammella, e dall'altra una maggiore frequenza di meno metrorragie disfunzionali. E' stata a lungo dibattuta la relazione tra utilizzo di CO e cancro della mammella. E' noto infatti che gli estrogeni hanno un'azione promuovente la proliferazione cellulare sul tessuto mammario. D'altro canto essi sopprimono la produzione ovarica di estrogeni. Il risultato è un effetto neutro sulla totalità degli estrogeni circolanti. Le pazienti premenopausali spesso avvertono sintomi legati alla carenza estrogenica: le vampate di calore, l'instabilità emotiva e i disturbi del sonno. E' stato dimostrato che i contraccettivi orali riducono in modo significativo il numero e la severità delle vampate. Vi è inoltre un ampio consenso nell'attribuire all'uso dei CO un ruolo preventivo sull'osteoporosi.

In queste donne bisogna inoltre considerare la presenza di fattori che espongono ad un maggiore rischio cardiovascolare. Il fumo di sigaretta, l'ipertensione e il diabete sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo di infarto del miocardio e ictus cerebrale mentre l'obesità, è un fattore di rischio anche per eventi tromboembolici. In questo periodo,

inoltre, l'assetto plasmatico dei lipidi si caratterizza per un aumento dei tassi di trigliceridi, di colesterolo totale e LDL (low-density lipoprotein), e per una riduzione delle concentrazioni di colesterolo HDL (high-density lipoprotein).

L'utilizzo dei CO nelle donne diabetiche in perimenopausa non influenza i livelli di Hb glicosilata, la risposta alla terapia insulinica e la progressione verso le complicanze vascolari. Pertanto, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) non ha ritenuto che sussistessero le condizioni per controindicare l'uso di contraccettivi orali a basso dosaggio nelle donne diabetiche in perimenopausa non fumatrici e senza altri fattori di rischio cardiovascolari.

I CO, quindi, rappresentano una terapia valida e sicura anche nelle donne in età perimenopausale non fumatrici e consentono un miglioramento della qualità della vita in termini di sicurezza contraccettiva, diminuzione della sintomatologia vasomotoria, prevenzione dell'osteoporosi, regolarizzazione dei cicli mestruali e prevenzione del cancro dell'endometrio, dell'ovaio e del colon-retto.

Anche per quanto riguarda l'uomo conoscere il proprio stato di fertilità riveste un ruolo importante, questo è possibile attraverso l'esecuzione di uno spermogramma che fornisce informazioni riguardo al numero di spermatozoi e alla loro qualità attraverso i parametri della motilità e della morfologia degli stessi. Lo spermogramma va eseguito dopo un'astinenza dai rapporti sessuali di 3-5 giorni.

# Farmaci per l'infertilità e rischi per la salute della donna

**Claudio Manna**

*Università di Roma Tor Vergata e Centri Integrati di Medicina della Riproduzione Biofertility e Tecnomed presso Casa di Cura "Fabia Mater" - Roma*

**Francesca Sagnella**

*Centro di Medicina della Riproduzione Biofertility - Roma*

## Introduzione

I farmaci utilizzati nei trattamenti per le terapie dell'infertilità ed in particolare quelli usati nella riproduzione assistita sono prevalentemente le gonadotropine (FSH, LH e hCG) ed il Citrato di Clomifene. L'origine delle gonadotropine risale al 1940 quando, per la prima volta, furono isolate piccole quantità di FSH nelle urine di donne in postmenopausa. Nel 1960 fu reso disponibile un estratto purificato di gonadotropina menopausale umana (hMG) e nel 1962 fu ottenuta la prima gravidanza grazie all'utilizzo di questo farmaco. Fino a tutti gli anni '70 Citrato di Clomifene e Gonadotropine furono utilizzati prevalentemente in pazienti anovulatorie.

Nel corso degli anni la comunità scientifica ha sempre prestato attenzione ai possibili effetti collaterali di questi farmaci e in particolare all'eventualità di sviluppo di tumori, in particolare quelli dell'ovaio, della mammella e dell'endometrio. E' infatti noto che fattori di tipo ormonale possono essere coinvolti nell'eziologia di alcuni tumori, in particolare quelli del sistema riproduttivo femminile. Pertanto è stato ipotizzato che i farmaci utilizzati per il trattamento dell'infertilità potessero esercitare un'azione di stimolo su questi tumori. Un consistente numero di ricerche ha cercato di affrontare i possibili effetti a lungo termine dei farmaci induttori dell'ovulazione sul rischio di cancro, ma la maggior parte di questi lavori presenta grossi limiti. Molti studi, infatti, risultano poco attendibili per l'esiguo numero di soggetti studiati, per il breve follow-up, per informazioni imprecise sul tem-

po di esposizione al farmaco e per l'assenza di informazioni su altri fattori confondenti che possono influenzare il rischio di cancro (1-18). Tuttavia un numero adeguato di studi attendibili ha consentito di esprimere conclusioni abbastanza rassicuranti su questo importante capitolo delle terapie per l'infertilità. Vediamo, per ogni tipo di tumore esaminato, che cosa gli studi principali hanno evidenziato.

## Tumore della mammella

Il tumore della mammella colpisce una donna su 8 nell'arco della vita e rappresenta il 30-35% di tutti i tumori che colpiscono le donne (19). I fattori di rischio per questa patologia possono essere sia congeniti (predisposizione genetica), sia acquisiti (stile di vita, fumo, sovrappeso-obesità). Inoltre un menarca precoce, la menopausa in età avanzata e la nulliparità potenziano il rischio di insorgenza di questo cancro. E' ben noto, invece, che la gravidanza e l'allattamento rappresentano fattori di protezione. Il tumore della mammella può essere distinto in due tipi: quello la cui crescita è ormono-dipendente e quello non responsivo agli ormoni. I tumori ormono-sensibili, positivi ai recettori per gli estrogeni, rappresentano il 60-75% di tutti i tumori mammari. Pertanto, molti autori hanno posto al centro delle loro ricerche il possibile nesso tra uso di farmaci per l'infertilità (notoriamente associati ad un aumento, seppure transitorio, della produzione ormonale della donna) e il rischio di sviluppare questa patologia. Nel 2005 alcuni ricercatori del St George's Hospital (20) hanno pubblicato una revisione della letteratura che

ha preso in considerazione 15 studi (11 studi di coorte e 4 studi caso-controllo). L'analisi combinata degli studi di coorte, che includeva 60050 donne trattate con induttori dell'ovulazione, non ha mostrato associazione significativa tra i farmaci utilizzati e il rischio di sviluppare il cancro. Dall'analisi degli studi caso-controllo, comprendenti in totale 11303 donne nel gruppo con tumore al seno (casi) e 10930 donne sane (controlli) è emerso che, tra le donne che avevano sviluppato il tumore, una percentuale leggermente più alta era stata sottoposta a trattamenti per l'infertilità (2,2% vs 2.5%), ma tale dato non raggiungeva la significatività statistica ( $P=0,231$ ). In questa revisione è stato incluso anche uno studio che dimostra un'associazione tra tumore mammario di significato borderline e trattamenti per l'infertilità, ma soltanto tra le donne con familiarità per questa neoplasia (10). Un altro studio documentava un tasso di incidenza di tumore mammario maggiore di quello atteso, entro il primo anno di esposizione ai farmaci per la stimolazione ovarica (2). In realtà questo dato può avere una duplice spiegazione. Anzitutto è probabile che lesioni tumorali preesistenti possano essersi sviluppate maggiormente con la terapia ormonale, rendendosi così manifeste. Una ulteriore spiegazione può risiedere nel fatto che le donne, sottoposte a trattamenti per l'infertilità, sono molto più controllate, pertanto è molto più frequente una diagnosi precoce della malattia. Ciò consente comunque sia un trattamento con prognosi migliore sia, molto spesso, la completa guarigione.

A tal proposito è degno di nota il fatto che, proprio grazie al perfezionamento delle tecniche di screening e alla diagnosi precoce, il tasso di mortalità per questa patologia si è nettamente ridotto rispetto al passato. Questo dato incoraggiante ha consentito l'apertura di una nuova parentesi nell'ambito della medicina della riproduzione che è quella della preservazione della fertilità delle donne affette dal cancro. Infatti, non solo per queste donne la prognosi è nettamente migliorata rispetto al passato, ma esiste anche la possibilità che, terminate le cure, possano accedere ad un percorso di riproduzione assistita. Infatti oggi esistono persino protocolli di stimolazione farmacologi-

ca specifici per le donne affette da tumore al seno e candidate a protocolli di preservazione della fertilità (23). Questi protocolli utilizzano, oltre alle gonadotropine, inibitori delle aromatasi (come il Letrozolo che, tuttavia, in Italia l'AIFA non ha autorizzato). A tal proposito, uno dei massimi esperti di questi problemi, il Prof. Kutluk Oktay del New York Medical College, in un articolo pubblicato nel 2010 sulla rivista *Fertility and Sterility* (23), ha rassicurato la comunità scientifica dicendo che “we developed a novel ovarian stimulation protocol for women with breast cancer” e che “aromatase inhibitors plus gonadotropins are safe and effective agents for ovarian stimulation”. Nel 2007 l'*American Journal of Epidemiology* pubblicò i risultati di un vasto lavoro danese (24) condotto su 54362 donne infertili. Lo studio non evidenziò un aumento di rischio di cancro dopo l'uso di gonadotropine, clomifene, hCG o GnRH. Un incremento di rischio sembrava emergere solo in associazione con l'uso di progesterone. Nessuna correlazione significativa era stata trovata, invece, tra rischio di cancro e numero di cicli di trattamento effettuato, indipendentemente dal tipo di farmaco considerato. Zreik et al. nel 2010 pubblicavano, infatti, una metanalisi condotta su 8 studi caso-controllo e 15 studi di coorte dalla quale non viene rilevata alcuna associazione significativa tra tumore della mammella e farmaci per l'infertilità (TAB. I) (25).

Nel 2012 un lavoro di Lerner-Geva et al., ha confermato l'assenza di correlazione tra tumore della mammella e farmaci induttori dell'ovulazione; questo lavoro è particolarmente importante in quanto il periodo di osservazione delle donne, dopo l'esposizione al farmaco, è stato di ben 30 anni (26).

In conclusione, sebbene il tumore al seno possa essere influenzato dagli ormoni, i dati scientifici ad oggi disponibili, derivanti dall'analisi della letteratura, non consentono di dimostrare una relazione causa effetto tra questa neoplasia e l'utilizzo di farmaci per l'infertilità.

### Tumore ovarico

Poiché il tessuto bersaglio di questi farmaci è l'ovaio, molti studi hanno focalizzato l'atten-

zione sul rischio di tumore ovarico che rappresenta circa il 4% di tutte le neoplasie femminili. La maggior parte dei tumori ovarici origina dall'epitelio. La teoria più accreditata come causa di insorgenza di tumori ovarici è quella della frequente ovulazione (27). Secondo questa teoria, il processo di danno e riparazione dell'epitelio, che accompagna il fisiologico processo dell'ovulazione, potrebbe essere responsabile di danni al DNA delle cellule che sono alla base della nascita del tumore. Se, come avviene con questi farmaci, il processo di ovulazione è molto più frequente, i rischi, almeno in teoria, potrebbero aumentare. Nel tentativo di dirimere gran parte dei dubbi inerenti tale problematica la Danish Cancer Society ha supportato la realizzazione di un imponente lavoro di ricerca pubblicato nel 2009 sul *British Medical Journal* (28). Lo studio, molto ampio e ben fatto, è stato condotto su una coorte di oltre 54000 donne sottoposte a terapia farmacologica (con gonadotropine, clomifene e gonadotropina corionica umana) e osservate fino all'età di 47 anni. Complessivamente sono stati diagnosticati 156 casi di tumore ovarico e, grazie al campione di studio molto numeroso, si è potuta fare un'analisi statistica attendibile sull'associazione tra farmaci e insorgenza di tumore. Il confronto, tra donne infertili sottoposte a terapia farmacologica e donne infertili non trattate, ha portato alla conclusione che il rischio generale di tumore ovarico non era influenzato in modo significativo dall'utilizzo dei farmaci ma dalla condizione stessa di infertilità. Il rischio relativo di tumore ovarico era, infatti, di 0.83 per le gonadotropine, 1.14 per il clomifene, e 0.89 per la gonadotropina corionica, quindi molto simile a quello delle donne non trattate. Non si è neppure osservata una relazione tra cancro dell'ovaio e numero di cicli stimolatori effettuati con i vari protocolli.

A conferma di questi dati nel 2011 è stata pubblicata una revisione della letteratura su induttori dell'ovulazione e rischio di cancro e, anche in questo caso, la maggior parte degli studi non ha evidenziato un nesso di causalità tra i suddetti farmaci ed il rischio di cancro ovarico (29), (v. TAB. II). Un'ulteriore rassicurante conferma emerge da un lavoro recentissimo condotto su donne studiate per ben

30 anni dopo l'eposizione ai farmaci induttori dell'ovulazione in cui non si è evidenziato un aumento del rischio di tumore ovarico nelle donne trattate (26).

Comunque già nel 2008 Cetin aveva pubblicato una revisione della letteratura più importante esistente sui farmaci induttori dell'ovulazione ed il rischio di tumori ovarici su un complesso di 47674 casi (30).

Emersero risultati anche contraddittori ma in ogni caso, tra questi il lavoro di Klip et al. (31) metteva chiaramente in evidenza come l'incidenza di tumori ovarici fosse identica nella popolazione che era stata sottoposta a fecondazione in vitro rispetto a chi non aveva usato queste tecniche.

### Tumore endometriale

Il cancro dell'endometrio occupa il quarto posto tra i tumori maligni più frequentemente diagnosticati. Nel corso della vita, una donna su 37 sviluppa questa neoplasia. I fattori di rischio riconosciuti sono la nulliparità, la menopausa tardiva, l'obesità, la presenza di tumori maligni estrogeno-secernti e la PCOS. Infatti l'anovulazione, o le ovulazioni poco frequenti e la carenza di progesterone, si traducono in una prolungata esposizione dell'endometrio agli estrogeni, non bilanciata dall'azione del progesterone, e questo potrebbe aumentare il rischio di tumore (26,30).

Sono stati descritti due tipi di cancro endometriale: il Tipo I, che è associato ad un assetto ormonale in cui prevalgono gli estrogeni, ed esprime i recettori per questi ormoni e per il progesterone. Al contrario, il Tipo II non è associato con l'iperestrogenismo e i recettori ormonali sono raramente espressi. Teoricamente, così come per il tumore mammario, il timore di una possibile associazione tra farmaci ormonali e cancro nasce dall'ipotesi che gli estrogeni possano stimolare l'attività mitotica dell'endometrio, aumentando la probabilità di mutazioni casuali, che portano al cancro. Anche questo argomento è stato oggetto di numerosi studi scientifici che, globalmente, non hanno dimostrato relazione di causa-effetto tra terapie per la fertilità e insorgenza del cancro endometriale (2,18,32). Vediamo le conclusioni apportate dagli studi più consi-

stenti riguardanti tale problematica.

Venn et al. (2) hanno riportato i risultati di uno studio di follow-up sull'incidenza del cancro in 29.700 donne sottoposte a cicli di fecondazione assistita. Gli autori dello studio avevano arruolato 20.656 donne sottoposte a fecondazione in vitro con stimolazione ovarica e 9044 donne sottoposte a fecondazione in vitro, ma senza trattamento farmacologico (in ciclo naturale).

Dai risultati è emerso che i tumori dell'utero non erano più frequenti nelle donne stimolate (5 osservati, 4,6 attesi, SIR 1.09, 95% CI 0,45-2,61), ma si presentavano addirittura molto più frequentemente nel gruppo di donne sottoposte a fecondazione in vitro in ciclo naturale (sette osservati, 2,8 attesi: SIR 2,47, 95% CI 1,18-5,18). In questo studio le donne arruolate avevano un'età compresa tra i 35 e i 48 anni e le tipologie osservate di tumori dell'utero includevano: otto adenocarcinomi dell'endometrio, due sarcomi stromali e tre leiomioidi sarcomi. È interessante notare che tutti i sarcomi (la forma più aggressiva) sono stati diagnosticati proprio nel gruppo di donne non trattate con farmaci.

Modan et al. (32), in uno studio condotto su 2496 donne infertili trattate con clomifene o clomifene e gonadotropine umane (HMG), ha descritto 21 casi di tumori dell'endometrio vs 4,3 attesi (SIR = 4,85, IC 95% 3,0-7,4). Gli autori hanno però sottolineato che il cancro endometriale era molto più frequente nelle pazienti con normale produzione di estrogeni ma con carenza di progesterone ossia principalmente anovulatorie (SIR = 9,4, 95% CI 5,0-16,0).

Analogamente, Althuis et al. (18) hanno effettuato uno studio di coorte retrospettivo su 8431 donne infertili statunitensi valutate tra il 1965 e il 1988 e hanno descritto 39 tumori uterini. L'analisi dei dati raccolti da questionari somministrati alle pazienti e dal registro tumori ha suggerito che il clomifene può aumentare il rischio di cancro uterino (RR: 1,79, intervallo di confidenza 95% (CI): 0,9-3,4). In particolare, le donne con un disturbo ormonale di tipo anovulatorio mostravano un maggior rischio di cancro uterino, mentre altre cause di infertilità come l'endometriosi, patologie tubariche, uterine o cervicali e fattore maschile,

non erano correlate al rischio di cancro uterino. Inoltre, il rischio sembrava aumentare in relazione alle dosi di clomifene (RR: 1,93, 95% CI: 0,9-4,0 per > 900 mg), al numero di cicli di utilizzo (RR: 2,16, IC 95%: 0,9-5,2 per 6 cicli) e al tempo trascorso dal primo utilizzo (RR: 2,50; IC 95%: 0,9-7,2 per le donne seguite per 20 anni). È interessante notare che il rischio associato al clomifene risultava essere più elevato nelle donne che non ottennero la gravidanza (RR: 3,49, IC 95%: 1,3-9,3) e nelle obese (RR: 6,02, IC 95%: 1,2-30,0). Ciò sembra dimostrare che può essere proprio la condizione di anovulazione ad elevare il rischio di cancro piuttosto che il farmaco come tale (generalmente clomifene per indurre l'ovulazione). Jensen et al. (33) hanno pubblicato nel 2009 uno studio epidemiologico condotto su un vasto campione di donne infertili (54.362) sottoposte a terapie farmacologiche per l'infertilità (TAB III). Il risultato più importante di questo lavoro evidenziava proprio l'assenza di associazione tra farmaci per l'infertilità e rischio di cancro uterino. Tuttavia, dall'analisi dei singoli farmaci utilizzati, emergeva una correlazione significativa tra rischio di cancro uterino e uso di gonadotropine. Nessuna correlazione emergeva, invece, tra il rischio di cancro e l'utilizzo di GnRH analoghi. Questo dato è dunque meritevole di una considerazione: nei protocolli di stimolazione ovarica che precedono la procreazione medicalmente assistita, l'utilizzo di GnRH analoghi è sempre accompagnato dalla somministrazione di gonadotropine. Pertanto, se le donne sottoposte a trattamento con GnRH analogo non mostravano un rischio aumentato di cancro, ne deriva che anche l'uso delle gonadotropine non è gravato da questo tipo di rischio (TAB III). In realtà questo lavoro scientifico, per quanto consistente dal punto di vista del campione di studio, presenta numerose limitazioni. In particolare gli autori stessi sottolineano che le informazioni sulle cause di infertilità erano disponibili solo per un numero esiguo di donne. Rimane pertanto il dubbio che, in accordo con gli altri dati presenti in letteratura, non sia il trattamento con gonadotropine come tali ad aumentare il rischio di cancro, bensì i disordini ormonali che sono alla base di alcune cause di infertilità, quali l'anovulazione cronica.

Infatti l'uso esclusivo di gonadotropine o di clomifene, negli altri gruppi, fa pensare che tali farmaci siano stati usati esclusivamente per indurre l'ovulazione in pazienti anovulatorie. Certamente non si trattava di un gruppo che usò le gonadotropine per ICSI o FIVET.

A conferma di quanto sopra detto, un recentissimo lavoro pubblicato su *Human Reproduction Update*, che ha preso in considerazione 9 studi di coorte per un totale di circa 110000 donne sottoposte a IVF, non ha evidenziato infatti correlazioni significative tra trattamenti farmacologici per l'infertilità e rischio di tumore ovarico, endometriale e cervicale (34).

In conclusione i più importanti studi pubblicati fino ad oggi suggeriscono un aumento del rischio di tumore dell'endometrio in pazienti con infertilità causata da squilibri ormonali (anovulazione). In queste pazienti, quindi, esiste un rischio di base aumentato per questo tumore, rischio ancor più consistente laddove la paziente è obesa. Pertanto i trattamenti ormonali per l'induzione dell'ovulazione potrebbero forse accelerare, e non innescare, lo sviluppo del cancro.

### Risultati di un sondaggio

Non si può trascurare la preoccupazione dei pazienti, e spesso dei loro medici, sulla pos-

sibile associazione tra i farmaci dell'infertilità e la loro possibile influenza sull'insorgenza di tumori della sfera femminile. Un recente sondaggio condotto dall'Associazione di coppie infertili Fertilità Onlus ha dimostrato che su 100 coppie infertili intervistate, questa preoccupazione è considerevole (Tab IV).

Neanche da trascurare è stato l'atteggiamento dei medici nei loro confronti su questo argomento (Tab V).

### Conclusioni

Complessivamente i dati fin qui accumulati circa la possibile influenza dei farmaci per l'infertilità sull'insorgenza di tumori mammari, ovarici e uterini, appaiono abbastanza tranquillizzanti.

Questi studi sono limitati dal fatto che è difficile condurre di prospettici e randomizzati. Inoltre, la popolazione infertile ha un rischio intrinseco di sviluppo tumorale. Un follow up ancor più prolungato ed una maggiore numerosità dei campioni studiati ci aiuteranno possibilmente a confermare il trend attualmente delineato. Ciò potrà ancor più tranquillizzare i pazienti infertili ed i loro medici, elemento quest'ultimo non trascurabile, come si evince anche dai risultati del sondaggio presentato.

Bibliografia

1. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987;125:780-90.
2. Venn A, Watson L, Bruinsma F, et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999;354:1586-90.
3. Braga C, Negri E, La Vecchia C, et al. Fertility treatment and risk of breast cancer. *Hum Reprod* 1996;11:300-3.
4. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:324-7.
5. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998;147:1038-42.16. Ricci E, Parazzini F, Negri E, et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer. *Hum Reprod* 1999;14:1653-5.
6. Doyle P, Maconochie N, Beral V, et al. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002;17:2209-13.
7. Lerner-Geva L, Geva E, Lessing JB, et al. The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:23-7.
8. Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T, et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer—a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:201-12.
9. Venn A, Watson L, Lumley J, et al. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet* 1995;346:995-1000.
10. Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod* 2004;19:2216-21.
11. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, et al. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Hum Reprod* 2004;19:2005-13.
12. Burkman RT, Tang MT, Malone KE, et al. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertil Steril* 2003; 79:844-51.
13. Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, et al. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a longterm follow-up study. *Fertil Steril* 1999;71:853-9.
14. Bernstein L, Hanisch R, Sullivan-Halley J, et al. Treatment with human chorionic gonadotropin and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:437-40.
15. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996;60:3-7.
16. Ayhan A, Salman MC, Celik H, et al. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1104-11.
17. Benshushan A, Paltiel O, Brzezinski A, et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:53-7.
18. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005;161:607-15.
19. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2012. Retrieved September 7, 2012.
20. *Int J Fertil Womens Med*. 2005 Nov-Dec;50(6):259-66. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K.
22. *Lancet*. 1999 Nov 6;354(9190):1586-90. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D.
23. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1363-9. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. Reddy J, Oktay K.
24. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jul;16(7):1400-7. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. Jensen A, Sharif H, Svare EI, Frederiksen K, Kjaer SK.
25. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Nov;124(1):13-26. Epub 2010 Aug 31. Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, Vannucci M, Pinnix CC, Fulton S, Hadziahmetovic M, Asmar N, Munkarah AR, Ayoub CM, Shihadeh F, Berjawi G, Hannoun A, Zalloua P, Wogan C, Dabaja B.
26. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Oct;28(10):809-14. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. <http://h> Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, Blumstein T, Mashiach S, Lunenfeld B.
27. *Int J Cancer*. 2003 Mar 20;104(2):228-32. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC.
28. *BMJ*. 2009 Feb 5;338 Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK.
29. *Curr Drug Saf*. 2011 Sep 1;6(4):250-8. Ovulation inducing agents and cancer risk: review of literature. Impicciatore GG, Tiboni GM.
30. *Placenta*. 2008 Oct;29 Suppl B:169-77. Infertility as a cancer risk factor - a review. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P.
31. Klip H, Burger CW, Leeuwen Van, the Omega Project Group. Risk of hormone-related cancers after ovarian stimulation for in-vitro fertilization in a cohort of 25,152 women. In: Klip H editors. Long-term health effects of subfertility treatment. the Netherlands: PrintPartners Ipskamp B.V. Enschede; 2002;p. 55-82.
32. *Am J Epidemiol*. 1998 Jun 1;147(11):1038-42. Cancer incidence in a cohort of infertile women. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B.
33. *Am J Epidemiol*. 2009 Dec 1;170(11):1408-14. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. Jensen A, Sharif H, Kjaer SK <http://h> <http://h>
34. *Hum Reprod Update* 2013 Mar-Apr;19(2):105-23. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET.

**Tab. 1** Farmaci induttori dell'ovulazione e rischio di tumore della mammella: metanalisi condotta su una popolazione complessiva di 976772 donne

FARMACO	overall Risk Ratio (95% CI)
Clomiphene	<b>1.08 (0.98, 1.19)</b>
Altri farmaci specifici per l'infertilità (hCG, hMG, menotropin, GnRH)	<b>0.99 (0.89, 1.11)</b>
Clomiphene + hMG	<b>1.19 (0.96, 1.48)</b>
Altri farmaci per l'infertilità non meglio specificati	<b>0.99 (0.93, 1.06)</b>

Modificato da Tony G. Zreik et al. *Breast Cancer Res Treat*, 2010

**Tab. 2** Il Farmaci induttori dell'ovulazione e rischio di tumore ovarico in una revisione di 47674 casi

Tipo di trattamento	Standardized Incidence Ratio (95%CI) vs popolazione generale	
Nessun farmaco	1.3 (0.83, 2.23)	
Clomiphene	3.1 (1.4, 5.9)	3837 casi- Rossing et al. 1994
hMG/FSH	5.6 (0.1,31.0)	
Nessun farmaco	1.6 (0.6, 3.5)	
Tutti i tipi di farmaco	1.7 (0.6,3.8)	
Clomiphene	2.7 (0.9, 5.8)	2496 casi - Modan et al.1998
Nessun farmaco	1.7 (0.2,6.2)	
Tutti i tipi di farmaco	0.6 (0.2,2.2)	5556 casi -Doyle et al. 2002
No Clomiphene	2.1 (1.4,3.0)	
Clomiphene	1.8 (1.0,3.0)	12193 casi - Brinton et al.2004
<b>No IVF</b>	1.4 (0.4,3.2)	
<b>IVF</b>	<b>1.4 (0.7,2.6)</b>	<b>23592 casi - Klip et al.2002</b>

Modificato da Cetin I. et al. *Placenta* 2008

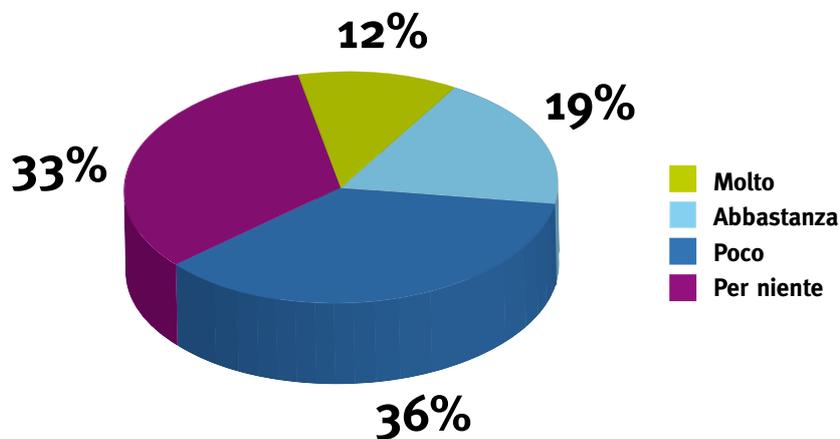
**Tab. 3** Farmaci induttori dell'ovulazione e rischio di tumore dell'utero su una coorte di 54362 donne infertili

FARMACO	Rate Ratio (95% CI)
Clomiphene	1.36 (0.83, 2.23)
Gonadotropine (FSH e HMG)	2.21 (1.08, 4.50)
Analoghi del GnRH	1.09 (0.47, 2.52)
	<b>OVERALL RR (95% CI)</b>
Farmaci per l'infertilità	1.10 (0.69, 1.76)

Modificato da Jensen A et al. *Am J Epidemiol* 2009

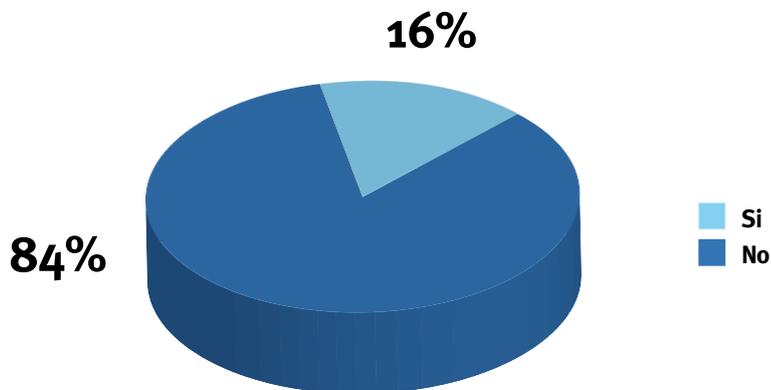
Tab. 4 Risultati del sondaggio di Fertilità Onlus su 100 pazienti infertili

QUANTO TEMETE CHE I FARMACI VI POSSANO CAUSARE NEL TEMPO MALATTIE COME I TUMORI?

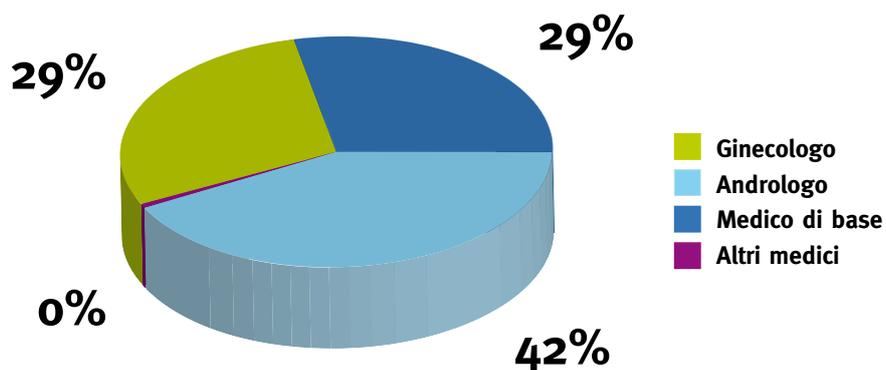


Tab. 4 Risultati del sondaggio di Fertilità Onlus su 100 pazienti infertili

I MEDICI CHE AVETE INCONTRATO FINORA VI HANNO PARLATO DELL'ESISTENZA DI UN LEGAME TRA I FARMACI E IL RISCHIO DI TUMORI?



SE SI QUALI MEDICI:



Le spirali con la tecnologia  
al più **alto livello**  
al costo **più basso**



MULTI-**Safe**®

CU 375



NEO-**Safe**® T

CU 380



MULTI-**Safe**®

CU 375 *short*



*Per informazioni e/o acquisto diretto:*

MKT Pharma

Via Cassia, 1110 - 00189 Roma • Tel. 0639372581 - Fax. 0645438292

e-mail: [info@mktpharma.it](mailto:info@mktpharma.it) • [www.mktpharma.it](http://www.mktpharma.it)

# Oltre lo spermogramma

**Lamberto Coppola, Daniela D. Montagna, Sara Pinto Provenzano, Sebastiana Pappalardo**

*Centri integrati di Andrologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana Tecnomed Nardò (Lecce) e Casa di Cura "Fabia Mater"- Roma.*

Oggi il coinvolgimento del partner maschile nella diagnosi e terapia dell'infertilità di coppia è un problema sempre più sentito. L'approccio al problema va gradualmente modificandosi in quanto, grazie allo sviluppo dell'Andrologia, cresce l'attenzione verso il contributo maschile che in passato veniva quasi interamente trascurato. Solo alcuni casi di infertilità maschile possono essere caratterizzati etiologicamente con analisi standard del liquido seminale; nei casi in cui non si riesca a risalire alla radice del problema si parla di infertilità inspiegata o idiopatica. L'approfondimento diagnostico può coinvolgere lo studio del DNA spermatico (Frammentazione del DNA, maturazione nucleare), dei mitocondri (studio del potenziale mitocondriale), delle caratteristiche del plasma seminale (dosaggi biochimici), di fenomeni apoptotici seminali e dello stress ossidativo.

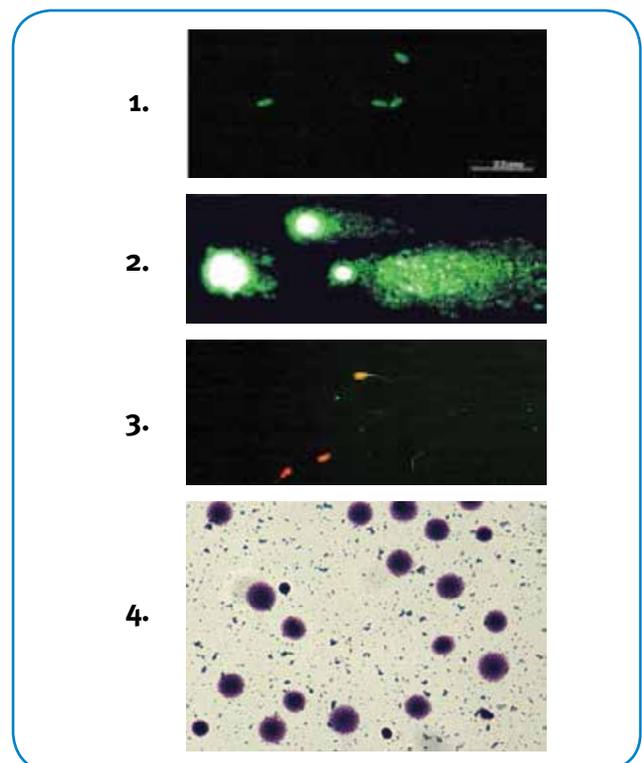
Frammentazione del DNA spermatico. E' stato stabilito che l'integrità del DNA spermatico è fondamentale nel mantenimento del potenziale riproduttivo maschile. Le classiche analisi seminali, che valutano concentrazione, motilità e morfologia nemaspermica danno solo una stima approssimativa della competenza funzionale che non riflette appieno il potenziale fertilizzante degli spermatozoi. Quindi, uomini normospermici possono comunque non essere fertili, a causa di alterazioni del DNA spermatico. L'integrità genomica influenza non solo la capacità fecondante ma anche lo sviluppo embrionale e fetale; tale influenza è nota come effetto tardivo paterno, ed è comune nei casi di poliabortività di origine andrologica. Lo studio dell'integrità del DNA spermatico può essere eseguito con diverse metodiche; non esiste ad oggi una standardizzazione comune sul metodo da utilizzare.

**1. TUNEL:** (TdT-mediated dUTP nick end labeling assay) che permette di quantificare, tramite citometria a flusso, microscopia ottica o a fluorescenza, l'incorporazione di un nucleotide, deossituridina trifosfato (dUTP) in punti di rottura del DNA sia a singolo che a doppio filamento

**2. COMET ASSAY:** che consente di quantificare le rotture del DNA a singolo e doppio filamento in singole cellule che appaiono con una testa fluorescente ed una coda la cui lunghezza e fluorescenza è proporzionale al danno presente

**3. SCSA:** (sperm chromatin structure assay) che permette di quantificare, mediante citofluorimetro, il danno della cromatina spermatica, basandosi sul cambiamento metacromatico dal verde (DNA nativo, a doppia elica) al rosso (DNA denaturato, a singola elica) dell'arancio di acridina

**4. SCD:** (Sperm Chromatin dispersion test) che valuta la presenza di rotture del DNA seguendo la sua decondensazione dopo trattamento acido



Numerosi lavori scientifici mettono in luce l'importanza diagnostica del test, sia nelle gravidanze spontanee che nelle tecniche di PMA.

### Maturazione nucleare: test al blu di anilina

Durante il processo di maturazione, un punto cruciale è rappresentato dalla sostituzione nucleare degli istoni con le protammine (spermiazione). Deficit di protamminazione sono

responsabili di una non corretta condensazione del DNA e quindi di una maggiore suscettibilità a rotture della singola/doppia elica e a mancata decondensazione durante la fecondazione.

Il test, tramite una colorazione specifica per gli istoni, consente di discriminare con microscopia in campo chiaro, spermatozoi con una corretta sostituzione istoni/protammine (che appariranno incolori) da spermatozoi che hanno ritenuto gli istoni, che appariranno colorati in blu.



### Valutazione di processi apoptotici

L'apoptosi o "morte cellulare programmata" è un processo fisiologico che consente all'organismo di eliminare tutte le cellule difettose o invecchiate. Tale processo prevede la marcatura delle cellule destinate alla morte e la rottura del loro DNA, in modo da renderle non funzionanti.

Nell'ambito riproduttivo consente di controllare la sovrapproduzione spermatozoaria, ma diventa causa di infertilità maschile se il mec-

canismo di controllo di tale processo fallisce. Esistono vari test che rilevano diversi aspetti del processo apoptotico: studio delle caspasi, valutazione dell'esternalizzazione della fosfatidilserina, etc. Questi hanno lo scopo di analizzare la presenza nel liquido seminale di spermatozoi sfuggiti ad un processo apoptotico iniziato (apoptosi abortiva). Queste cellule infatti, pur essendo vitali, sono parzialmente compromesse e possono ridurre la fertilità maschile, generare embrioni non vitali o indurre abortività precoce.

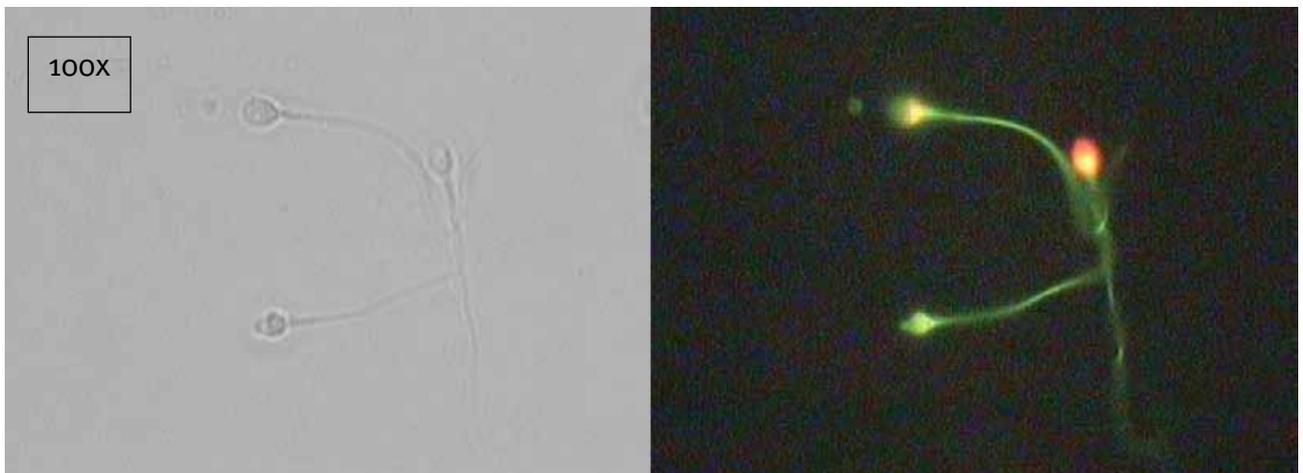
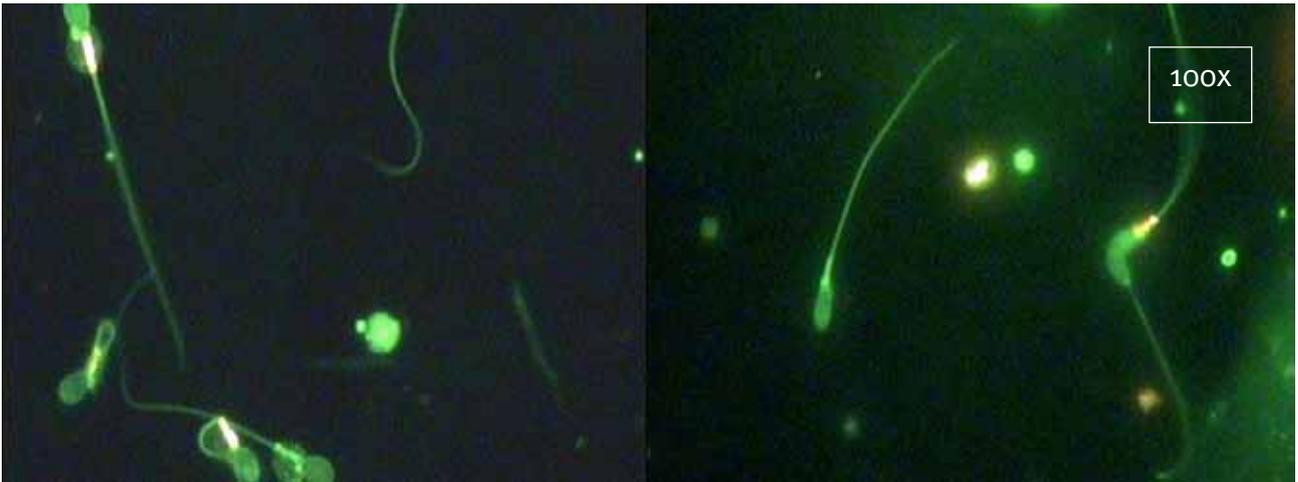


Immagine relativa allo studio delle poli-caspasi spermatozoarie. In verde spermatozoi apoptotici vivi, in rosso spermatozoi necrotici.

### Funzionalità mitocondriale: JC1

L'esame è volto a valutare la funzionalità dei mitocondri presenti nel colletto degli spermatozoi, che ne rappresentano i motori necessari per una corretta motilità. Consente quindi di valutare le possibili cause di astenozoospermie, tra mancata funzionalità mitocondriale o cause differenti, che potranno essere quindi

ulteriormente indagate (carenze nutrizionali (carnitina, fruttosio), alterazioni dei parametri reologici). Il test utilizza anticorpi specifici per strutture mitocondriali marcati con fluorocromi, consentendo di visualizzare all'altezza del colletto degli spot di colore rosso numericamente proporzionali al numero di mitocondri funzionanti. La stessa metodica è attuabile anche in citofluorimetria.



Un ulteriore test volto a valutare indirettamente la funzionalità mitocondriale si serve di uno strumento, l'ossigrafo, in grado di misurare il consumo di ossigeno necessario al metabolismo ossidativo degli spermatozoi in presenza di un substrato metabolico.

### Test biochimici

I test biochimici consentono di avere informazioni sul corretto funzionamento delle ghiandole accessorie dell'apparato genitale maschile e quindi sulla qualità del plasma seminale nel quale si trovano gli spermatozoi.

Tali sostanze sono considerate "marker" di disfunzione o di infezione delle ghiandole come epididimo, vescichette seminali e prostata, oltre a marcatori di possibili ostruzioni seminali, e pertanto la loro determinazione permette di contribuire alla diagnosi di patologie legate a problemi di infertilità.

#### Markers epididimari:

- $\alpha$ -glucosidasi
- L-Carnitina

- Glicerofosforilcolina

#### Markers vescicolari

- Fruttosio

#### Markers Prostatici

- Zinco plasmatico
- Zinco intraspermatozoario
- Acido citrico
- Fosfatasi acida prostatica

### Stress Ossidativo

Fra le cause più comuni di alterazione seminale, con forte impatto sull'integrità del DNA, troviamo lo stress ossidativo, uno sbilanciamento tra produzione di radicali liberi e presenza di un'adeguata barriera antiossidante seminale. I gameti maschili entrano costantemente in contatto con i ROS, i quali, se presenti in concentrazione fisiologica, risultano fondamentali durante determinati processi legati ad alcune funzioni spermatiche, come ad esempio la reazione acrosomiale, la capa-

citazione e la fusione spermatozoo-ovocita. Un aumento dei ROS nel plasma seminale è invece dovuto alla presenza di condizioni patologiche notoriamente correlate ad una riduzione del potenziale di fertilità maschile (infezioni, infiammazioni, congestioni, varicocele, cancro), nonché a fattori esogeni (radiazioni, inquinamento ambientale ed alimentare), e a particolari stili di vita (tabagismo, alcolismo, tossicodipendenza). Inoltre bisogna tener conto della fisiologica assenza di citoplasma negli spermatozoi maturi che comporta la perdita di importanti sistemi antiossidanti e di enzimi ristrutturanti. L'eccessiva quantità di ROS, quindi, può essere causa di alterazioni strutturali e funzionali dello spermatozoo

matturo, poiché la loro presenza in eccesso contribuisce alla perossidazione dei lipidi di membrana, all'ossidazione delle proteine e al danneggiamento del DNA.

La tecnica gold standard nella valutazione di questi parametri è la chemiluminescenza; nella clinica di routine è in realtà pratico l'utilizzo di kit commerciali che valutino la lipoperossidazione delle membrane nemaspermiche e la barriera antiossidante, come potenziale antiossidante totale o come singoli componenti della barriera (componenti esogeni quali vitamine C ed E, polifenoli, glutazione, etc). Utile risulta anche la valutazione degli antiossidanti enzimatici, quali Glutazione perossidasi, Superossido dismutasi e Catalasi.

## Bibliografia

1. Ass.A.I. (Associazione Andrologi Italiani), Manuale sull'esame del liquido seminale, a cura di Voliani S. et Olivieri L, Percorsi Editoriali Carocci Editore, Ottobre 2013.
2. Conrado Avendaño M.S. et al, DNA fragmentation of normal spermatozoa negatively impacts embryo quality and intracytoplasmic sperm injection outcome, *Fertility and Sterility*, Vol. 94, No. 2:549-557, July 2010
3. Coppola L, et al, Lo stress ossidativo nel liquido seminale, *FITOTERAPIA ED INTEGRATORI IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA*, 1-6, CIC Edizioni Internazionali, 2009
4. Ferramosca A, Pinto Provenzano S, Coppola L, Zara V, Mitochondrial Respiratory Efficiency is Positively Correlated With Human Sperm Motility, *Urology*, 4, 79:809-814, 2012
5. Ferramosca A, Pinto Provenzano S, Montagna DD, Coppola L, Zara V, Oxidative Stress Negatively Affects Human Sperm Mitochondrial Respiration, *Urology*, 1, 82:78-83, 2013
7. Giannoccaro A et al, Assessment of viability, chromatin structure stability, mitochondrial function and motility of stallion fresh sperm by using objective methodologies, *Journal of Cell and Animal Biology* Vol. 4(2), pp. 034-041, February 2010
8. Hammad ME et al, The effect of chromatin condensation (Aniline Bluestaining) and morphology (strict criteria) of human spermatozoa on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an intracytoplasmic sperm injection programme, *Human Reproduction* vol 11 no 11 pp 2468-2471, 1996
9. Hammad ME et al, Comparison between chromatin condensation and morphology from testis biopsy extracted and ejaculated spermatozoa and their relationship to ICSI outcome, *Human Reproduction* vol.14 no.2 pp.363-367, 1999
10. Marchetti C, et al Comparison of four fluorochromes for the detection of the inner mitochondrial membrane potential in human spermatozoa and their correlation with sperm motility, *Human Reproduction*, 19: 2267-2276, 2004,
11. Medhi M et al, Detection of DNA fragmentation in human spermatozoa: correlation with semen parameters, *Andrologia*, 41(6):383-6, 2009
12. Montagna DD et al, Integrità del DNA spermatico nelle gravidanze spontanee, *Atti del Congresso SIA*, Novembre 2011
13. Nuñez-Calonge R et al, An Improved Experimental Model for Understanding the Impact of Sperm DNA Fragmentation on Human Pregnancy Following ICSI, *Reprod*, 19(11):1163-8, 2012
14. Ricci G et al. Apoptosis in human sperm: its correlation with semen quality and the presence of leukocytes *Hum. Reprod.* 17, 2665-2672, 2002
15. Tunc, O & Tremellen, K, Oxidative DNA damage impairs global sperm DNA methylation in infertile men, *J Assist Reprod Genet*, 26:537-544, 2009
16. Vincent, WA, et al. DNA Integrity Is Compromised in Protamine-Deficient Human Sperm, *Journal of Andrology*, Vol. 26, No. 6, November/December 2005



## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

nomegestrolo acetato 2,5 mg/estradolo 1,5 mg

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Zoely 2,5 mg/1,5 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Compresse attive bianche rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di nomegestrolo acetato e 1,5 mg di estradiolo (come emiidrato). Compresse placebo gialle rivestite con film: la compressa non contiene principi attivi. **Eccezioni con effetti noti:** Ogni compressa attiva bianca rivestita con film contiene 57,71 mg di lattosio monoidrato. Ogni compressa placebo gialla rivestita con film contiene 61,76 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresa rivestita con film (compressa). Compresse attive rivestite con film: bianche, rotonde, con la scritta "ne" impressa su entrambi i lati. Compresse placebo rivestite con film: gialle, rotonde, con la scritta "p" impressa su entrambi i lati. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Contraccezione orale. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** **Posologia** Deve essere assunta una compressa ogni giorno, per 28 giorni consecutivi. Ogni confezione inizia con 24 compresse attive bianche, seguite da 4 compresse placebo gialle. Una volta terminata una confezione si inizia immediatamente la confezione successiva, senza interrompere l'assunzione giornaliera delle compresse e indipendentemente dalla presenza o assenza del sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento da sospensione inizia generalmente dopo 23 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa bianca e può non essere ancora terminato all'inizio della nuova confezione. Vedere "Controllo del ciclo" nel paragrafo 4.4. **Popolazioni particolari** **Compromissione renale** Benché non siano disponibili dati in pazienti con compromissione renale, è improbabile che la compromissione renale abbia effetti sull'eliminazione di nomegestrolo acetato ed estradiolo. **Compromissione epatica** Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con insufficienza epatica. Poiché il metabolismo degli ormoni steroidei può essere compromesso nelle pazienti con malattia epatica grave, l'uso di Zoely non è indicato in queste donne fino a che i valori di funzionalità epatica non siano ritornati normali (vedere paragrafo 4.3). **Modo di somministrazione** Uso orale. **Come prendere Zoely** Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere assunte con un po' di liquido, secondo necessità, nell'ordine indicato sul blister. Alla confezione sono allegate etichette adesive che recano l'indicazione dei 7 giorni della settimana. La donna deve scegliere l'etichetta che inizia con il giorno in cui comincia ad assumere le compresse e applicarla sul blister. **Come iniziare a prendere Zoely** **In assenza di una contraccezione ormonale precedente (nel mese passato)** La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo naturale (cioè il primo giorno delle mestruazioni). In tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. **Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivi orali combinati (COC), anello vaginale o cerotto transdermico)** La donna deve assumere Zoely preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo COC precedente, al più tardi il giorno successivo all'intervallo senza assunzione di compresse o con assunzione di compresse placebo del suo COC precedente. In caso di anello vaginale o cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere Zoely preferibilmente il giorno della rimozione del dispositivo, al più tardi il giorno previsto per l'applicazione successiva. **Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, impianto, iniettabile) o di un dispositivo intrauterino ormonale (Intra Uterine System, IUS).** Il passaggio dalla minipillola può avvenire in un giorno qualsiasi e Zoely deve essere assunto il giorno successivo. Un impianto o IUS può essere rimosso in un giorno qualsiasi e Zoely deve essere assunto il giorno della rimozione. Nel caso di un contraccettivo iniettabile, Zoely deve essere assunto il giorno nel quale sarebbe stata prevista l'iniezione successiva. In tutti questi casi, alla donna deve essere consigliato di utilizzare un metodo di barriera aggiuntivo fino a che siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse attive bianche. **Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza** L'assunzione può essere iniziata immediatamente. In tal caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. **Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza** Alla donna deve essere consigliata l'assunzione tra i giorni 21 e 28 dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio più tardivo, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera aggiuntivo fino a che non siano trascorsi 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse attive bianche. Tuttavia, se sono già avvenuti rapporti sessuali, prima di iniziare l'uso del COC deve essere esclusa una gravidanza, oppure la donna deve attendere la comparsa del primo ciclo mestruale. Per l'uso durante l'allattamento vedere paragrafo 4.6. **Come comportarsi in caso di dimenticanza di una o più compresse** Le raccomandazioni seguenti si riferiscono esclusivamente alla dimenticanza delle compresse attive bianche: In caso di ritardo inferiore a 12 ore nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive all'ora abituale. In caso di ritardo superiore a 12 ore nell'assunzione di una qualsiasi compressa attiva, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Il comportamento da tenersi in caso di dimenticanza si basa su due regole fondamentali: • sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta di compresse attive bianche per una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovario. • quante più compresse attive bianche sono state dimenticate e quanto più vicino sono alle 4 compresse placebo gialle, tanto maggiore è il rischio di gravidanza. **Giorno 17** La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale. Inoltre, nei 7 giorni successivi deve essere utilizzato un metodo di barriera, ad esempio un preservativo. In caso di rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza. **Giorno 817** La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale. A condizione che la donna abbia assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. Tuttavia, se ha dimenticato più di 1 compressa, la donna deve essere istruita ad adottare ulteriori misure precauzionali per 7 giorni. **Giorno 1824** Il rischio di affidabilità ridotta è imminente per la vicinanza con la fase di assunzione delle compresse placebo. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, può ancora essere prevenuta una riduzione della protezione contraccettiva. Attenendosi ad una delle due opzioni seguenti non è quindi necessario adottare ulteriori misure contraccettive, a condizione che la donna abbia assunto correttamente tutte le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata. In caso contrario, deve attenersi alla prima delle due opzioni e adottare ulteriori misure precauzionali nei 7 giorni successivi. 1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi continua ad assumere le compresse all'ora abituale, fino a terminare le compresse attive. Le 4 compresse placebo dell'ultima fila devono essere smaltite. La confezione blister successiva deve essere iniziata immediatamente. È improbabile che si verifichi un sanguinamento da sospensione fino al termine delle compresse attive della seconda confezione, ma durante l'assunzione delle compresse possono manifestarsi spotting o metrorragia. 2. La donna può anche essere istruita a interrompere l'assunzione delle compresse attive della confezione blister attuale. In tal caso, deve assumere le compresse placebo dell'ultima fila per un massimo di 4 giorni, compresi i giorni in cui ha dimenticato le compresse, e quindi proseguire con la confezione blister successiva. Se la donna ha dimenticato di assumere qualche compressa e conseguente assenza del sanguinamento da sospensione nella fase delle compresse placebo, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza. Dimenticanza di compresse placebo gialle. La protezione contraccettiva non è ridotta. Le compresse gialle dell'ultima (4ª) fila del blister possono essere ignorate. Tuttavia, le compresse dimenticate devono essere eliminate per evitare di prolungare inavvertitamente la fase di assunzione del placebo. **Avvertenze in caso di disturbi gastrointestinali** In caso di disturbi gastrointestinali gravi (ad es. vomito o diarrea), l'assorbimento dei principi attivi può essere incompleto e devono essere adottate misure contraccettive addizionali. In caso di vomito entro 34 ore dopo l'assunzione di una compressa bianca, una nuova compressa deve essere assunta al più presto. Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dall'ora di assunzione abituale. Qualora trascorrono più di 12 ore, si applicano le istruzioni relative alla dimenticanza delle compresse riportate nel paragrafo 4.2 "Come comportarsi in caso di dimenticanza di una o più compresse". Se la donna non desidera modificare lo schema abituale di assunzione, deve prelevare la compressa o le compresse bianche aggiuntive da un'altra confezione. **Come spostare o ritardare le mestruazioni** Per ritardare le mestruazioni, la donna deve proseguire con un'altra confezione blister di Zoely senza assumere le compresse placebo gialle della confezione attuale. Il ciclo può essere prolungato nella misura desiderata, fino al termine delle compresse attive bianche della seconda confezione. L'assunzione regolare di Zoely riprenderà dopo che siano state assunte le compresse placebo gialle della seconda confezione. La donna nella fase di prolungamento del ciclo potrà presentare metrorragia o spotting. Per spostare le mestruazioni a un giorno della settimana diverso da quello previsto dallo schema di assunzione attuale, la donna può accorciare la fase delle compresse placebo gialle di un massimo di 4 giorni. Quanto più breve sarà l'intervallo, tanto maggiore sarà il rischio che non si verifichi il sanguinamento da sospensione e che si manifestino metrorragia e spotting durante l'assunzione della confezione successiva (come avviene quando ritarda la mestruazione). **4.3 Controindicazioni.** I COC non devono essere utilizzati in presenza di una qualsiasi delle condizioni riportate di seguito. Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i COC contenenti 17βestradolo, le controindicazioni dei COC contenenti eti-

nilestradiolo sono considerate valide anche per Zoely. Se una qualsiasi delle condizioni seguenti dovesse verificarsi per la prima volta durante l'uso di Zoely, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta. • Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. • Presenza o anamnesi di trombosi venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare). • Presenza o anamnesi di trombosi arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio, angina pectoris). • Presenza o anamnesi di accidente cerebrovascolare. • Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali. • Presenza di un grave o di molteplici fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa (vedere paragrafo 4.4), come ad es.: - diabete mellito con sintomi vascolari; - ipertensione grave; - dislipoproteinemica grave. • Predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa, come ad es. resistenza alla proteina C attivata (APC), deficit di antitrombina-III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante). • Pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata a ipertrigliceridemia grave. • Presenza o anamnesi di malattia epatica grave fino al ritorno alla normalità dei valori di funzionalità epatica. • Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni). • Tumori maligni dipendenti da steroidi sessuali noti o sospetti (ad es. tumori degli organi genitali o della mammella). • Emorragia vaginale non diagnosticata. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Avvertenze In presenza di una qualsiasi delle condizioni/fattori di rischio citati di seguito, i benefici dell'uso di Zoely devono essere valutati caso per caso in rapporto ai possibili rischi e discussi con la donna prima che decida di assumere Zoely. In caso di peggioramento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio citati, la donna deve contattare il proprio medico. Il medico dovrà quindi decidere se l'uso di Zoely debba essere interrotto. Tutti i dati riportati di seguito si basano sui dati epidemiologici ottenuti con COC contenenti etinilestradiolo. Zoely contiene 17 estradiolo. Poiché non sono ancora disponibili dati epidemiologici riguardanti i COC contenenti estradiolo, le avvertenze sono considerate valide anche per Zoely. **Patologie circolatorie** • L'uso di un qualsiasi COC (Zoely compreso) comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al mancato uso. L'aumento del rischio di TEV è massimo nel primo anno in cui la donna utilizza un contraccettivo orale combinato. • Gli studi epidemiologici hanno mostrato che, nelle donne senza fattori di rischio noti per la TEV che utilizzano contraccettivi orali combinati contenenti basse dosi di estrogeni (<50 µg di etinilestradiolo), l'incidenza della TEV è compresa tra circa 20 casi per 100.000 anni-donna (per i COC contenenti levonorgestrel) e 40 casi per 100.000 anni-donna (per i COC contenenti desogestrel/gestodene). In confronto, si osservano 510 casi per 100.000 anni-donna nelle non utilizzatrici e 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV è fatale nell'12 % dei casi. Non è noto come Zoely influisca su questo rischio in confronto ad altri COC. • Dagli studi epidemiologici emerge inoltre un'associazione tra l'uso dei COC e un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio). • In casi estremamente rari, nelle utilizzatrici di COC è stata segnalata trombosi a carico di altri vasi sanguigni, ad es. delle vene o arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche. Non esiste consenso sulla correlazione tra la comparsa di tali eventi e l'uso dei COC. • I sintomi della trombosi venosa o arteriosa o di un insulto cerebrovascolare possono comprendere: dolore e/o gonfiore inusuale unilaterale all'arto inferiore; dolore improvviso intenso al torace, con o senza irradiazione al braccio sinistro; dispnea improvvisa; crisi improvvisa di tosse; qualsiasi cefalea inusuale, grave, prolungata; improvvisa perdita parziale o totale del visus; diplopia; disartria o afasia; vertigine; collasso con o senza crisi focale; improvvisa debolezza o intorpidimento molto marcato a carico di un lato o di una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto. • Il rischio di eventi tromboembolici nelle utilizzatrici di COC aumenta con: - l'aumento dell'età; - un'anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia venosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima di usare un contraccettivo ormonale qualsiasi; - immobilizzazione prolungata, interventi di chirurgia rilevanti, qualsiasi intervento chirurgico a carico degli arti inferiori, trauma considerevole. In tali situazioni è opportuno interrompere l'uso del medicinale (in caso di interventi di chirurgia elettiva almeno quattro settimane prima) e non riprenderlo prima che siano trascorse due settimane dopo la rimobilizzazione completa. Il trattamento antitrombotico deve essere preso in considerazione se l'uso del COC non è stato interrotto; - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>). • Non esiste consenso sul ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio della trombosi venosa. • Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un insulto cerebrovascolare nelle utilizzatrici di COC aumenta con: - l'aumento dell'età; - il fumo (il rischio aumenta ulteriormente nelle forti fumatrici e con l'aumento dell'età, in particolare nelle donne sopra i 35 anni d'età. Le donne di età superiore a 35 anni devono essere fortemente esortate a non fumare se desiderano utilizzare un COC); - dislipoproteinemica; - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>); - ipertensione; - emicrania; - patologia delle valvole cardiache; - fibrillazione atriale; - anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima di usare un contraccettivo ormonale qualsiasi. • Le altre condizioni mediche che sono state associate a eventi circolatori avversi comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremicoemolitica, malattie intestinali infiammatorie croniche (ad es. morbo di Crohn o colite ulcerosa) e malattia a cellule falciformi. • L'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio deve essere tenuto in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6). • Un aumento della frequenza o gravità dell'emicrania (che può essere prodromica a un evento cerebrovascolare) durante l'uso del COC può essere un motivo per interrompere immediatamente l'uso di Zoely. Le utilizzatrici dei COC devono essere istruite specificamente a contattare il medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o confermata, l'uso del COC deve essere interrotto. Deve essere iniziata una contraccezione adeguata a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici). **Tumori** • In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumento del rischio di carcinoma cervicale nelle donne che utilizzano COC per periodi prolungati (> 5 anni), ma è ancora controverso quanto questi dati siano attribuibili ad altri fattori, come ad es. il comportamento sessuale e il virus del papilloma umano (HPV). Non sono disponibili dati epidemiologici sul rischio di carcinoma cervicale nelle utilizzatrici di Zoely. • Con l'uso di COC a dosaggio superiore (50 µg di etinilestradiolo), il rischio di carcinoma dell'endometrio e di carcinoma ovarico è ridotto. Deve essere confermato se ciò sia valido anche per i COC contenenti 17β-estradiolo. • Una metaanalisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato che esiste un rischio relativo lievemente aumentato (RR = 1,24) di diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che attualmente utilizzano COC. Il rischio aggiuntivo scompare gradualmente nei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso di COC. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni d'età, il maggiore numero di diagnosi di carcinoma mammario nelle utilizzatrici attuali e recenti di COC è basso in relazione al rischio complessivo di carcinoma mammario. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che utilizzano o hanno utilizzato COC tende ad essere generalmente in uno stadio clinicamente meno avanzato del carcinoma diagnosticato nelle donne che non hanno mai utilizzato COC. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una diagnosi più precoce del carcinoma mammario nelle utilizzatrici di COC, agli effetti biologici dei COC o a una combinazione di questi due fattori. • In casi rari sono stati segnalati tumori epatici benigni e, ancora più raramente, tumori epatici maligni nelle utilizzatrici di COC. In casi isolati, questi tumori hanno causato emorragie intraaddominali con pericolo di vita. Un tumore epatico deve quindi essere considerato nella diagnosi differenziale in presenza di dolore grave in sede addominale superiore, aumento di volume del fegato o segni di emorragia intraaddominale nelle utilizzatrici di COC. **Altre condizioni** • Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare positiva per l'ipertrigliceridemia possono avere un rischio aumentato di pancreatite durante l'uso di COC. • Sebbene siano stati osservati lievi aumenti della pressione arteriosa in molte utilizzatrici di COC, gli aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una correlazione tra l'uso di COC e l'ipertensione clinica. Tuttavia, se si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa e duratura durante l'uso di un COC, è prudente che il medico sospenda l'assunzione delle compresse e tratti l'ipertensione. Se appropriato, l'uso di COC può essere ripreso se è possibile ottenere valori pressori normali con la terapia antiipertensiva. • È stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni sia durante la gravidanza, sia durante l'uso dei COC, ma l'evidenza di una correlazione con l'uso dei COC non è definitiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremicoemolitica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita dell'udito correlata a otosclerosi. • Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema. • La presenza di una disfunzione epatica acuta o cronica può rendere necessaria l'interruzione dell'uso dei COC fino al ritorno alla normalità dei marker di funzionalità epatica. Una recidiva di ittero colestatico verificatosi per la prima volta durante la gravidanza o l'uso pregresso di steroidi sessuali rende necessaria l'interruzione dell'uso dei COC. • Benché i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza di una necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano COC a basse dosi (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate con attenzione durante l'uso di un COC, in particolare nei primi mesi di assunzione. • Il peggioramento di una depressione, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa sono stati associati all'uso dei COC. • Occasionalmente può verificarsi cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso dei COC. • Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **Esame/consulto medico** Prima di iniziare o riprendere l'uso di un COC deve essere raccolta l'anamnesi completa (comprendente l'anamnesi familiare) e deve essere esclusa una gravidanza. La pressione arteriosa deve essere misurata e, se indicato dal punto di vista clinico, deve essere effettuato un esame obiettivo che tenga conto delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e avvertenze (vedere paragrafo 4.4). La donna deve inoltre essere istruita a leggere con attenzione il foglio illustrativo e ad attenersi alle istruzioni. La frequenza e la natura dei successivi controlli periodici devono essere basate sulle linee guida standard e personalizzate per ogni donna. Le donne devono essere informate che i contraccettivi orali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie a trasmissione sessuale. **Efficacia ridotta** L'efficacia dei COC può essere ridotta, ad esempio, in caso di dimenticanza delle compresse (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastrointestinali durante l'assunzione delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o trattamenti concomitanti con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5). **Controllo del ciclo** Con tutti i COC si possono verificare perdite di sangue irregolari (spotting o metrorraggia), in particolare nei primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di qualsiasi perdita ematica irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa 3 cicli. La percentuale di utilizzatrici di Zoely che ha manifestato perdite di sangue all'interno del ciclo dopo tale periodo di adattamento è stata del 1520 %. Se le irregolarità persistono o si verificano dopo cicli in precedenza regolari, cause non ormonali devono essere considerate e procedure diagnostiche adeguate sono indicate per escludere la presenza di neoplasie maligne o di una gravidanza. Può essere necessario un raschiamento. Nelle utilizzatrici di Zoely, la durata dei sanguinamenti da sospensione ammonta in media a 34 giorni. Nelle utilizzatrici di Zoely è anche possibile che non si verifichi il sanguinamento da sospensione, benché non siano in gravidanza. Negli studi clinici, il sanguinamento da sospensione è stata assente nei cicli 112 nel 1832 % dei casi. In tali casi, l'assenza del sanguinamento da sospensione non è stata associata a una maggiore frequenza di metrorraggia/spotting nei cicli successivi. Il 4,6 % delle donne non ha manifestato sanguinamento da sospensione nei primi tre cicli di utilizzo, e in questo sottogruppo l'assenza di sanguinamento da sospensione

ne nei cicli successivi è stata frequente, essendo compresa tra il 76 % e l'87 % delle donne. Il 28 % delle donne non ha manifestato sanguinamento da sospensione in almeno uno dei cicli 2, 3 e 4, associato con un'assenza di sanguinamento da sospensione più frequente nei cicli successivi, compresa tra il 51 % e il 62 %. Se il sanguinamento da sospensione è assente e Zoely è stato assunto secondo le istruzioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in gravidanza. Tuttavia, una gravidanza deve essere esclusa prima di continuare l'uso di Zoely, se Zoely non è stato assunto come prescritto o in caso di assenza di due sanguinamenti da sospensione consecutivi. **Popolazione pediatrica** Non è noto se la quantità di estradiolo contenuta in Zoely sia sufficiente a mantenere livelli adeguati di estradiolo nelle adolescenti, in particolare per quanto riguarda l'acquisizione di massa ossea (vedere paragrafo 5.2). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** *Interazioni con altri medicinali con Zoely* Le interazioni tra i contraccettivi orali e i medicinali induttori enzimatici possono indurre metrorragia e anche fallimento contraccettivo. Esempi di principi attivi che inducono gli enzimi epatici e, quindi, aumentano la clearance degli ormoni sessuali, comprendono: fenitoina, fenobarbital, primidone, bosentan, carbamazepina, rifampicina e medicinali o preparati erboristici contenenti erba di San Giovanni e, in misura ridotta, oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. Anche gli inibitori della proteasi HIV che hanno un potenziale di induzione (ad es. ritonavir e nelfinavir) e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. nevirapina ed efavirenz) possono influire sul metabolismo epatico. Con le sostanze induttrici degli enzimi epatici, deve essere utilizzato un metodo di barriera durante la co-somministrazione dei medicinali e nei 28 giorni successivi alla loro sospensione. In caso di trattamento prolungato con sostanze induttrici degli enzimi epatici deve essere preso in considerazione un metodo contraccettivo alternativo. Non sono stati effettuati studi di interazione con Zoely, ma due studi con rifampicina e ketoconazolo, rispettivamente, sono stati effettuati con una combinazione ad alte dosi di nomegestrolo acetato-estradiolo (nomegestrolo acetato 3,75 mg + 1,5 mg di estradiolo) in donne in postmenopausa. L'uso concomitante di rifampicina riduce l'AUC<sub>0-∞</sub> di nomegestrolo acetato del 95 % e aumenta l'AUC<sub>0-14h</sub> di estradiolo del 25 %. L'uso concomitante di ketoconazolo (dose singola da 200 mg) non modifica il metabolismo dell'estradiolo, ma sono stati osservati aumenti privi di rilevanza clinica del picco di concentrazione (85 %) e dell'AUC<sub>0-∞</sub> (115 %) di nomegestrolo acetato. Conclusioni simili sono attese nelle donne potenzialmente fertili. *Effetti di Zoely su altri medicinali* I contraccettivi orali possono alterare il metabolismo di altri medicinali. Particolare attenzione deve essere prestata all'interazione con lamotrigina. *Esami diagnostici* L'uso di steroidi contraccettivi può influire sui risultati di determinati esami diagnostici, inclusi i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), ad es. della globulina che lega i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni sono generalmente comprese negli intervalli normali di laboratorio. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** *Gravidanza* Zoely non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante l'assunzione di Zoely, l'ulteriore assunzione deve essere interrotta. La maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato né un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini di donne che hanno fatto uso di COC contenenti etinilestradiolo prima della gravidanza, né un effetto teratogeno in caso di assunzione accidentale di COC contenenti etinilestradiolo nelle fasi precoci della gravidanza. I dati clinici su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di effetti avversi di Zoely sul feto o neonato. Negli studi sugli animali è stata osservata una tossicità riproduttiva con la combinazione nomegestrolo acetato / estradiolo (vedere dati preclinici di sicurezza nel paragrafo 5.3). *Allattamento* Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno, ma non vi sono prove di effetti avversi sulla salute del bambino. L'allattamento può essere influenzato dai COC, perché questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei COC non deve essere raccomandato fino allo svezzamento completo e alle donne che desiderano allattare deve essere proposto un metodo contraccettivo alternativo. *Fertilità* Zoely è indicato per la prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Con Zoely non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, nelle utilizzatrici di COC non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** *Riassunto del profilo di sicurezza* Sono stati condotti sei studi clinici multicentrici della durata massima di un anno per valutare la sicurezza di Zoely. Sono state arruolate in totale 3.434 donne di età compresa tra 18 e 50 anni, che hanno completato 33.828 cicli. *Eventi tromboembolici venosi* Durante l'uso *postmarketing* di Zoely sono stati segnalati eventi tromboembolici venosi (frequenza non nota). Vedere anche paragrafo 4.4. "Patologie circolatorie". *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse* Le reazioni avverse possibilmente correlate che sono state osservate nelle utilizzatrici di Zoely sono elencate nella tabella seguente. Tutte le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100) e raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa secondo la terminologia MedDRA <sup>1</sup>			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			aumento dell'appetito, ritenzione idrica	diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici		riduzione della libido, depressione/umore depresso, alterazioni dell'umore		aumento della libido
Patologie del sistema nervoso		cefalea, emicrania		disturbi dell'attenzione
Patologie dell'occhio				intolleranza alle lenti a contatto/ secchezza oculare
Patologie vascolari			vampate	
Patologie gastrointestinali		nausea	Distensione addominale	secchezza del cavo orale
Patologie epatobiliari				colecistiti, colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	acne		iperidrosi, alopecia, prurito, pelle secca, seborrea	cloasma, ipertricosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			sensazione di pesantezza	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento da sospensione anomala	metrorragia, menorragia, dolore mammario, dolore pelvico	ipomenorrea, gonfiore mammario, galattorrea, spasmo uterino, sindrome premenstruale, massa in sede mammaria, dispareunia, secchezza vulvovaginale	odore vaginale, fastidio vulvovaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			irritabilità, edema	fame
Esami diagnostici		aumento del peso corporeo	aumento degli enzimi epatici	

<sup>1</sup>Nell'elenco è riportato il termine MedDRA più adatto a descrivere una determinata reazione avversa. I sinonimi o le condizioni correlate non compaiono nell'elenco, ma devono essere tenuti in considerazione.

Oltre alle reazioni avverse sopra indicate, nelle utilizzatrici di Zoely sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (frequenza non nota). **Descrizione di reazioni avverse selezionate** Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo è stata osservata una serie di reazioni avverse, che sono discusse più dettagliatamente nel paragrafo 4.4. Queste includono eventi tromboembolici venosi con aumento del rischio di tromboembolia venosa in tutte le donne che utilizzano un contraccettivo orale combinato. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite: Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

**4.9 Sovradosaggio.** Dosi multiple massime pari a cinque volte la dose giornaliera di Zoely e dosi singole massime pari a 40 volte la dose giornaliera di solo nomegestrolo acetato sono state utilizzate nelle donne senza che si siano presentati problemi di sicurezza. Sulla base dell'esperienza complessiva con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono presentarsi sono nausea, vomito e, nelle ragazze, lieve perdita di sangue vaginale. Non esistono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse, codice ATC: G03AA14. Il nomegestrolo acetato è un progestinico altamente selettivo, derivato dal progesterone, un ormone steroideo naturale. Il nomegestrolo acetato presenta un'elevata affinità per il recettore umano del progesterone e possiede un'attività anti-gonadotropica, un'attività antiestrogenica mediata dal recettore del progesterone, una moderata attività anti-androgenica, ed è privo di qualsiasi attività estrogena, androgena, glucocorticoidica o mineralocorticoidica. L'estrogeno contenuto in Zoely è il 17 $\beta$ -estradiolo, un estrogeno naturale identico al 17 $\beta$ -estradiolo endogeno umano. L'effetto contraccettivo di Zoely si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e le alterazioni della secrezione cervicale. In due studi comparativi randomizzati, in aperto, di efficacia-sicurezza, oltre 3.200 donne sono state trattate per un massimo di 13 cicli consecutivi con Zoely e oltre 1.000 donne con drospirenone **3 mg** - etinilestradiolo **30  $\mu$ g** (regime 21/7). Nel gruppo di Zoely sono stati riportati acne nel 15,4 % delle donne (contro il 7,9 % nel gruppo di confronto), aumento ponderale nell'8,6 % delle donne (contro il 5,7 % nel gruppo di confronto) e sanguinamento da sospensione anomala (principalmente assenza di sanguinamento da sospensione) nel 10,5 % delle donne (contro lo 0,5 % nel gruppo di confronto). Nello studio clinico condotto con Zoely nell'Unione Europea sono stati determinati i seguenti indici di Pearl per la fascia d'età compresa tra 18 e 35 anni: - Insuccesso del metodo: 0,40 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 1,03) - Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: 0,38 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 0,97). Nello studio clinico condotto con Zoely negli Stati Uniti sono stati determinati i seguenti indici di Pearl per la fascia d'età compresa tra 18 e 35 anni: - Insuccesso del metodo: 1,22 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 2,18) - Insuccesso del metodo ed errore dell'utilizzatrice: 1,16 (limite superiore 95 % intervallo di confidenza 2,08). In uno studio randomizzato, in aperto, 32 donne sono state trattate per 6 cicli con Zoely. Dopo l'interruzione dell'assunzione di Zoely, nel 79 % delle donne è stata osservata una ripresa dell'ovulazione nei primi 28 giorni successivi all'ultima compressa assunta. In uno studio clinico è stata valutata l'istologia endometriale in un sottogruppo di donne (n = 32) dopo 13 cicli di trattamento. Non sono stati rilevati risultati anomali.

**Popolazione pediatrica** Non sono disponibili dati di efficacia e di sicurezza nelle adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età. I dati farmacocinetici disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche. Nomegestrolo acetato Assorbimento** Il nomegestrolo acetato somministrato per via orale è assorbito rapidamente. Le massime concentrazioni plasmatiche di nomegestrolo acetato, pari a circa 7 ng/ml, sono raggiunte 2 h dopo somministrazione singola. La biodisponibilità assoluta di nomegestrolo acetato dopo una dose singola è del 63 %. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti con l'assunzione di cibo sulla biodisponibilità di nomegestrolo acetato.

**Distribuzione** Il nomegestrolo acetato è ampiamente legato all'albumina (9798 %), ma non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (*Corticoid Binding Globulin*, CBG). Il volume di distribuzione apparente di nomegestrolo acetato allo stato stazionario è di 1.645  $\pm$  576 l.

**Biotrasformazione** Il nomegestrolo acetato è metabolizzato in molti metaboliti idrossilati inattivi da parte degli enzimi epatici del citocromo P450, principalmente CYP3A4 e CYP3A5, con un possibile contributo di CYP2C19 e CYP2C8. Il nomegestrolo acetato e i suoi metaboliti idrossilati subiscono un esteso metabolismo di fase 2, con formazione di glucurono e solfato coniugati. La clearance apparente allo stato stazionario è di 26 l/h. **Eliminazione** L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di 46 h (range di 2883 h) allo stato stazionario. L'emivita di eliminazione dei metaboliti non è stata determinata. Il nomegestrolo acetato è escreto con le urine e le feci. Approssimativamente l'80 % della dose è escreto nelle urine e nelle feci entro 4 giorni. L'escrezione di nomegestrolo acetato è stata pressoché completa dopo 10 giorni e le quantità escrete sono state superiori nelle feci in confronto alle urine. **Linearità** È stata osservata linearità di dose nel range 0,6255 mg (valutata in donne fertili e in post-menopausa).

**Condizioni di stato stazionario** La farmacocinetica del nomegestrolo acetato non è influenzata dall'SHBG. Lo stato stazionario è raggiunto dopo 5 giorni. Le massime concentrazioni plasmatiche di nomegestrolo acetato, pari a circa 12 ng/ml, sono raggiunte 1,5 h dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario sono di 4 ng/ml.

**Interazioni farmacologiche** In vitro, il nomegestrolo acetato non determina induzione o inibizione di rilievo degli enzimi del citocromo P450 e non presenta interazioni clinicamente rilevanti con la proteina di trasporto P-gp.

**Estradiolo Assorbimento** L'estradiolo è soggetto a un marcato effetto di primo passaggio dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente dell'1 %. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti con l'assunzione di cibo sulla biodisponibilità di estradiolo.

**Distribuzione** La distribuzione dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. Gli estrogeni sono ampiamente distribuiti nell'organismo e generalmente presenti in concentrazioni maggiori negli organi bersaglio degli ormoni sessuali. L'estradiolo circola nel sangue legato alla SHBG (37 %) e all'albumina (61 %), mentre solo l'12 % circa è libero.

**Biotrasformazione** L'estradiolo esogeno somministrato per via orale è ampiamente metabolizzato. Il metabolismo dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. L'estradiolo è rapidamente trasformato nell'intestino e nel fegato in molti metaboliti, principalmente estrone, che vengono successivamente coniugati ed entrano nella circolazione enteroepatica. Esiste un equilibrio dinamico tra estradiolo, estrone ed estrone-solfato dovuto a diverse attività enzimatiche comprendenti estradiolo-deidrogenasi, solfotransferasi e arilsofatasi. L'ossidazione di estrone ed estradiolo è dovuta agli enzimi del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extraepatico), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 e CYP2C9.

**Eliminazione** L'estradiolo è rapidamente eliminato dalla circolazione. A causa del metabolismo e della circolazione enteroepatica è presente un ampio pool circolante di estrone solfati e glucuronidi. Ne deriva un'emivita di eliminazione di estradiolo altamente variabile corretta al basale, che è pari a 3,6  $\pm$  1,5 h in seguito a somministrazione endovenosa.

**Condizioni di stato stazionario** Le massime concentrazioni sieriche dell'estradiolo ammontano a circa 90 pg/ml e sono raggiunte 6 h dopo la somministrazione. Le concentrazioni sieriche medie sono di 50 pg/ml e questi livelli di estradiolo corrispondono alla fase precoce e tardiva del ciclo mestruale.

**Popolazioni particolari**

**Popolazione pediatrica** La farmacocinetica del nomegestrolo acetato (obiettivo primario) dopo una singola dose orale di Zoely è stata simile nelle adolescenti sane postmenarca e nei soggetti adulti. Tuttavia, dopo una singola dose orale, per la componente estradiolo (obiettivo secondario) l'esposizione è stata minore del 36 % nelle adolescenti in confronto ai soggetti adulti. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota.

**Effetti della compromissione renale** Non sono stati effettuati studi per determinare gli effetti delle malattie renali sulla farmacocinetica di Zoely.

**Effetti della compromissione epatica** Non sono stati effettuati studi per determinare gli effetti delle malattie epatiche sulla farmacocinetica di Zoely. Tuttavia, gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati nelle donne con compromissione epatica.

**Gruppi etnici** Non sono stati effettuati studi formali per determinare la farmacocinetica nei gruppi etnici.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza** Gli studi di tossicità a dosi ripetute con estradiolo, nomegestrolo acetato o con la combinazione hanno evidenziato gli effetti previsti di estrogeni e progestinici. Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati con la combinazione hanno evidenziato una tossicità fetale, compatibile con l'esposizione all'estradiolo. Con la combinazione non sono stati condotti studi di genotossicità e carcinogenesi. Il nomegestrolo acetato non è genotossico. Tuttavia, si deve ricordare che gli steroidi sessuali possono favorire la proliferazione di determinati tessuti e tumori ormonodipendenti.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Nucleo della compressa (comprese attive bianche rivestite con film e compresse placebo gialle rivestite con film)** Lattosio monoidrato; Cellulosa microcristallina (E460); Crospovidone (E1201); Talco (E553b); Magnesio stearato (E572); Silice colloidale anidra. **Rivestimento della compressa (comprese attive bianche rivestite con film)** Poli(vinil alcool) (E1203); Titanio diossido (E171); Macrogol 3350; Talco (E553b) **Rivestimento della compressa (comprese placebo gialle rivestite con film)** Poli(vinil alcool) (E1203); Titanio diossido (E171); Macrogol 3350; Talco (E553b); Ferro ossido giallo (E172); Ferro ossido nero (E172).

**6.2 Incompatibilità.** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità.** 3 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister in PVC/alluminio contenente 28 compresse rivestite con film (24 compresse rivestite con film bianche e 4 compresse rivestite con film gialle). Confezioni: 28, 84, 168 e 364 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Le compresse dei COC (incluse le compresse di Zoely) che non servono più non devono essere gettate nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Le sostanze ad attività ormonale contenute nella compressa possono avere effetti nocivi se raggiungono l'ambiente acquatico. Le compresse devono essere restituite alla farmacia o smaltite diversamente in condizioni di sicurezza in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Theramex S.r.l. Via Messina 38 - 20154 Milano - Italia.

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/11/690/001; EU/1/11/690/002; EU/1/11/690/003; EU/1/11/690/004.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2011.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Ottobre 2013.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Classe C - RR  
Prezzo al pubblico € 14,95

TEVA

Women's Health



Società Italiana della Riproduzione®

# **Corsi di Medicina della Riproduzione**

Presidente:  
**V. De Leo**

**Anno 2014**

**“RIPRODUZIONE ASSISTITA  
E BENESSERE DELLA  
DONNA”**

## TOPICS

### Qualità ovocitaria

- Corretta Alimentazione
- Antiossidanti multivitaminici
- Insulino-sensibilizzanti non farmacologici
  
- Normalizzazione del peso corporeo
- Personalizzazione dell'induzione dell'ovulazione
- Come migliorare la risposta ovarica nelle poor responder

### Fertilità' e patologie dell'apparato riproduttivo

- Fibromatosi uterina
- Cisti ovariche
- Endometriosi
- POF
  
- Ecografia transvaginale
- Dosaggi ormonali e markers di riserva ovarica
- Spermioγραμμα...ed oltre

---

#### SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Tel: 06 39372581

Fax: 06 45438292

Via Cassia, 1110

00189 Roma - Italia

E-mail: congressi@cgmkt.it

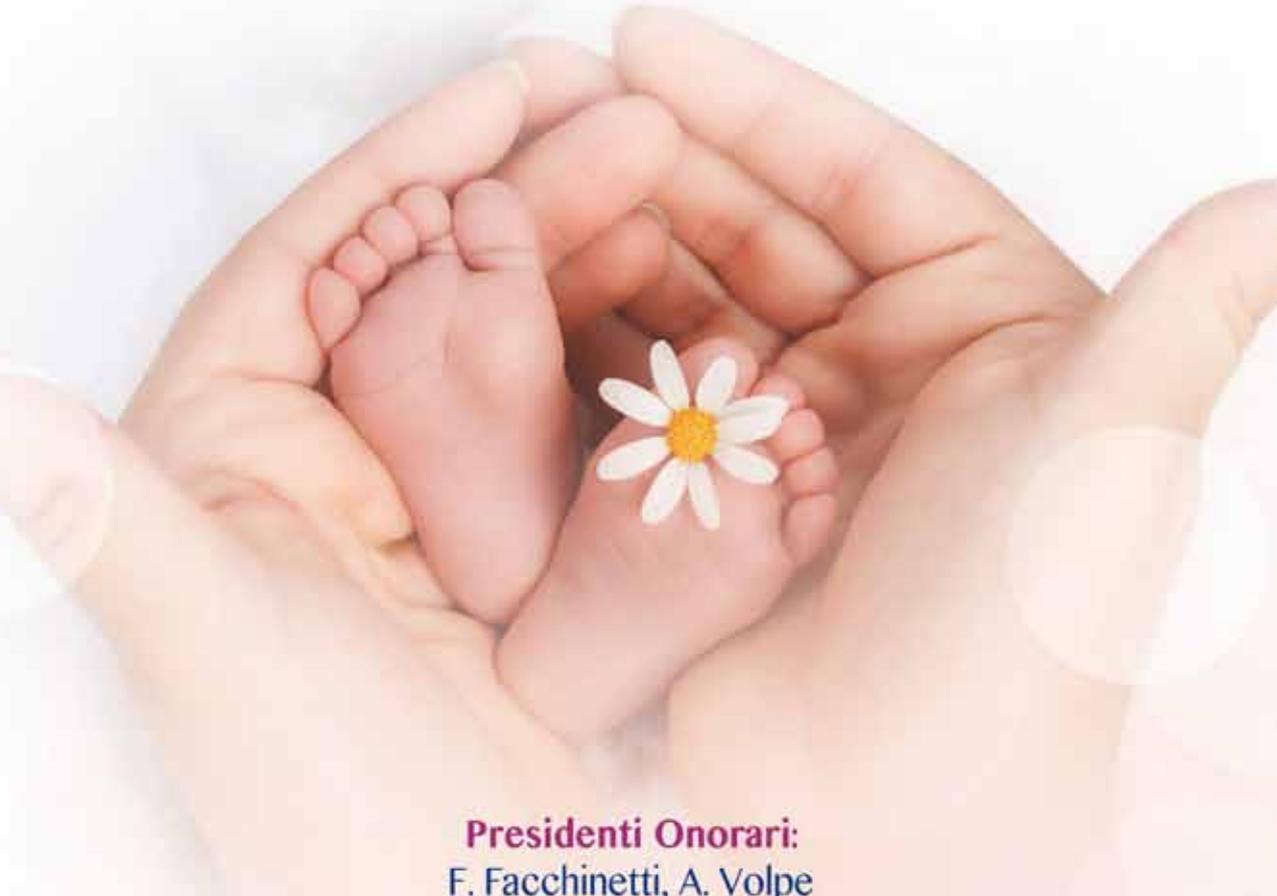
#### PROVIDER

ECM Service S.r.l.

I.D. n° 275 dell'Albo Nazionale Provider

# *Hot Topics in Medicina della Riproduzione*

*dalla biologia della riproduzione alla salute riproduttiva*



**Presidenti Onorari:**  
F. Facchinetti, A. Volpe  
**Direttori Scientifici:**  
A. La Marca, S. Giulini

**Modena 12-13  
Dicembre 2014**



**CG MKT**

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**

Tel.: +39 06 39372581 • Fax: +39 06 45438292 • Via Cassia, 1110 - 00189 Roma - Italia  
E-mail: [info@cgmk.it](mailto:info@cgmk.it) • [www.cgmk.it](http://www.cgmk.it)



**L'arte della cura  
è sempre nelle tue mani.**



**elonva**<sup>®</sup>  
corifollitropina alfa

**Orgalutran**<sup>®</sup>  
ganirelix



**Puregon**<sup>®</sup>  
FSH ricombinante  
follitropina beta

## Contracezione orale

Che cosa la rende felice?

- 🎨 una nuova casa?
- 🎨 un nuovo amore?
- 🎨 Zoely, naturalmente!



**zoely**® 2,5 mg/1,5 mg  
La pillola monofasica  
con estrogeno naturale.  
nomegestrolo acetato - estradiolo  
compresse rivestite con film

TEVA

Women's Health

Cod. TH010414

Depositato presso l'AIFA in data 13/5/2014