

## ***Studio dinamico del blocco ipofisario indotto dalla Triptorelina, mediante test all'estradiolo benzoato***

G. VIZZIELLO, G. D'AMATO, R. TRENTADUE e G. FANIZZA

**Suppression of the positive feed-back of oestradiol benzoate during treatment by single dose of a GnRHa-tryptorelin.**

The suppression of the positive oestradiol (E2) feed-back mechanism was studied in 21 patients during treatment with long acting GnRHa-tryptorelin 3.75 mg (Ipsen-Biotech). A basal sample for FSH, LH and E2 evaluation was taken before a single administration of 2.5 mg of oestradiol benzoate (EB) i.m. at 24 and 48 hours later. The test was performed 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 weeks after i.m. injection of GnRHa. The E2 concentration 24 hours after EB injection was >400 pg/ml, able to induce, in physiological conditions, a positive feed-back. In the other hand no FSH and LH rise was observed in all test after 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 weeks from GnRHa administration. Our results show the absolute suppression of the positive feed-back mechanism during the treatment with a single dose of long acting tryptorelin 3.75 mg i.m., the same results were obtained until the 7th week after GnRHa administration.

**Key words: GnRH-agonist - Pituitary gland - Desensitization.**

**G**li analgesici superattivi del GnRH, come dice il nome, sono in grado di stimolare in maniera notevolmente superiore ri-

*Istituto di Ricovero e Cura  
a Carattere Scientifico «S. De Bellis»  
Castellana Grotte (Bari)  
Reparto di Ostetricia e Ginecologia*

petto alla molecola nativa, la liberazione immediata di gonadotropine da parte dell'ipofisi<sup>1</sup>.

La causa di questa elevata potenza è legata alla loro maggiore affinità nei confronti dei recettori del GnRH presenti nell'ipofisi<sup>2</sup>.

La somministrazione ripetuta di queste sostanze è in grado di indurre, dopo l'iniziale sovrastimolazione, una desensibilizzazione della ghiandola ipofisaria.

Il risultato finale è una vera e propria «ipofisectomia farmacologica», caratterizzata dalla completa reversibilità al momento dell'interruzione del trattamento<sup>3</sup>.

In base alla nostra esperienza, il blocco ipofisario viene chiaramente evidenziato da una riduzione dei tassi plasmatici delle gonadotropine e dell'estradiolo, che interviene già a due settimane dall'iniezione dell'analogo.

Con questo lavoro abbiamo voluto evidenziare la stabilità del blocco ipofisario indotto dall'analogo e la sua durata, a diverse settimane di distanza dalla somministrazione dello stesso.

Indirizzo per la richiesta di estratti: G. Vizziello - c/o IRCCS «S. De Bellis», Via F. Valente, 4 - 70013 Castellana Grotte (BA).

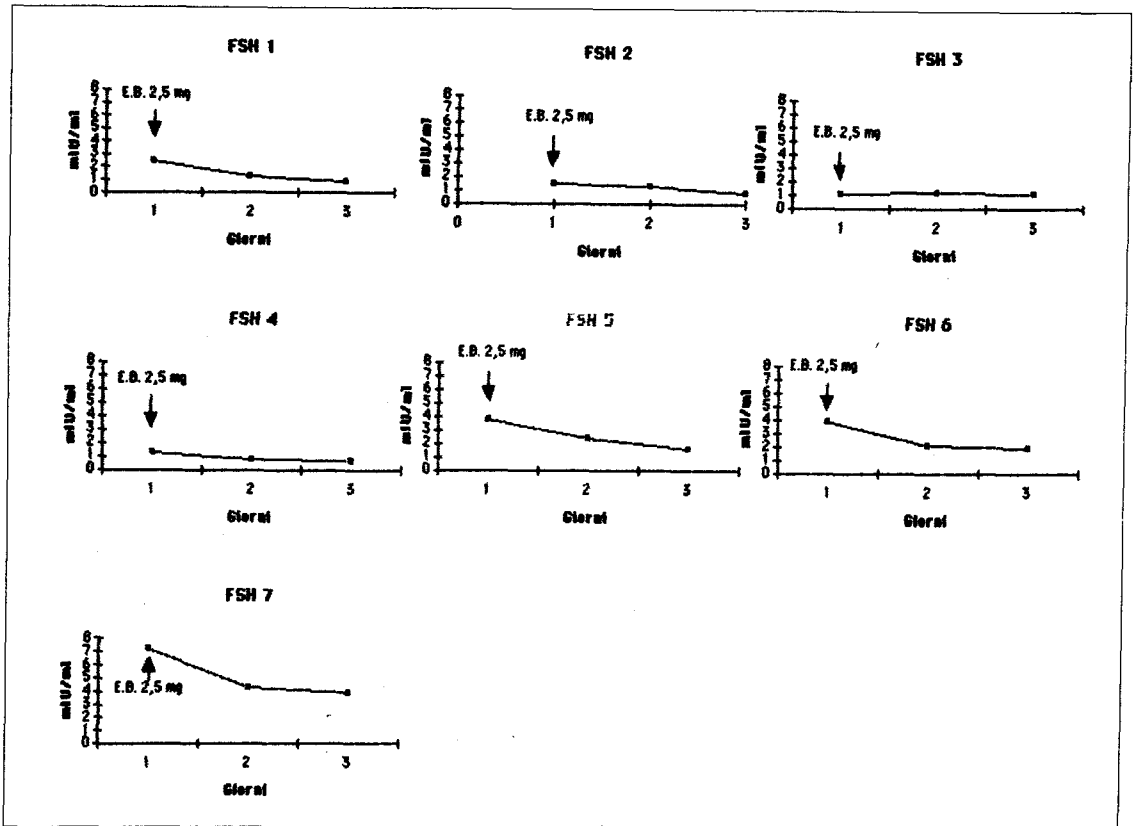


Fig. 1. — Valori medi delle concentrazioni plasmatiche di FSH nelle diverse settimane dei soggetti sottoposti a test all'EB. L'FSH non solo non subisce incremento dopo iniezione di EB, ma addirittura mostra una tendenza al dimezzamento come appare evidente nel grafico.

### Materiali e metodi

Abbiamo sottoposto a trattamento con Triptorelina Long Acting alla dose di 3,75 mg somministrata per via intramuscolare, 21 pazienti di età compresa tra 20 e 38 anni, 15 delle quali affette da varie forme di patologia ginecologica (endometriosi, fibromatosi uterina, patologie cistiche funzionali dell'ovaio) <sup>4 5</sup> e 6 inserite in protocolli di fecondazione assistita (FIVET) <sup>6 7</sup>.

A tutte abbiamo somministrato la Triptorelina in fase luteale tarda, dopo aver eseguito un prelievo di sangue per la determinazione dell'LH, dell'FSH e dell'estradiolo plasmatici basali.

Quindi abbiamo suddiviso le 21 pazienti in tre gruppi di sette: alle pazienti del I gruppo abbiamo somministrato l'estradiolo benzoato (EB) alla dose di 2,5 mg i.m. in I, III e V setti-

mana; al II gruppo in II e IV settimana; al III gruppo in VI e VII settimana.

A tutte queste donne veniva effettuato un prelievo basale, pochi minuti prima dell'iniezione dell'EB, e successivamente un prelievo quotidiano nei due giorni successivi.

Le concentrazioni plasmatiche delle gonadotropine sono state determinate mediante tecnica LIA su campioni di siero utilizzando kit della Bik-Santeg. L'estradiolo è stato determinato con tecnica radioimmunologica utilizzando kit della Sorin.

### Risultati

L'EB in condizioni fisiologiche, cioè in donne con ipofisi non bloccata dall'analogo, è in grado di provocare un feed-back positivo sull'asse ipotalamo-ipofisi, con conse-

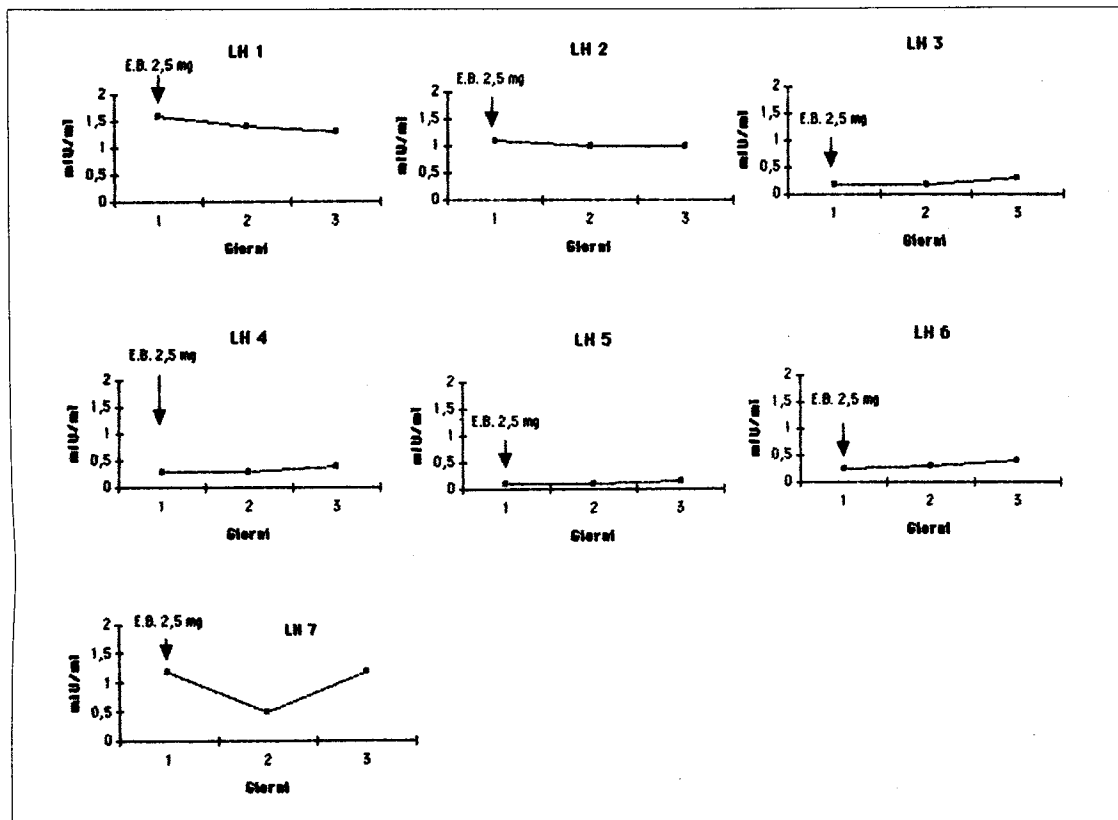


Fig. 2. — Valori medi delle concentrazioni plasmatiche di LH nelle diverse settimane dei soggetti sottoposti al test dell'EB. La stabilità del blocco ipofisario indotta dalla Triptorelina è documentato dal mancato incremento dell'LH dopo iniezione di EB anche in corrispondenza della settima settimana (LH 7).

guente liberazione massiva di gonadotropine<sup>8</sup>.

Pertanto con i nostri tests abbiamo voluto esplorare il grado e la stabilità del blocco della gonadotropinopoiesi ipofisaria causata dalla triptorelina.

La dose di EB da noi utilizzata, ha permesso di raggiungere in tutte le pazienti tassi plasmatici di estradiolo superiori a 400 pg/ml, sufficienti ad indurre, in condizioni fisiologiche, un feedback positivo sull'asse ipotalamo-ipofisi, in termini di rilascio delle gonadotropine.

I risultati da noi ottenuti sono riassunti nella tabella I e nelle figure 1, 2 e 3.

### Discussioni e conclusioni

Dall'analisi dei nostri risultati si evidenziano alcuni punti che possiamo così sintetizzare:

A) Il blocco ipofisario è già presente ad una settimana dalla somministrazione della Triptorelina. Benché le concentrazioni medie dell'FSH a quest'epoca siano ancora relativamente alte, verosimilmente quale effetto del flare-up, esse non subiscono alcun incremento dopo l'iniezione dell'EB. L'LH, che ha già subito un notevole decremento della sua concentrazione basale media, al pari dell'FSH non aumenta dopo EB (tab. I; fig. 1, 2, 3).

B) Il blocco della gonadotropinopoiesi rimane stabile anche in II, III e IV settimana; le gonadotropine, come dimostrano i risultati dei nostri tests, conservano valori basali medi compatibili con l'«ipofisectomia farmacologica» indotta dalla Triptorelina (tab. I; fig. 1, 2, 3).

C) In V, VI e VII settimana il blocco ipofisario è ancora presente e stabile anche se

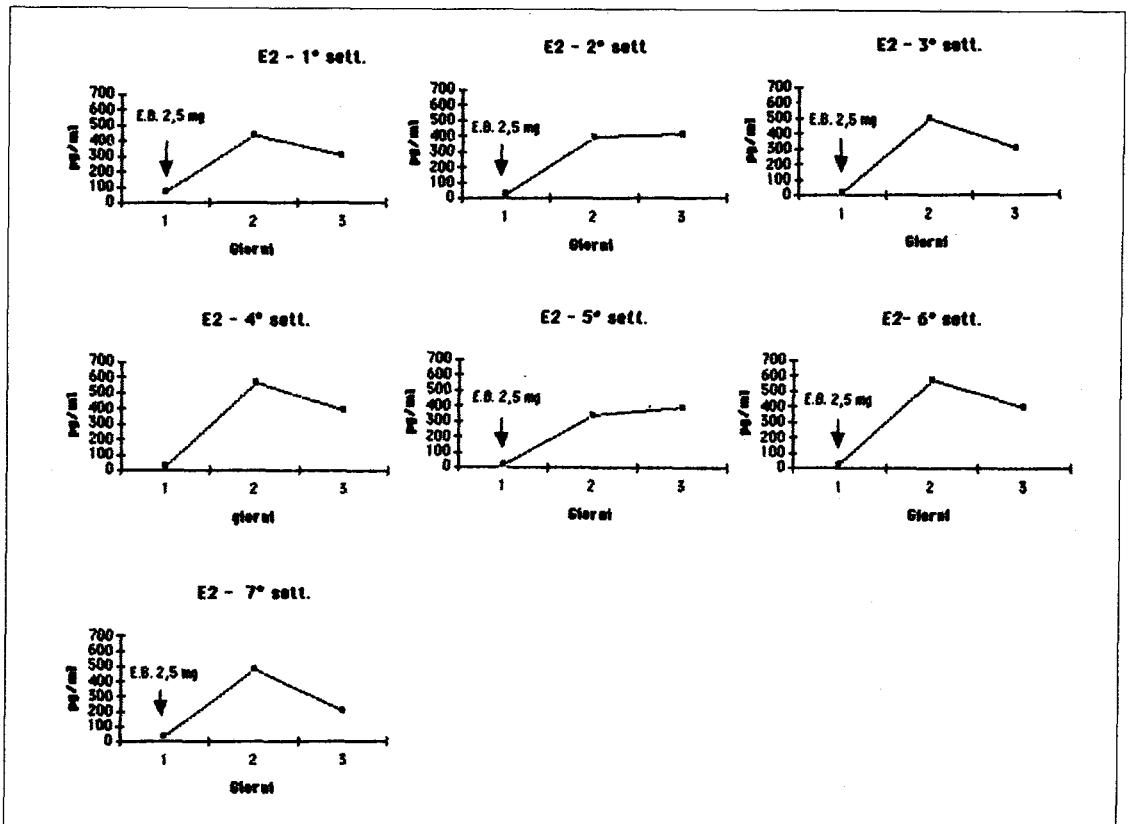


Fig. 3. — Le concentrazioni plasmatiche dell'estradiolo benzoato superano in tutti i tests alle diverse settimane i 400 pg/ml, sufficienti a indurre, in condizioni fisiologiche, un feed-back positivo sull'asse ipotalamo-ipofisi.

TABELLA I. — Risultati ormonali dei tests all'estradiolo benzoato. I dati ormonali riportati dimostrano la stabilità del blocco ipofisario indotto dalla Triptorelina, già ad una settimana dalla somministrazione della stessa. Tale blocco rimane stabile fino alla VII settimana.

| Settimana | FSH (mIU/ml) |           |            | LH (mIU/ml) |           |            | E2 (pg/ml) |           |            |
|-----------|--------------|-----------|------------|-------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
|           | I giorno     | II giorno | III giorno | I giorno    | II giorno | III giorno | I giorno   | II giorno | III giorno |
| I         | 2,1          | 1,6       | 1,4        | 2           | 1,7       | 1,6        | 78         | 407       | 309        |
| II        | 1,5          | 1,3       | 0,6        | 1,1         | 1         | 1          | 23         | 410       | 390        |
| III       | 1,1          | 1,2       | 1,1        | 0,17        | 0,18      | 0,3        | 28         | 510       | 300        |
| IV        | 1,3          | 0,6       | 0,7        | 0,3         | 0,3       | 0,4        | 24         | 476       | 410        |
| V         | 3,8          | 2,4       | 1,6        | 0,1         | 0,1       | 0,15       | 31         | 523       | 430        |
| VI        | 3,9          | 2,1       | 1,9        | 0,25        | 0,3       | 0,4        | 25         | 530       | 399        |
| VII       | 7,2          | 4,3       | 3,9        | 1,2         | 0,5       | 1,2        | 32         | 485       | 320        |

i valori basali medi dell'FSH mostrano una tendenza all'incremento spontaneo. L'LH invece continua a mantenersi a valori bassi, testimoniando il perdurare dell'effetto della Triptorelina (tab. I; fig. 1, 2, 3).

D) Infine, dall'analisi dei nostri risultati

emerge un dato molto interessante: quasi costantemente si assiste a un marcato decremento, in molti casi un vero e proprio dimezzamento, dell'FSH dal I al III giorno dei tests (fig. 1); questo dato di difficile interpretazione suggerisce, da un lato la possibilità di una di-

versa affinità recettoriale delle cellule secernenti FSH e di quelle produttrici di LH nei confronti dell'analogo; dall'altro, molto più verosimilmente, l'esistenza di una diversa neuromodulazione per l'LH e l'FSH come ipotizzato da molti A. <sup>9 10</sup>.

### Riassunto

Abbiamo voluto verificare la stabilità del blocco ipofisario determinato da un'analogo del GnRH, la Triptorelina (Decapeptyl, Ipsen-Biotech), mediante l'impiego di tests all'estradiolo benzoato (EB).

I tests sono stati eseguiti a 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 settimane dalla somministrazione dell'analogo.

Dai risultati di questi tests si evince una maggior durata di azione della Triptorelina rispetto alle quattro settimane di intervallo tra una somministrazione e l'altra consigliate.

Inoltre abbiamo dimostrato l'esistenza di una iniziale inibizione ipofisaria già ad una settimana dalla somministrazione dell'analogo.

Ciò verosimilmente apre nuove prospettive d'impiego degli analoghi, perché consente di utilizzare con estrema maneggevolezza ed affidabilità questa classe di farmaci, non solo nelle varie forme di patologia ginecologica in cui vengono comunemente impiegati, ma anche nei vari protocolli di induzione dell'ovulazione e di fecondazione assistita.

Parole chiave: Analoghi del GnRH - Ipofisi - Desensibilizzazione.

### Bibliografia

1. Boulieu D, Mignon I, Mathieu C, Guerin F, Lornage J, Pinatel MC. Utilisation thérapeutique des analogues de la GnRH. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1988; 83:309-14.
2. Hazut E, Conn PM. Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone (GnRH) action: the GnRH receptor. *Endocr Rev* 1988; 9:379.
3. Bettendorf G, Braendle N, Sprötte C, Poels W, Bispink L. Reversible blockade of endogenous pituitary gonadotropin discharge. 12th World Congress on Fertil and Steril, Singapor, 1986:31 (abstract).
4. Zorn JR, Tanger CH, Roger M, Grenier J, Comaruschally AM, Schally AV. Therapeutic hypogonadism induced by a delayed-release preparation of microcapsules of S-Trp-6-LHRH: a preliminary study in eight women with endometriosis. *In J Fertil* 1986; 31:11-27.
5. Filicori M, Michelacci L, Pareschi A, Ferrari P, Bolelli G, Flamigni C. GnRH analogue suppression renders polycystic ovarian disease patients more susceptible to ovulation induction with pulsatile GnRH. *J Clin Endoc Metab* 1988; 66:327-33.
6. Bentick BS, Burford G, Bernard AG, Shaw RW. Suppression of pituitary gonadotrophin release with LHRH analogue prior to superovulation of IVF. 12th World Congress on Fertil and Steril, Singapor, 1986:31 (abstract).
7. Charbonnel B, Krempf M, Blanchard P, Dano F, Delage C. Inductin de l'ovulation par l'association aux gonadotrophines d'un analogue de la gonadoréline. *La Presse Médicale* 1986; 15:2115.
8. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm res* 1980; 36:53-88.
9. Conn PM. The molecular basis of gonadotropin releasing hormone action. *Endocr Rev* 1986; 7:3-10.
10. Clarke JJ, Cummins JT. Pulsatility of reproductive hormones: physiological vasic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 11:1-21.