

Vizziello et al. (1993) - Studio dinamico del blocco ipofisario indotto dalla triptorelina, mediante test all'estradiolo benzoato [Estradiol benzoate test in the study of pituitary block induced by triptorelin]

Citation

- Vizziello, G., D'Amato, G., Trentadue, R., & Fanizza, G. (1993). Studio dinamico del blocco ipofisario indotto dalla triptorelina, mediante test all'estradiolo benzoato. [Estradiol benzoate test in the study of pituitary block induced by triptorelin.] *Minerva Ginecologica*, 45(4), 185–189. [\[Google Scholar\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PDF\]](#)

English Translated

MINERVA GINECOL 1993; 45:185-9

Dynamic study of the pituitary block induced by Triptorelin, by means of an estradiol benzoate test

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

*Institute of Hospitalization and Care
a Scientific character «S. De Bellis »
Castellana Grotte (Bari)
Department of Obstetrics and Gynecology*

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 feedback. In the other hand no FSH an 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.

Address for requesting extracts: G. Vizziello - c / o IRCCS «S. De Bellis », Via F. Valente, 4 - 70013 Castellana Grotte (BA).

The superactive analogues of GnRH, as the name implies, are able to stimulate the immediate release of gonadotropins by the pituitary ¹ in a considerably greater way than the native molecule.

The cause of this high potency is linked to their greater affinity towards the GnRH receptors present in the pituitary ².

The repeated administration of these substances is able to induce, after the initial overstimulation, a desensitization of the pituitary gland.

The final result is a real "pharmacological hypophysectomy", characterized by complete reversibility upon discontinuation of treatment ³.

Based on our experience, the pituitary block is clearly evidenced by a reduction in plasma levels of gonadotropins and estradiol, which occurs as early as two weeks after injection of the analog.

With this work we wanted to highlight the stability of the pituitary block induced by the analogue and its duration, several weeks after its administration.

Materials and methods

We underwent treatment with Triptorelin Long Acting at a dose of 3.75 mg administered intramuscularly, 21 patients aged between 20 and 38 years, 15 of whom affected by various forms of gynecological pathology (endometriosis, uterine fibromatosis, functional cystic diseases ovary) ^{4,5} and 6 included in assisted fertilization protocols (IVF) ^{6,7}.

We all administered Triptorelin in the late luteal phase, after having performed a blood sample for the determination of basal plasma LH, FSH, and estradiol.

We then divided the 21 patients into three groups of seven: the patients of group I were given estradiol benzoate (EB) at a dose of 2.5 mg i.m. in I, III and V week; in the II group in the II and IV week; to the III group in the VI and VII week.

All these women were given a basal sample, a few minutes before the EB injection, and then a daily sample in the following two days.

Plasma concentrations of gonadotropins were determined by LIA technique on serum samples using kits from Bik-Santgeg. Estradiol was determined by radioimmunoassay using Sorin kits.

Results

EB in physiological conditions, i.e. in women with pituitary gland not blocked by the analog, is able to cause a positive feedback on the hypothalamus-pituitary axis, with consequent massive release of gonadotropins ⁸.

Therefore, with our tests we wanted to explore the degree and stability of blockade of pituitary gonadotropinogenesis caused by triptorelin.

The dose of EB used by us made it possible to reach plasma levels of estradiol higher than 400 pg/ml in all patients, sufficient to induce, in physiological conditions, a positive feed-back on the hypothalamic-pituitary axis, in terms of release of gonadotropins.

The results we obtained are summarized in Table I and in Figures 1, 2 and 3.

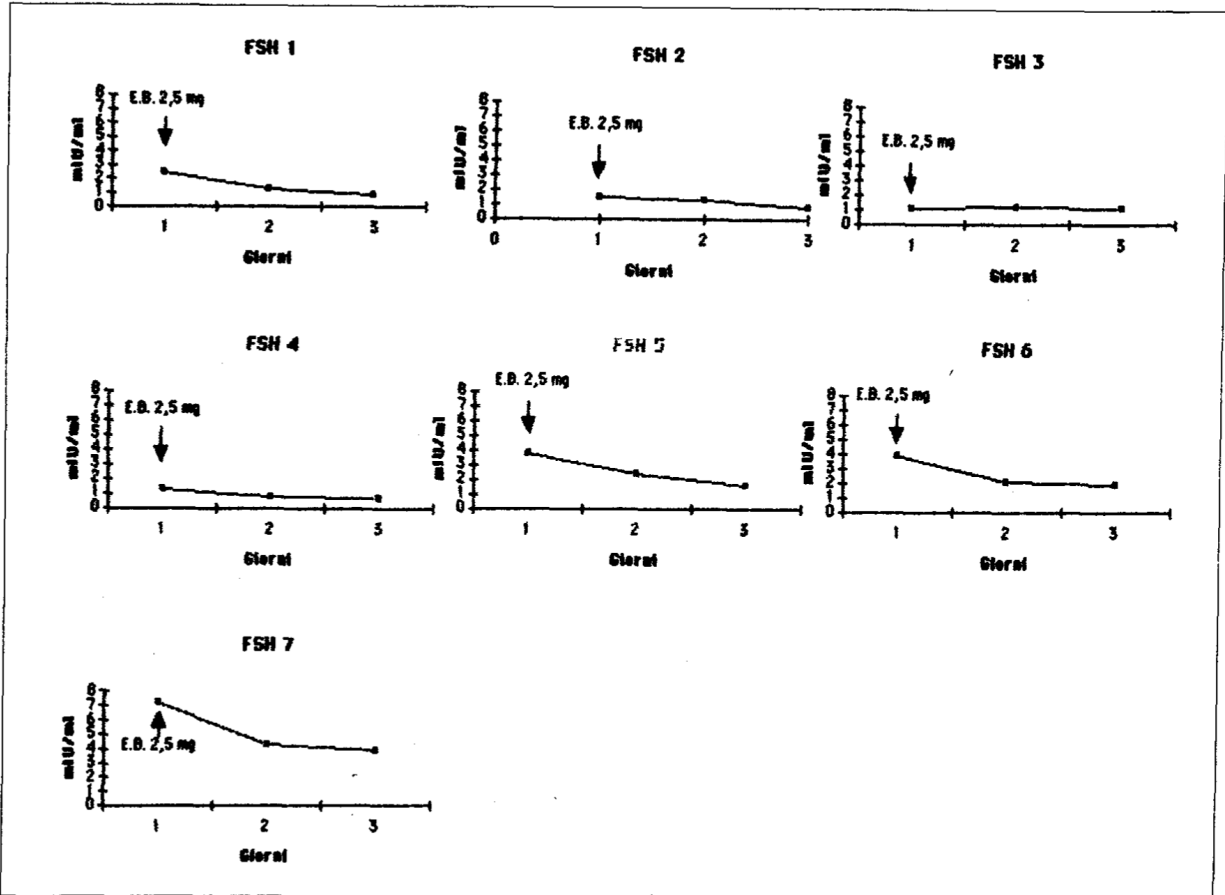


Fig. 1. — Mean values of plasma concentrations of FSH over the various weeks of subjects tested for EB. FSH not only does not increase after EB injection, but even shows a halving trend as is evident in the graph.

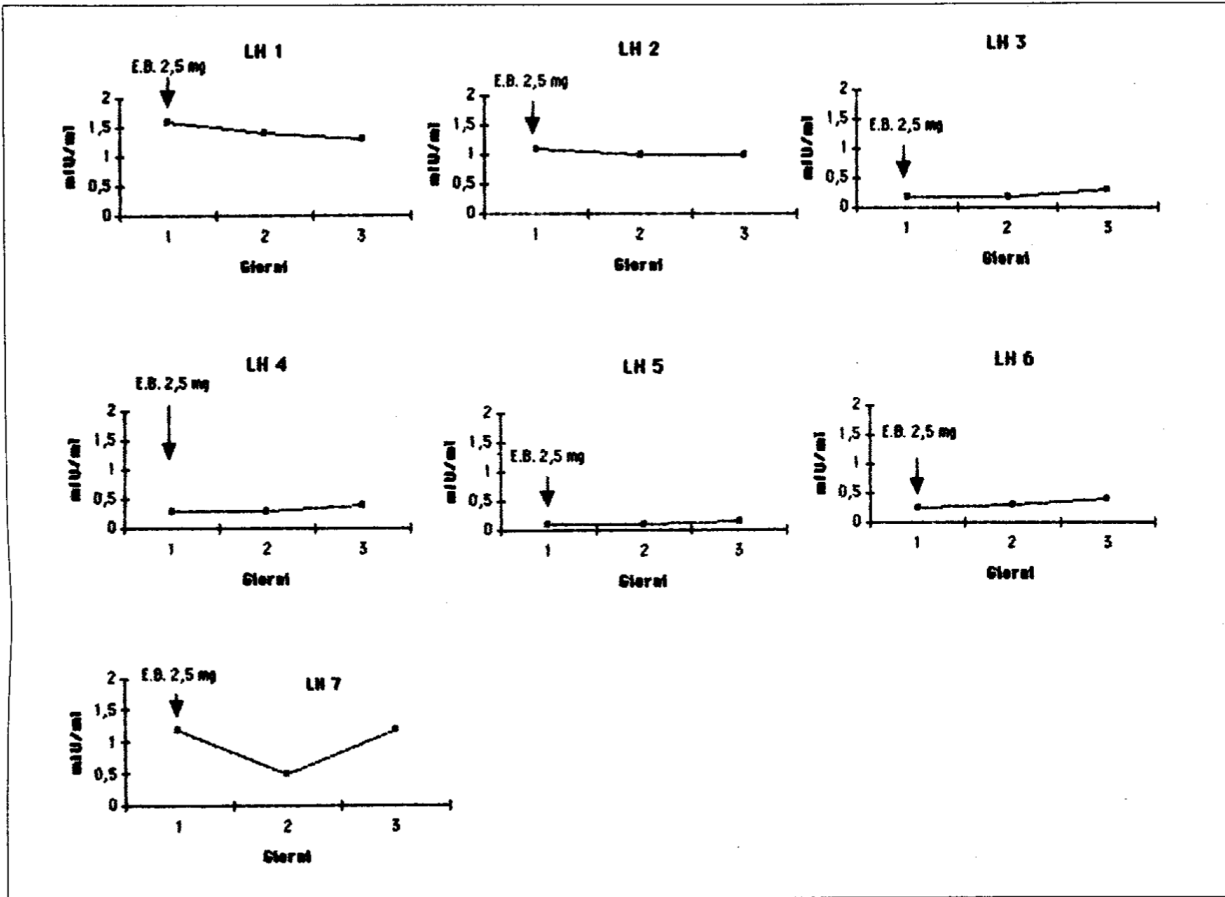


Fig. 2. — Mean values of plasma concentrations of LH in the different weeks of the subjects subjected to the EB test. The stability of Triptorelin-induced pituitary block is documented by the failure to increase the LH after EB injection even at the seventh week (LH 7).

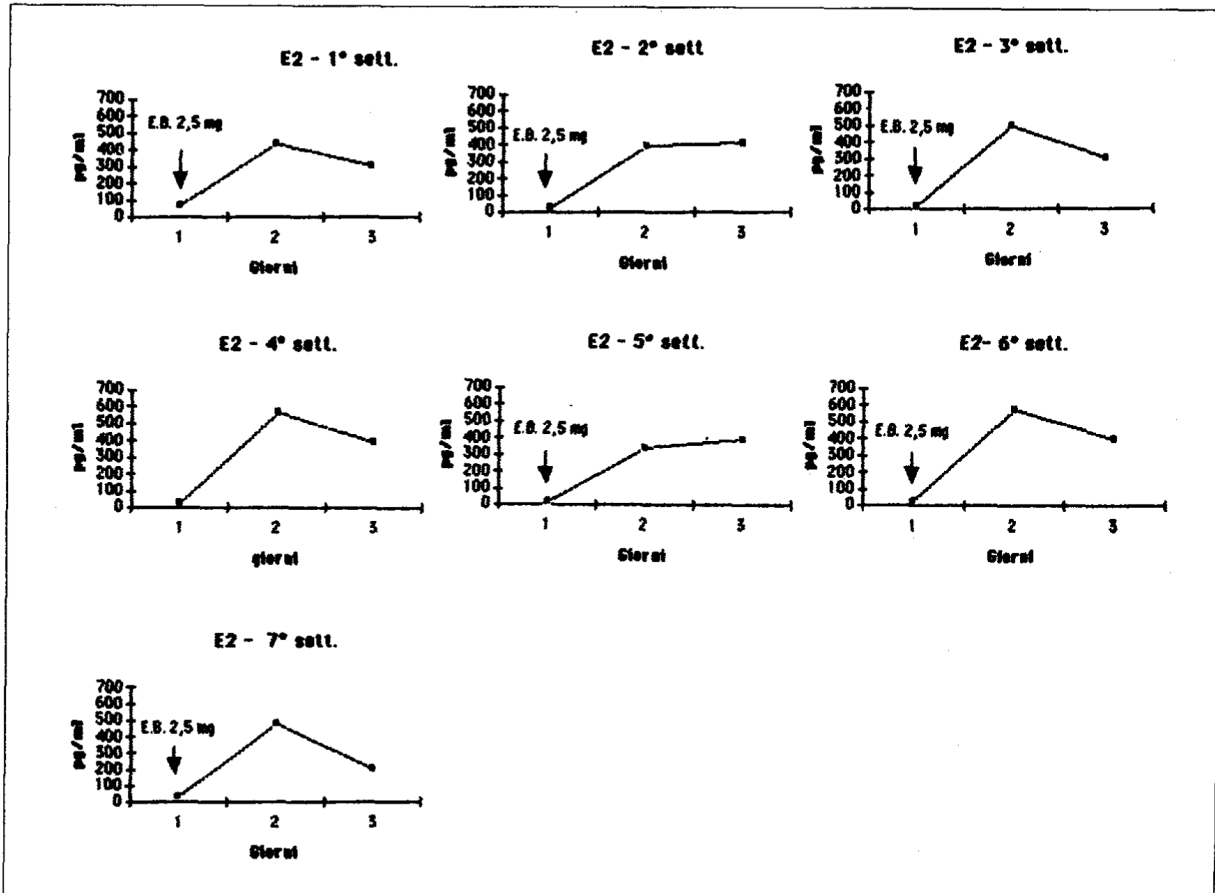


Fig. 3. — The plasma concentrations of estradiol benzoate in all the tests exceed 400 pg/ml, sufficient to induce, under physiological conditions, a positive feedback on the hypothalamus-pituitary axis.

TABLE I. — *Hormonal results of tests for estradiol benzoate. The hormonal data reported show the stability of the pituitary block induced by Triptorelin, already one week after its administration. This block remains stable until the seventh week.*

Week	FSH (mIU/ml)			LH (mIU/ml)			E2 (pg/ml)		
	Day I	Day II	Day III	Day I	Day II	Day III	Day I	Day II	Day III
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

Discussions and conclusions

From the analysis of our results, some points are highlighted that we can summarize as follows:

A) The pituitary block is already present one week after the administration of Triptorelin. Although the mean concentrations of FSH at this time are still relatively high, likely as a result of flare-up, they do not experience any increase after EB injection. LH, which has already undergone a notable decrease in its mean basal concentration, like FSH does not increase after EB (table I; fig. 1, 2, 3).

B) The block of gonadotropinopoiesis remains stable also in the II, III and IV week; the gonadotropins, as the results of our tests show, retain average basal values compatible with the "pharmacological hypophysectomy" induced by Triptorelin (table I; fig. 1, 2, 3).

C) In the V, VI and VII weeks the pituitary block is still present and stable even if the mean basal values of FSH show a tendency to spontaneous increase. The LH, on the other hand, continues to remain at low values, testifying to the persistence of the effect of Triptorelin (table I; fig. 1, 2, 3).

D) Finally, a very interesting datum emerges from the analysis of our results: almost constantly there is a marked decrease, in many cases a real halving, of FSH from the 1st to the 3rd day of the tests (fig. 1); this data, which is difficult to interpret, suggests, on the one hand, the possibility of a different receptor affinity of the cells secreting FSH and those producing LH towards the analogue; on the other, much more likely, the existence of a different neuromodulation for LH and FSH as hypothesized by many A.^{9 10}

Summary

We wanted to verify the stability of the pituitary block determined by a GnRH analogue, Triptorelin (Decapeptyl, Ipsen-Biotech), by using tests on estradiol benzoate (EB).

The tests were performed at 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 weeks after the administration of the analogue.

The results of these tests show a longer duration of action of Triptorelin compared to the four weeks interval between one administration and the other recommended.

Furthermore, we have demonstrated the existence of an initial pituitary inhibition already one week after the administration of the analogue.

This probably opens up new perspectives for the use of analogues, because it allows this class of drugs to be used with extreme manageability and reliability, not only in the various forms of gynecological pathology in which they are commonly used, but also in the various ovulation induction protocols and of assisted fertilization.

Keywords: GnRH analogues - Pituitary - Desensitization.

Bibliography

1. Bouliou D, Mignon I, Mathieu C, Guerinj 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, Sprotte C, Poels W, Bispink L. Reversible blockade of endogenous pituitary gonadotrophin 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 IJ, Cummins JT. Pulsatility of reproductive hormones: physiological vasic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 11:1-21.

Italian Original

MINERVA GINECOL 1993; 45:185-9

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

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

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

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

The suppression of the positive oestradiol (E2) feed-back mechanism was studied in 21 patients during treatment with long acting GnRH α -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 GnRH α . The E2 concentration 24 hours after EB injection was > 400 pg/ml, able to induce, in physiological conditions, a positive feedback. In the other hand no FSH an LH rise was observed in all test after 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 weeks from GnRH α 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 GnRH α administration.

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

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

Gli analgesici superattivi del GnRH, come dice il nome, sono in grado di stimolare in maniera notevolmente superiore rispetto alla molecola nativa, la liberazione immediata di gonadotropine da parte dell'ipofisi ¹.

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

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 ³.

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.

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) ^{4 5} e 6 inserite in protocolli di fecondazione assistita (FIVET) ^{6 7}.

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 settimana; 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-Santgeg. 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 conseguente liberazione massiva di gonadotropine⁸.

Pertanto con i nostri tests abbiamo voluto esplorare il grado e la stabilità del blocco della gonadotropinopoesi 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 feed-back 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.

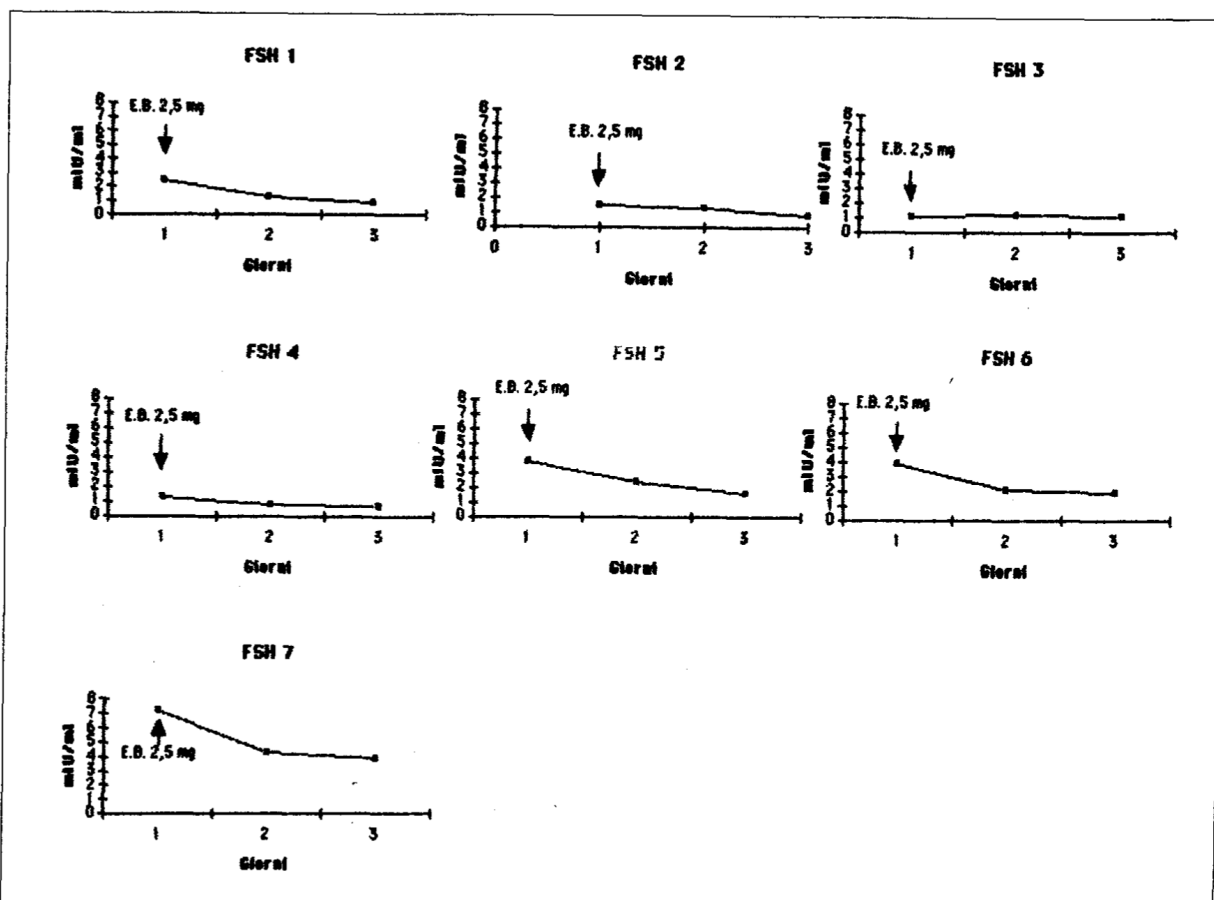


Fig. 1. — Valori medi delle concentrazioni plasmatiche di FSH nelle diverse settimane dei soggetti sottoposti a test all'EB. L'FSH non solo non subisce incremento dopo iniezione di EB, ma addirittura mostra una tendenza al dimezzamento come appare evidente nel grafico.

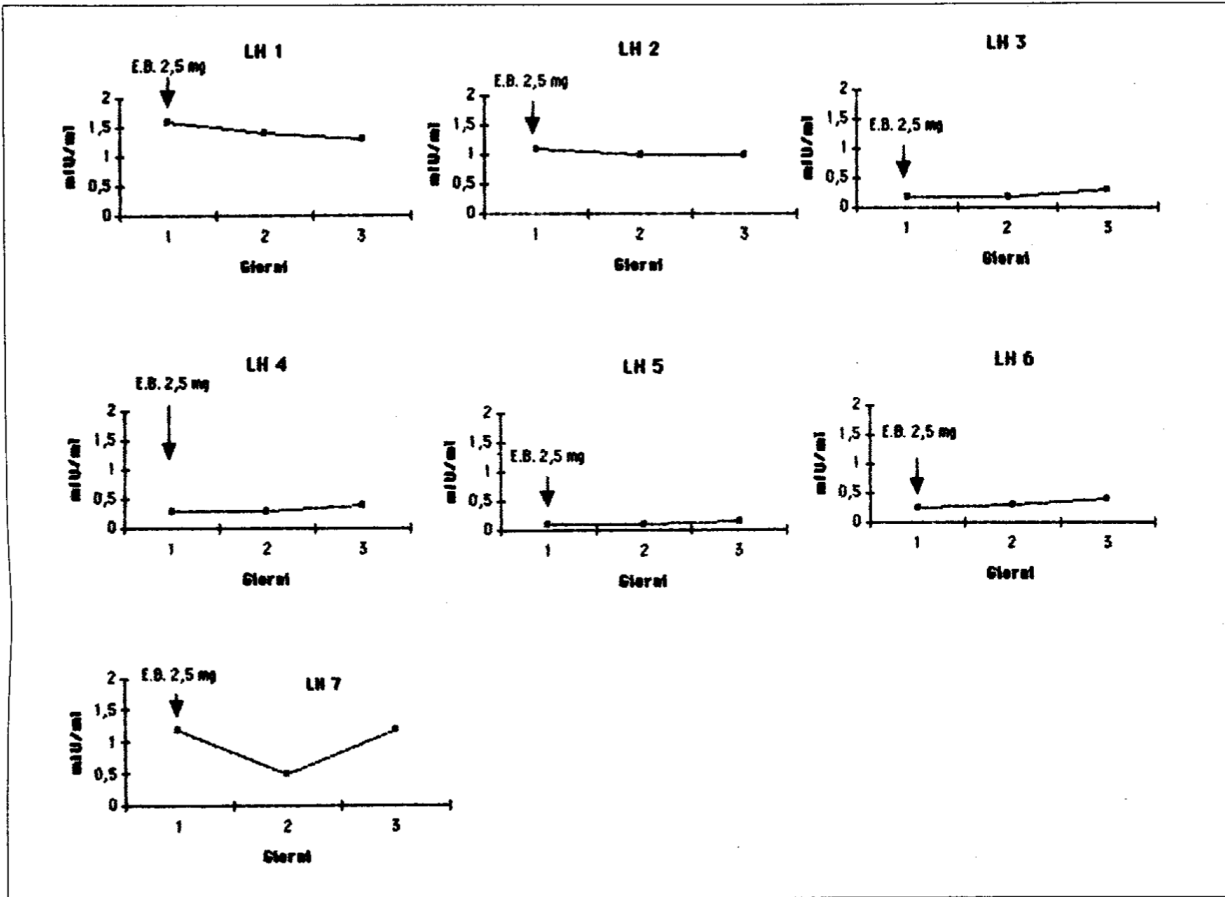


Fig. 2. — Valori medi delle concentrazioni plasmatiche di LH nelle diverse settimane dei soggetti sottoposti al test dell'EB. La stabilità del blocco ipofisario indotto dalla Triptorelina è documentato dal mancato incremento dell'LH dopo iniezione di EB anche in corrispondenza della settimana settimana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

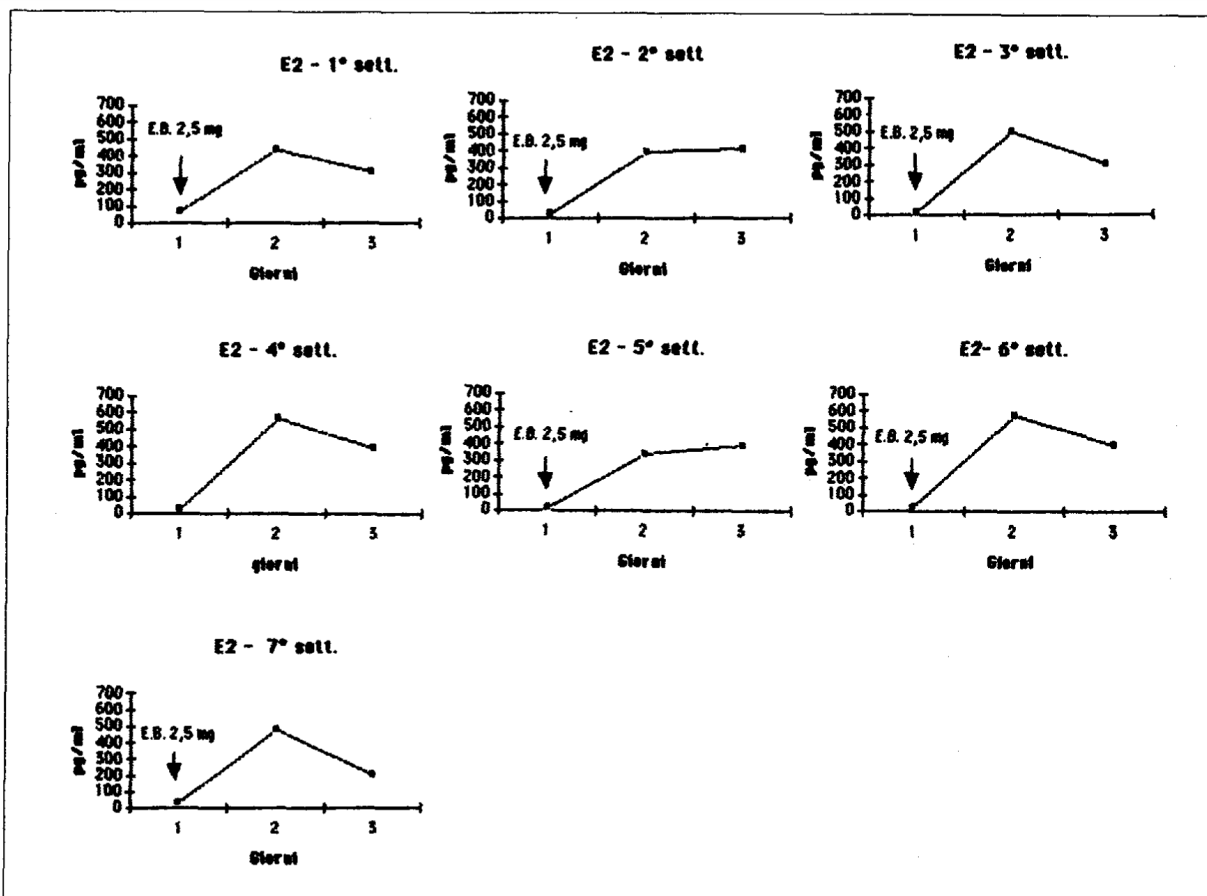


Fig. 3. — Le concentrazioni plasmatiche dell'estradiolo benzoato superano in tutti i tests alle diverse settimane i 400 pg/ml, sufficienti a indurre, in condizioni fisiologiche, un feed-back positivo sull'asse ipotalamo-ipofisi.

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

Discussioni e conclusioni

Dall'analisi dei nostri risultati si evidenzano 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 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 diversa 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.^{9 10}

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. Bouliou D, Mignon I, Mathieu C, Guerinj 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, Sprotte C, Poels W, Bispink L. Reversible blockade of endogenous pituitary gonadotrophin 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 IJ, Cummins JT. Pulsatility of reproductive hormones: physiological vasic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 11:1-21.