

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ  
& ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

---

*16η ΕΤΗΣΙΑ ΕΙΔΙΚΗ  
ΣΥΝΟΔΟΣ*

8 – 9 ΙΟΥΝΙΟΥ 2002  
ΔΗΜΟΤΙΚΟ ΘΕΑΤΡΟ ΠΕΙΡΑΙΑ

# *Η χρήση των GnRH αναλόγων στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή*

**Αλέξανδρος Δ. Τζεφεράκος**

ΜΟΝΑΔΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
Μαιευτήρια « **ΜΗΤΕΡΑ** » και « **ΛΗΤΩ** »



# *Ανάπτυξη GnRH αναλόγων*

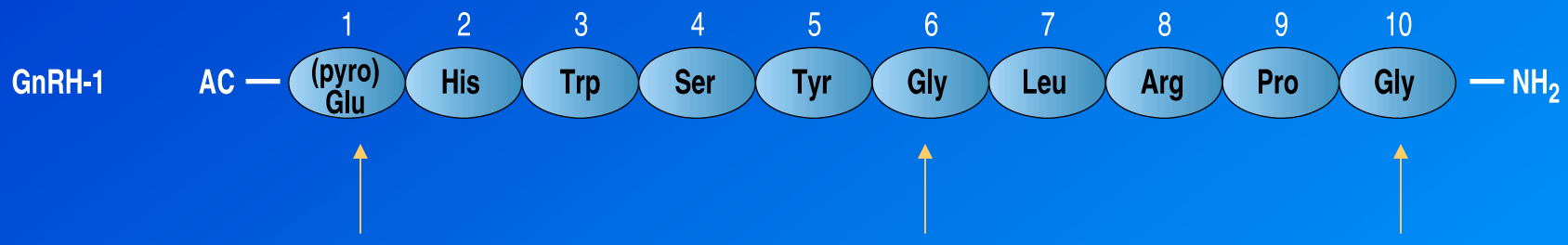
- 1947 : απομόνωση της GnRH από τους Green και Harris
- 1971 : ταυτοποίηση και σύνθεση GnRH από τον Schally
- 1972 : ανάπτυξη αναλόγων GnRH (αγωνιστές – ανταγωνιστές)
- 1982 : πρώτη δημοσίευση GnRH αγωνιστή στην ΕΔΩ
- 1990 : GnRH αγωνιστές – πρότυπη θεραπεία.
- 1996 : Πρώτη εφαρμογή GnRH ανταγωνιστή στην ΕΔΩ
- 1999 : Πρώτη έγκριση GnRH ανταγωνιστή από FDA (ΕΔΩ)
- 2000 : GnRH ανταγωνιστές – πρότυπη θεραπεία

# *GnRH ανάλογα*

Τροποποιήσεις στην αλληλουχία αμινοξέων της GnRH

- ❖ Αγωνιστές – GnRH $\alpha$
- ❖ Ανταγωνιστές - GnRHant

# Φυσική GnRH και GnRH αγωνιστές

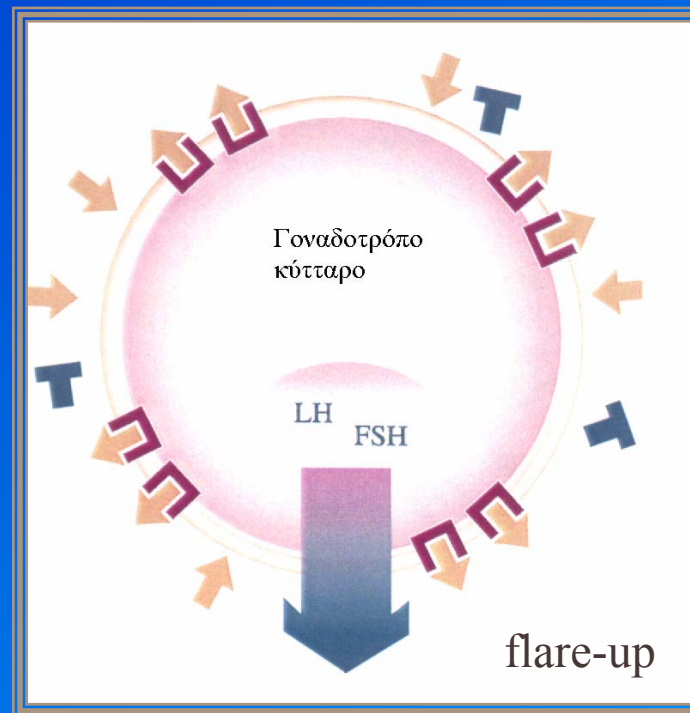


## GnRH αγωνιστές

- Μεγαλύτερη δεσμευτική συγγένεια → βελτίωση απαντητικότητας  
αύξηση έκλυσης γοναδοτροπινών
- Αυξημένη διάρκεια δράσης → Απλούστερη χορήγηση

Μακροχρόνια χορήγηση = μείωση έκλυσης γοναδοτροπινών

# GnRH-μηχανισμός δράσης (I)



Ενδογενής GnRH



GnRH αγωνιστής

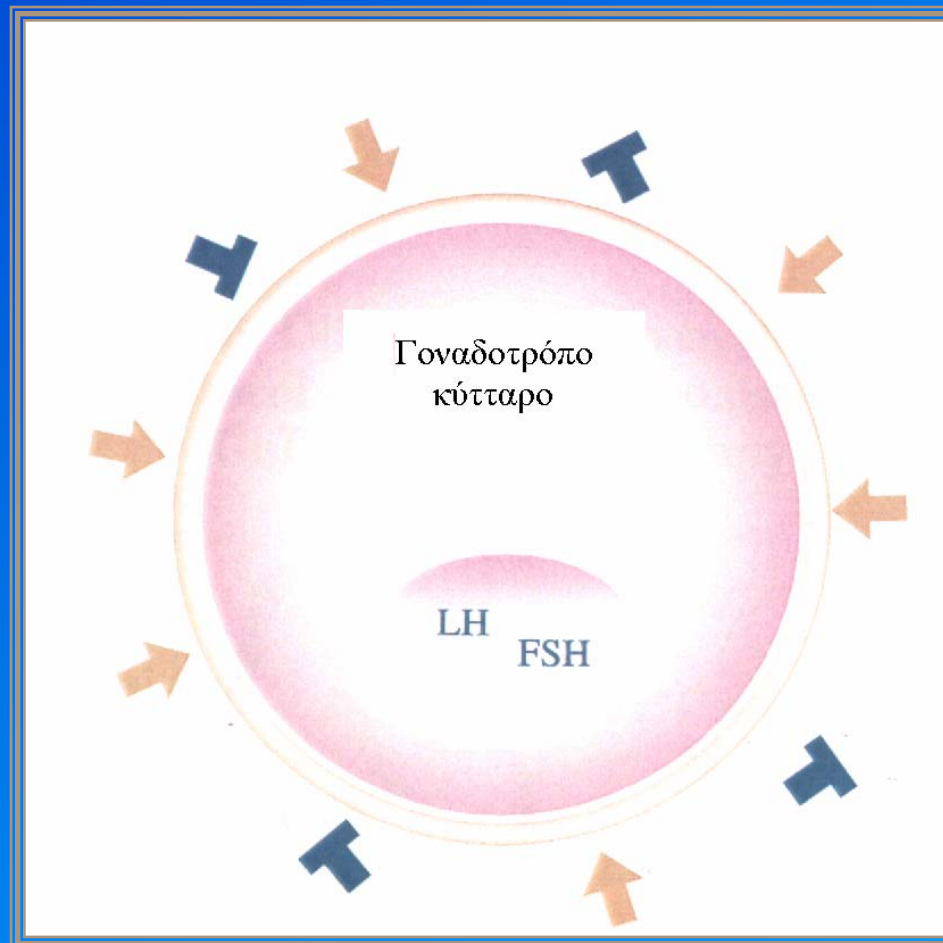


Υποδοχέας GnRH



Οι αγωνιστές έχουν βιολογική δράση 100-200 φορές ισχυρότερη από την φυσική GnRH

# GnRHα-μηχανισμός δράσης (II) απευαισθητοποίηση



Ενδογενής GnRH



GnRH αγωνιστής



## *GnRH αγωνιστές στην Ε.Δ.Ω.*

- ❖ Αποφυγή πρώιμων αιχμών LH (20% → 2%)
- ❖ Μείωση ποσοστών ακύρωσης κύκλων θεραπείας
- ❖ Διέγερση μόνο με εξωγενείς γοναδοτροπίνες (↑)

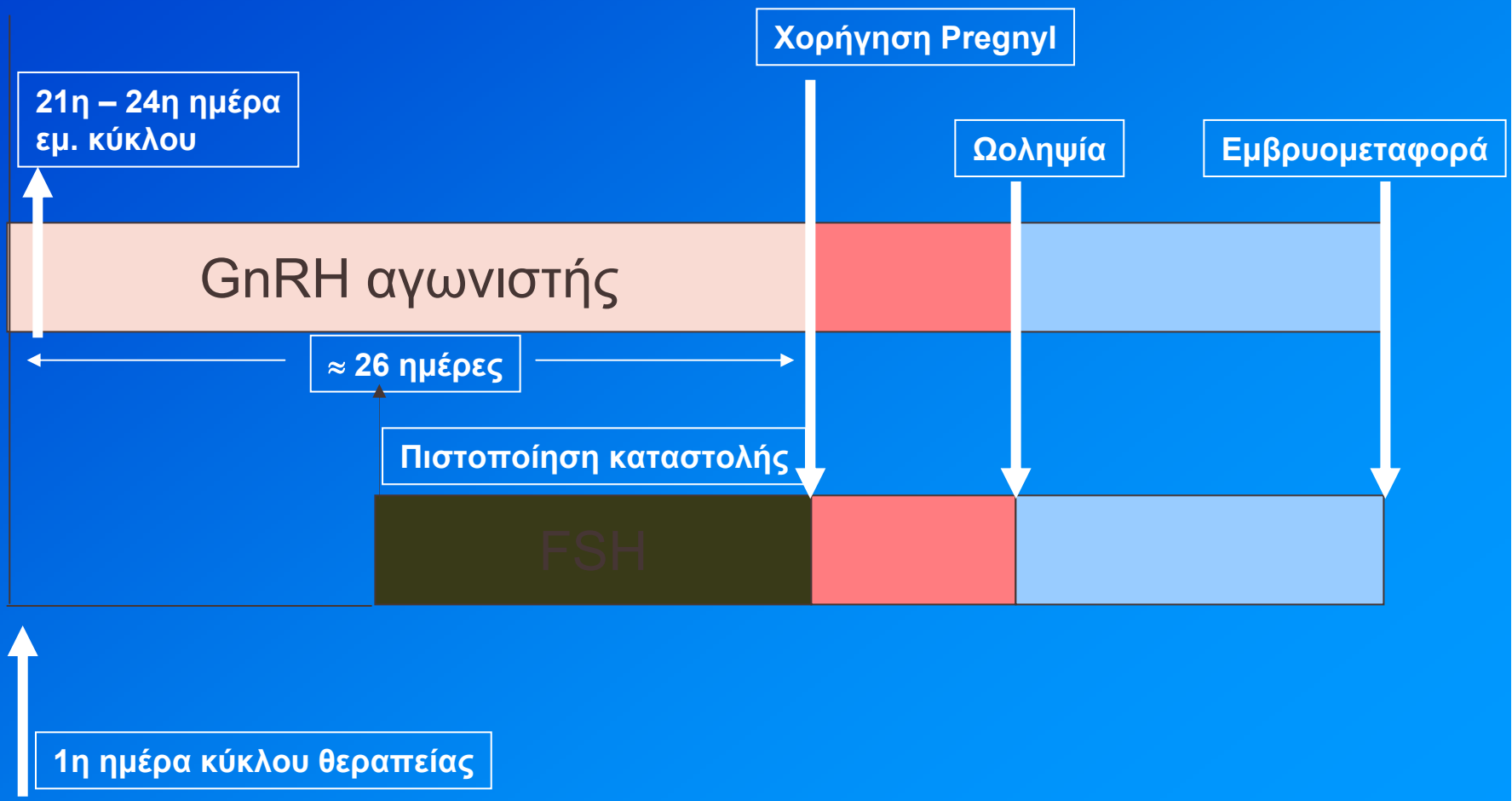


---

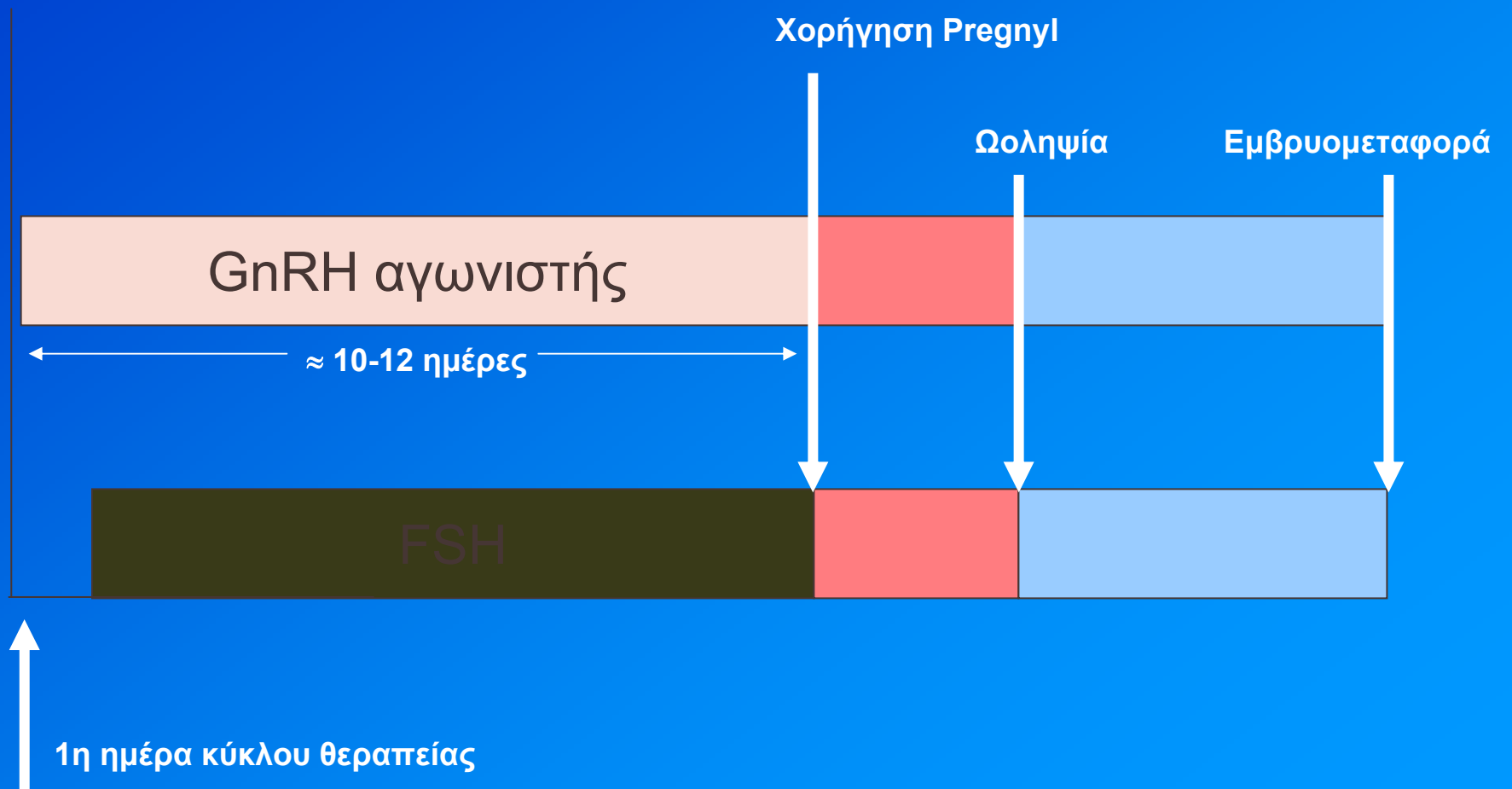
---

# *ΕΙΔΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ*

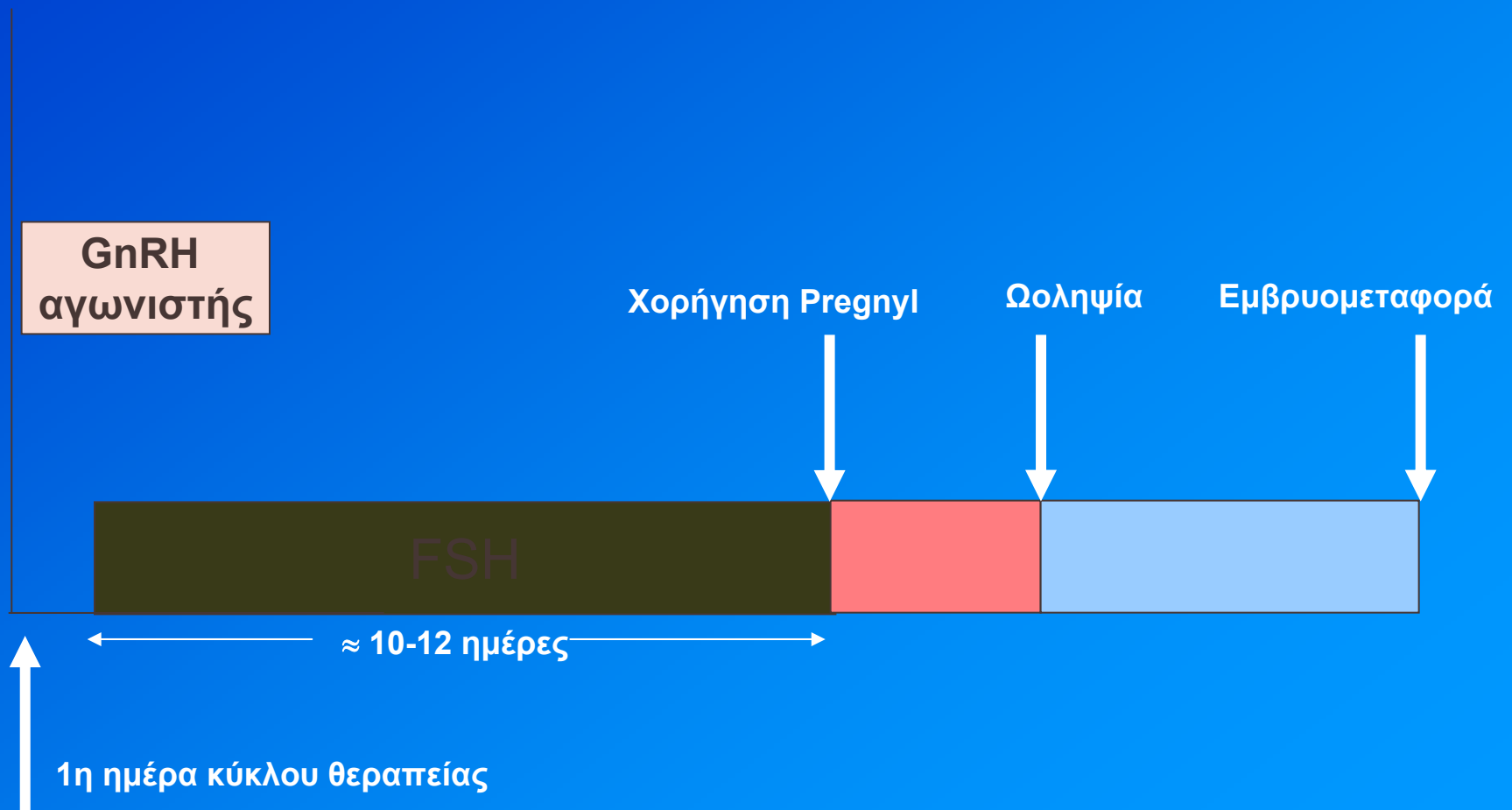
# Μακρύ πρωτόκολλο



# Βραχύ πρωτόκολλο



# Υπερβραχύ πρωτόκολλο



# *ΜΑΚΡΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ*

## **Πλεονεκτήματα**

- ❖ Αυξημένη δυνατότητα προγραμματισμού ασθενών
- ❖ Τάση για ανάπτυξη μεγαλύτερου αριθμού ωοθυλακίων
- ❖ Τάση για υψηλότερα ποσοστά κυήσεων

# *ΜΑΚΡΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ*

## **Μειονεκτήματα**

- ❖ Παράταση της διάρκειας θεραπείας κατά 2-3 εβδομάδες
- ❖ Παράταση της αναμονής για τον ασθενή
- ❖ Αυξημένη κατανάλωση GnRH αγωνιστή
- ❖ Αυξημένη κατανάλωση γοναδοτροπινών
- ❖ Συμπτώματα εμμηνοπαυσιακού τύπου
- ❖ Ανάγκη υποστήριξης ωχρινικής φάσης
- ❖ Ανάγκη περισσότερων ελέγχων
- ❖ Ανάπτυξη ωοθηκικών κύστεων



*Αφού η χρησιμοποίηση των  
GnRH αναλόγων για την  
Ελεγχόμενη Διέγερση των  
Ωοθηκών (ΕΔΩ) στην  
Εξωσωματική γονιμοποίηση είναι  
επιτυχής τι μας προτρέπει στην  
χρήση των ανταγωνιστών*



- 1) Η ανακάλυψη των GnRH υποδοχέων εκτός υπόφυσης και η επίδραση των GnRH αναλόγων στα όργανα αυτά όπως ωθήκη , ωάριο , κοκκώδη κύτταρα και έμβρυο παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα.
- 2) Από την άμεση καταστολή ( με την δέσμευση των υποδοχέων ) οι ανταγωνιστές απαιτούν σημαντικό μειωμένο χρόνο σε σχέση με τα ανάλογα και οδηγούν σε μειωμένες δόσεις χορήγησης FSH .
- 3) Η ωχρινική φάση με την χορήγηση των ανταγωνιστών επηρεάζεται λιγότερο από το ότι με την χορήγηση αγωνιστών ( Albano et al 1998 ).
- 4) Υπάρχουν in vitro μελέτες που δείχνουν ότι η προγεστερόνη δρά καλύτερα σε κύκλους που προέρχονται από GnRH ανταγωνιστές ( Lin 1999 ).
- 5) Ο πιθανολογούμενος μικρότερος κίνδυνος συνδρόμου υπερδιέγερσης με την χορήγηση GnRH ανταγωνιστών ( Olivennes 1996 )

# *Φιλοσοφία εφαρμογής GnRH ανταγωνιστή στην Ε.Δ.Ω.*

- ❖ Χρήση φυσιολογικού συστήματος στρατολόγησης
- ❖ Καταστολή αιχμής LH μετά την αρχική επιλογή

# Κίνδυνος πρώιμης αιχμής LH στην πολλαπλή ωοθυλακιορρηξία

LH

Πρώιμη αιχμή

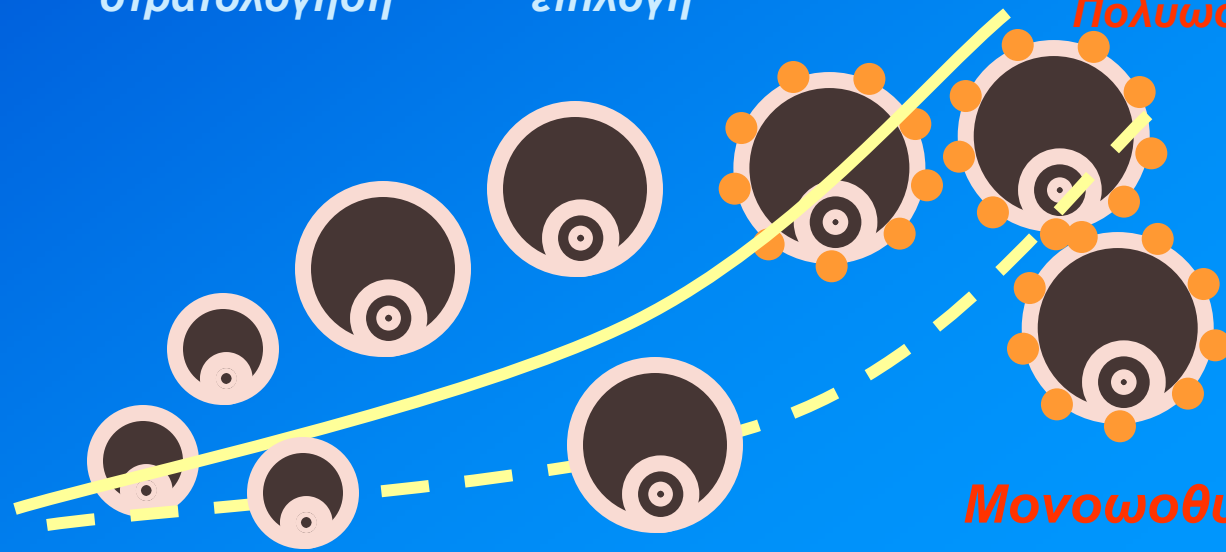
στρατολόγηση

επιλογή

Πολυωοθυλακική

Οιστραδιόλη

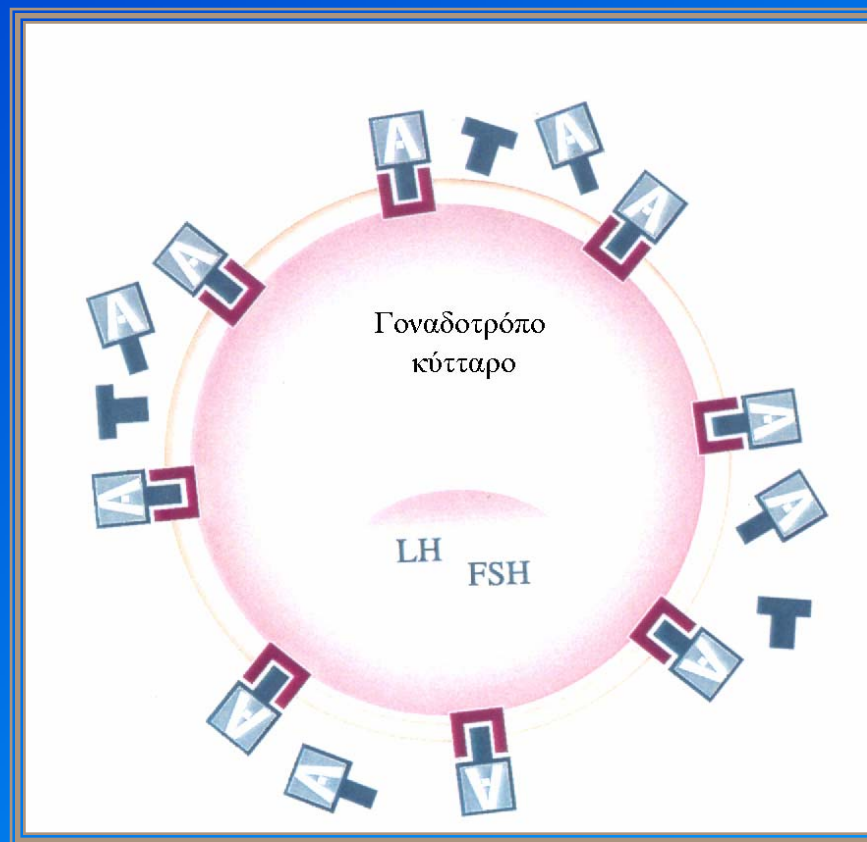
Μονωοθυλακική



# Αποφυγή πρώιμης αιχμής LH με τους ανταγωνιστές



# GnRHant-μηχανισμός δράσης



GnRHant



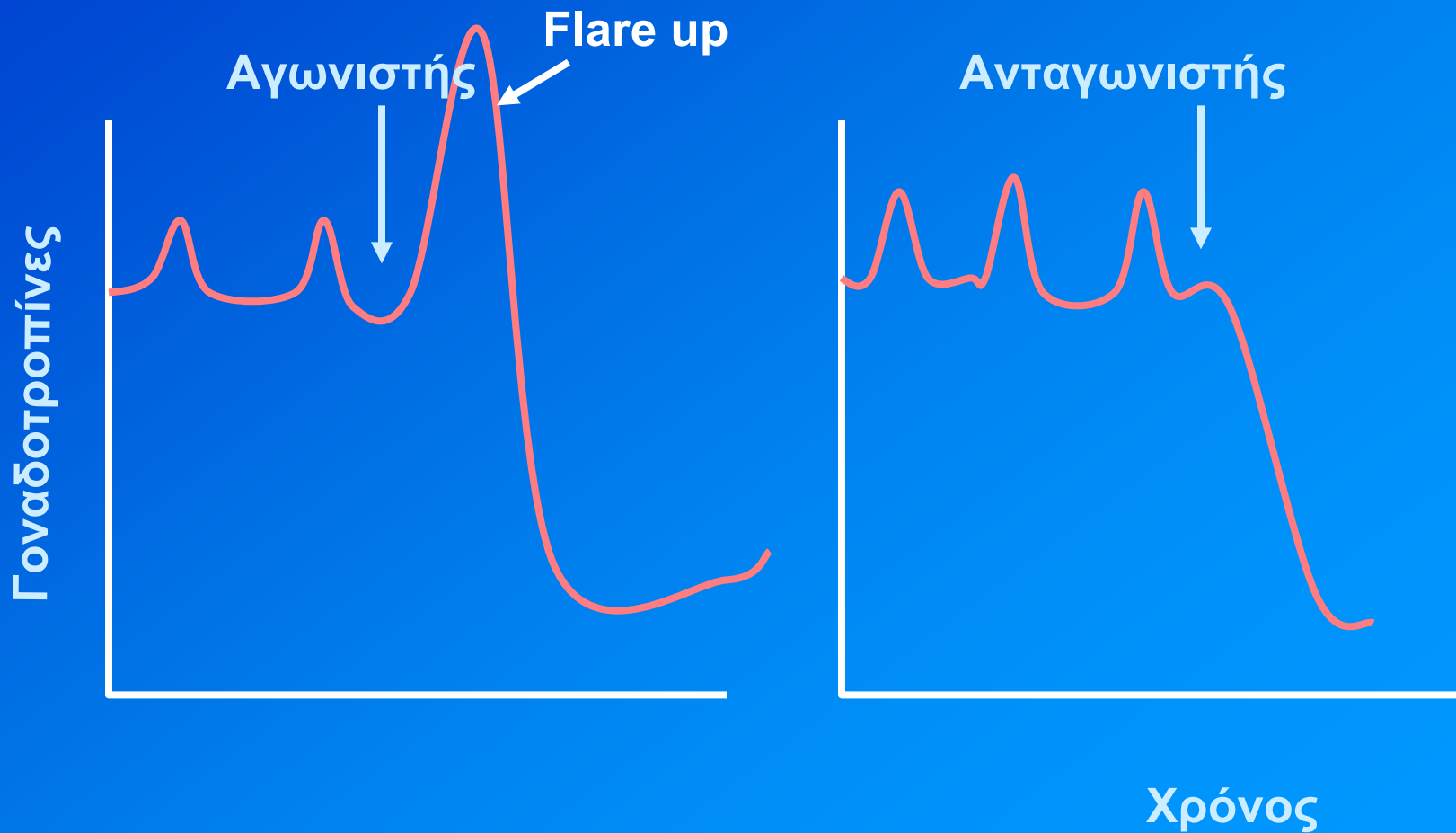
GnRH



Υποδοχέας GnRH



# Απόκριση στον GnRH αγωνιστή και ανταγωνιστή



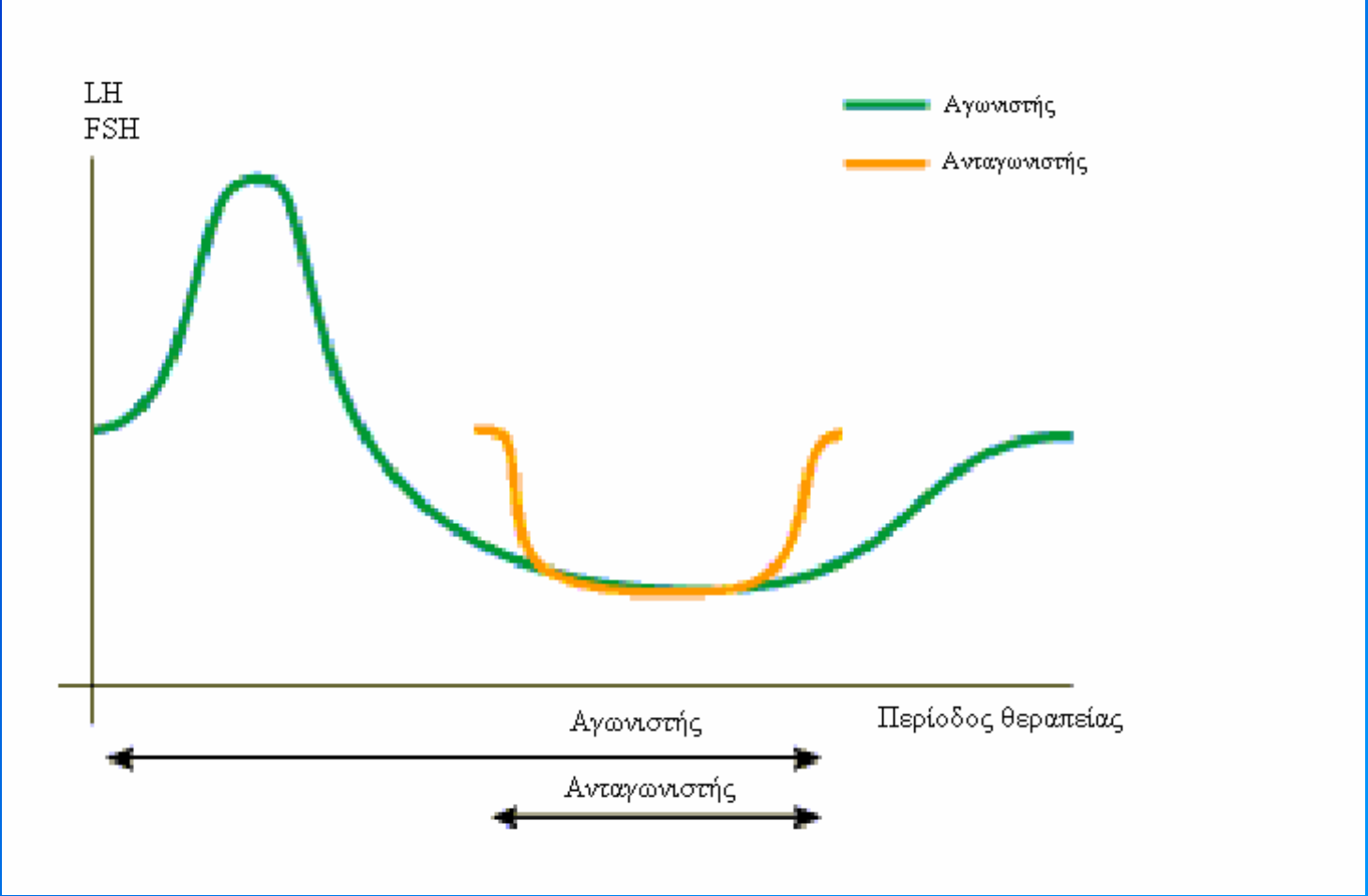
# Περίληψη του μηχανισμού δράσης GnRH αναλόγων

## GnRH ανταγωνιστής

- ❖ Αποκλεισμός υποδοχέων
- ❖ Συναγωνιστικός ανταγωνισμός
- ❖ Άμεση καταστολή
- ❖ Ταχεία αναστρεψιμότητα

## GnRH αγωνιστής

- ❖ Αρχική ενίσχυση
- ❖ Μείωση αριθμού υποδοχέων
- ❖ Απευαισθητοποίηση υπόφυσης
- ❖ Βραδεία αναστρεψιμότητα

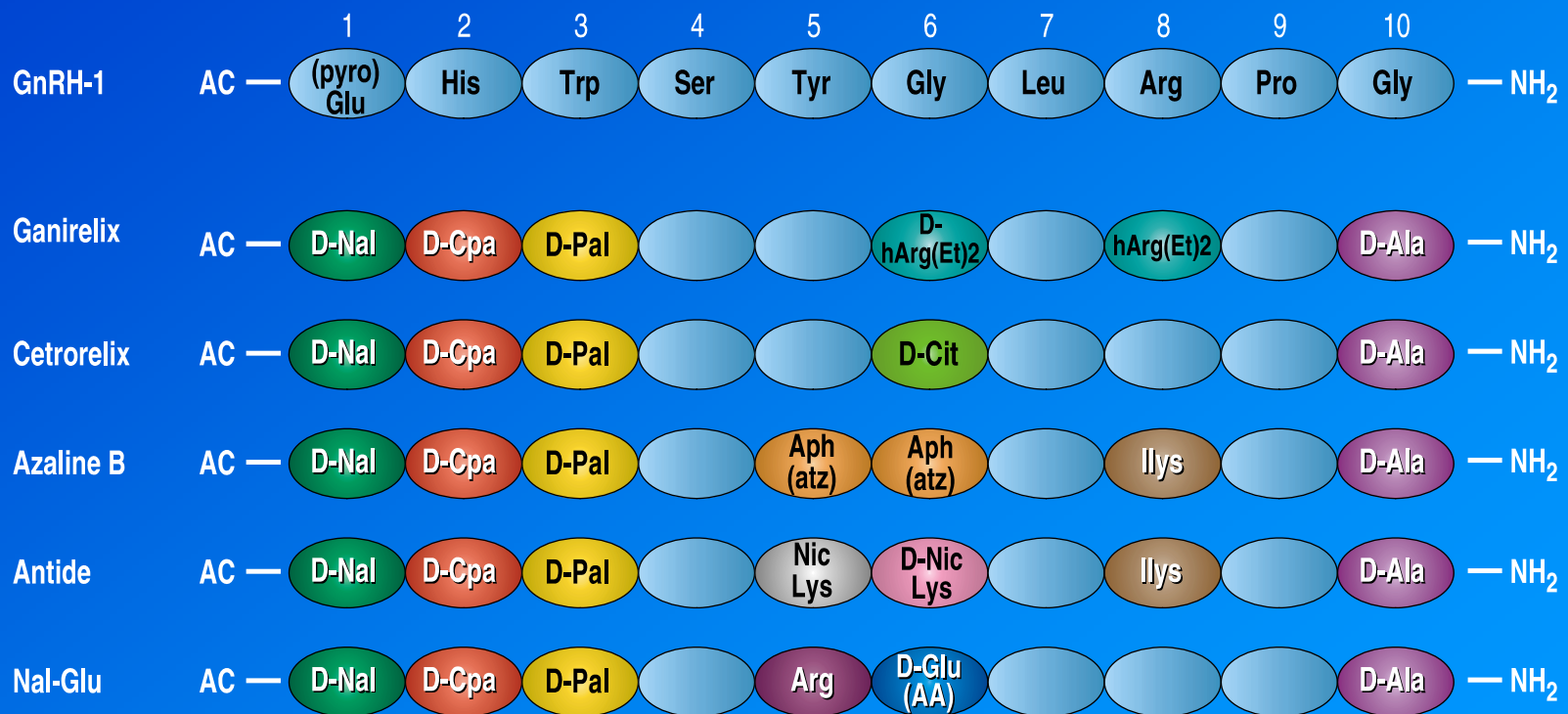




# *Προηγούμενες Γενιές Ανταγωνιστών*

- ❖ Η εισαγωγή υδρόφοβων αμινοξέων στις θέσεις 1,2,3 και η προσθήκη πολύ βασικών ομάδων στη θέση 6
  - Περιορισμένη υδατοδιαλυτότητα
  - Τοπική και συστηματική υψηλή απελευθέρωση ισταμίνης → αναφυλακτικές αντιδράσεις

# Δομή της φυσικής GnRH και σύγκριση με τους ανταγωνιστές



Nal = naphthylalanine; Cpa = 4-chloro-phenylalanine; Pal = 3-pyridyl-alanine  
 Cit = citrullyl; Aph (atz) = amino-phenylalanine; atz = 5<sup>1</sup>(3<sup>1</sup>-amino-1H-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-triazolyl);  
 llys = N<sup>ε</sup> isopropyl-lysine; Nic = nicotinyll; AA = anisole adduct

- ❖ Δημιουργήθηκαν μόρια με ανταγωνιστικές ιδιότητες : σύνδεση, αλλά αδυναμία ενεργοποίησης υποδοχέων GnRH
- ❖ Η υποκατάσταση στις θέσεις 1,3,6,8 και 10 → βελτιωμένη ανταγωνιστική ισχύ και βελτιωμένα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά
- ❖ Μεγάλη υδατοδιαλυτότητα
- ❖ Υψηλή σταθερότητα
- ❖ Μεγάλη δεσμευτική συγγένεια (x 9) με τους υποδοχείς GnRH
- ❖ Ελάχιστη απελευθέρωση ισταμίνης



# *ORGALUTRAN ≠ CETROTIDE*

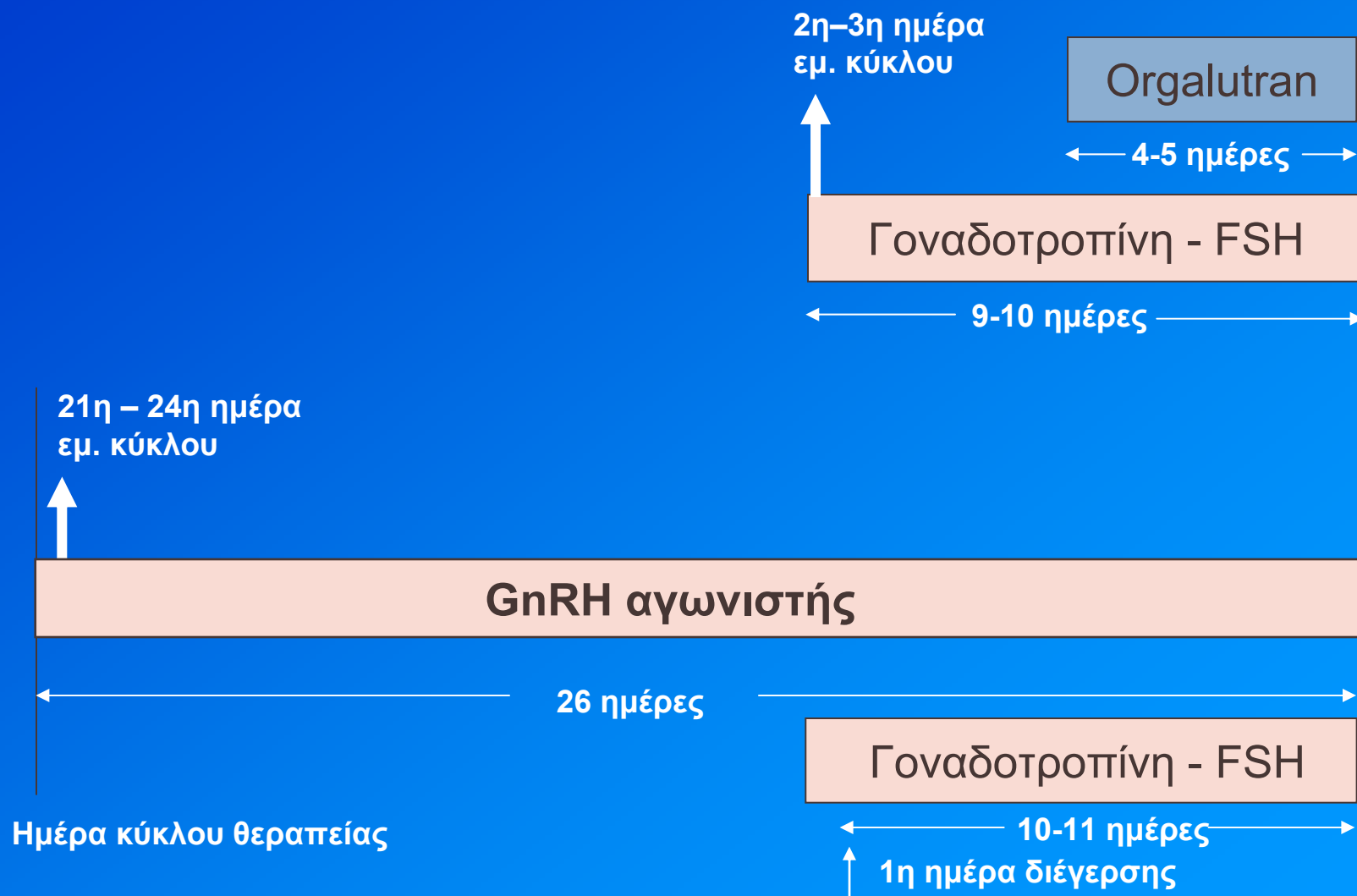
- ❖ Διαφορετική πεπτιδική δομή
- ❖ Διαφορετικός χρόνος ημιζωής
- ❖ Διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες
- ❖ Διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα

# *Δυο είναι τα πιθανά πρωτόκολλα ανταγωνιστών*

---

- ❖ Πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων  
(Multiple Dose Protocol)
- ❖ Πρωτόκολλο μεμονωμένης δόσης  
(Single Dose Protocol)

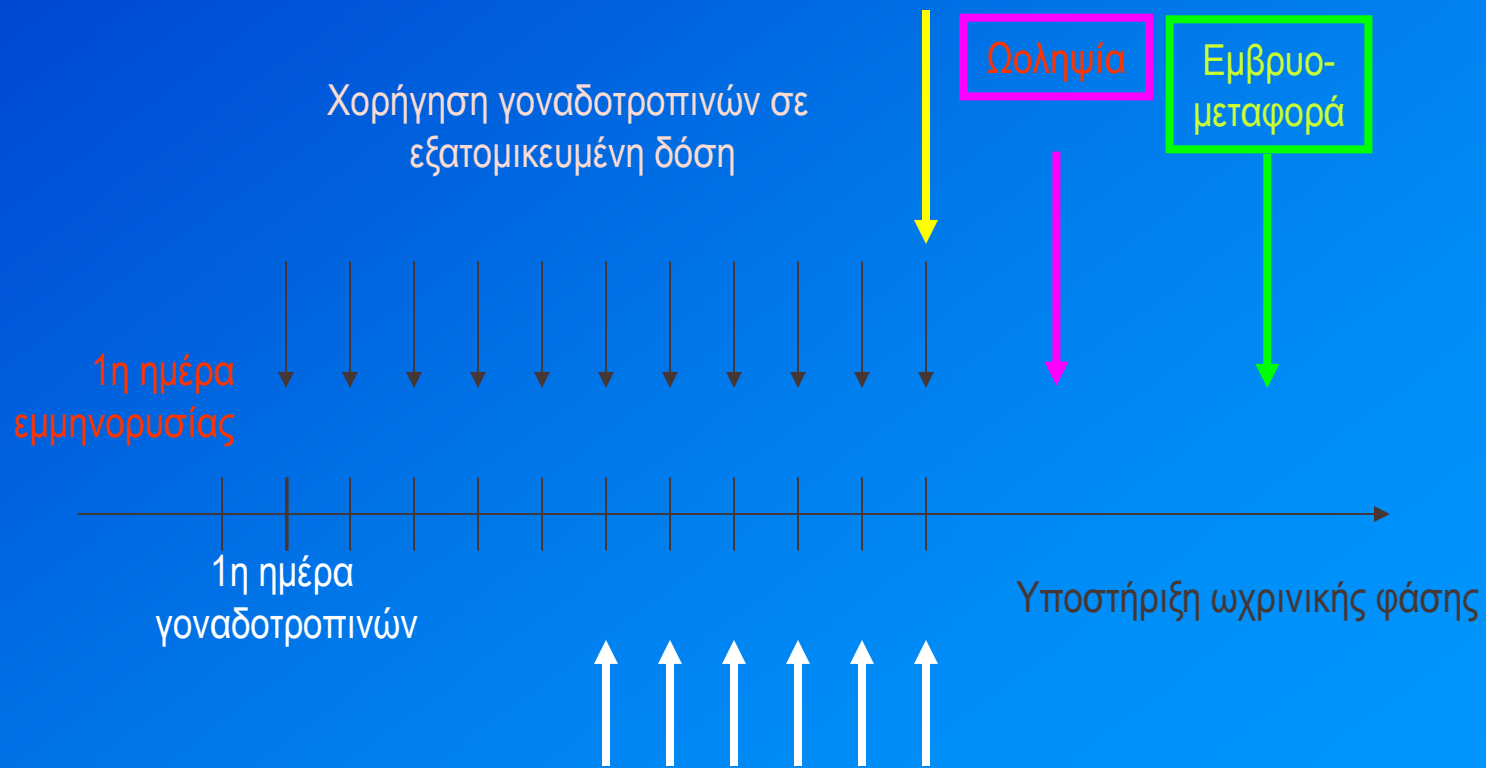
# ORGALUTRAN



# Cetrotide<sup>®</sup> 0.25 mg

## Πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων

Επαγωγή ωορρηξίας

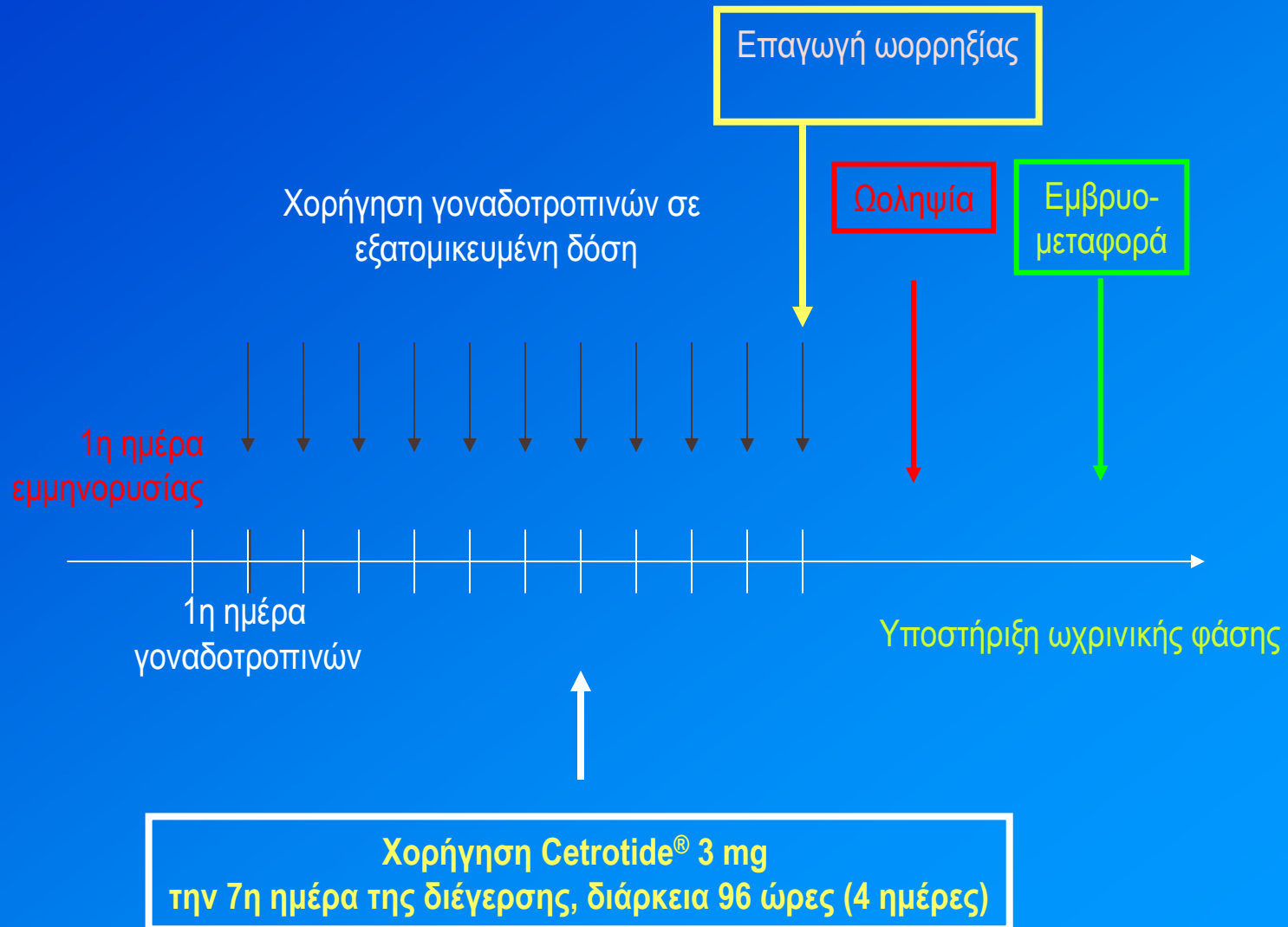


Χορήγηση του Cetrotide<sup>®</sup> 0.25 mg καθημερινά υποδορίως ξεκινώντας την 6η ημέρα (πρωί) ή την 5η ημέρα (βράδυ) της διέγερσης



# Cetrotide<sup>®</sup> 3 mg

## Πρωτόκολλο μεμονωμένης δόσης

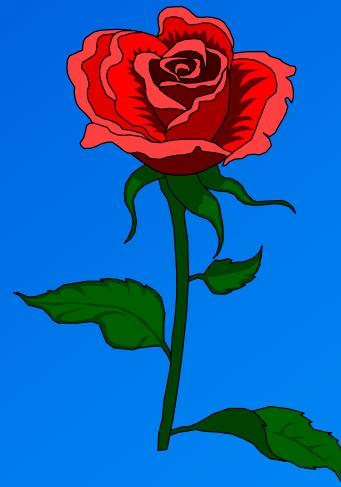




# *ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ*

- ❖ Μειώνει τη διάρκεια χορήγησης του GnRH αναλόγου
- ❖ Μειώνει τη συνολική διάρκεια θεραπείας
- ❖ Μειώνει την κατανάλωση της γοναδοτροπίνης
- ❖ Μειώνει τον αριθμό των ενέσεων που απαιτούνται

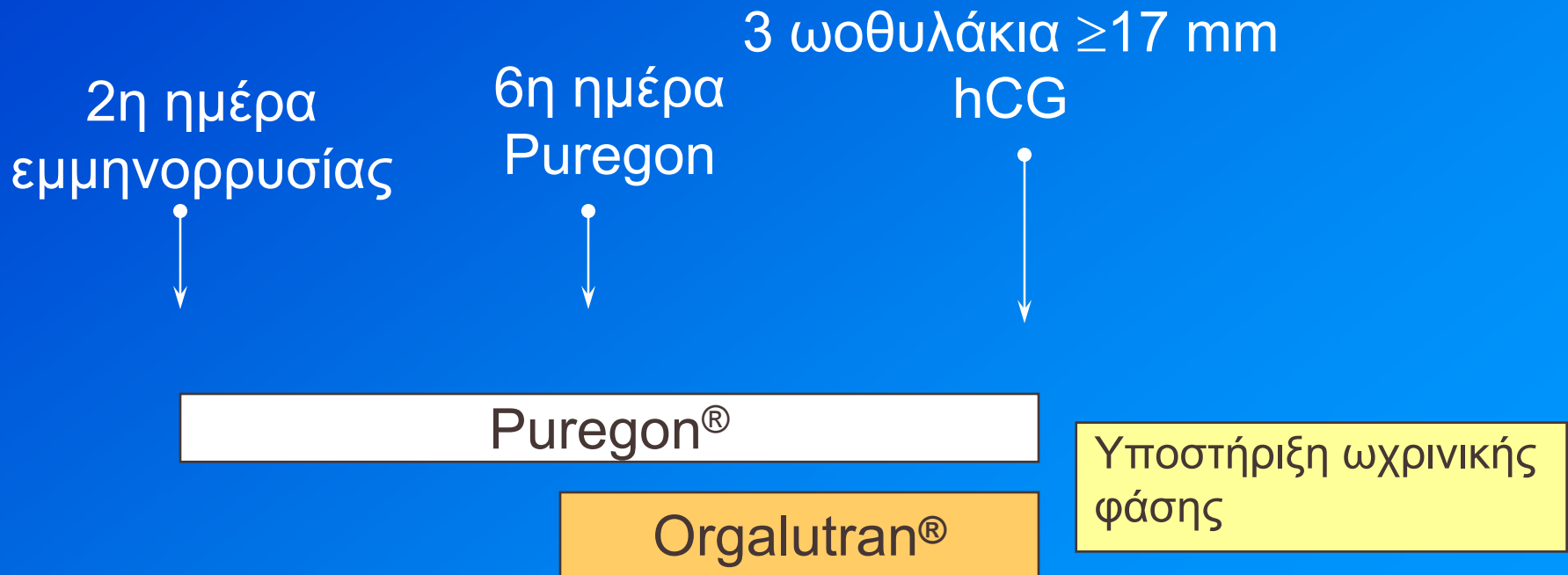
- ❖ Αυξημένη συμμόρφωση των ασθενών
- ❖ Χωρίς συμπτώματα εμμηνοπαυσιακού τύπου
- ❖ Με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης ΣΥΩ
- ❖ Αμεση αναστρεψιμότητα
- ❖ Επίσημη ένδειξη στην ΕΥΩ



## *Μελέτη καθορισμού ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης Orgalutran*

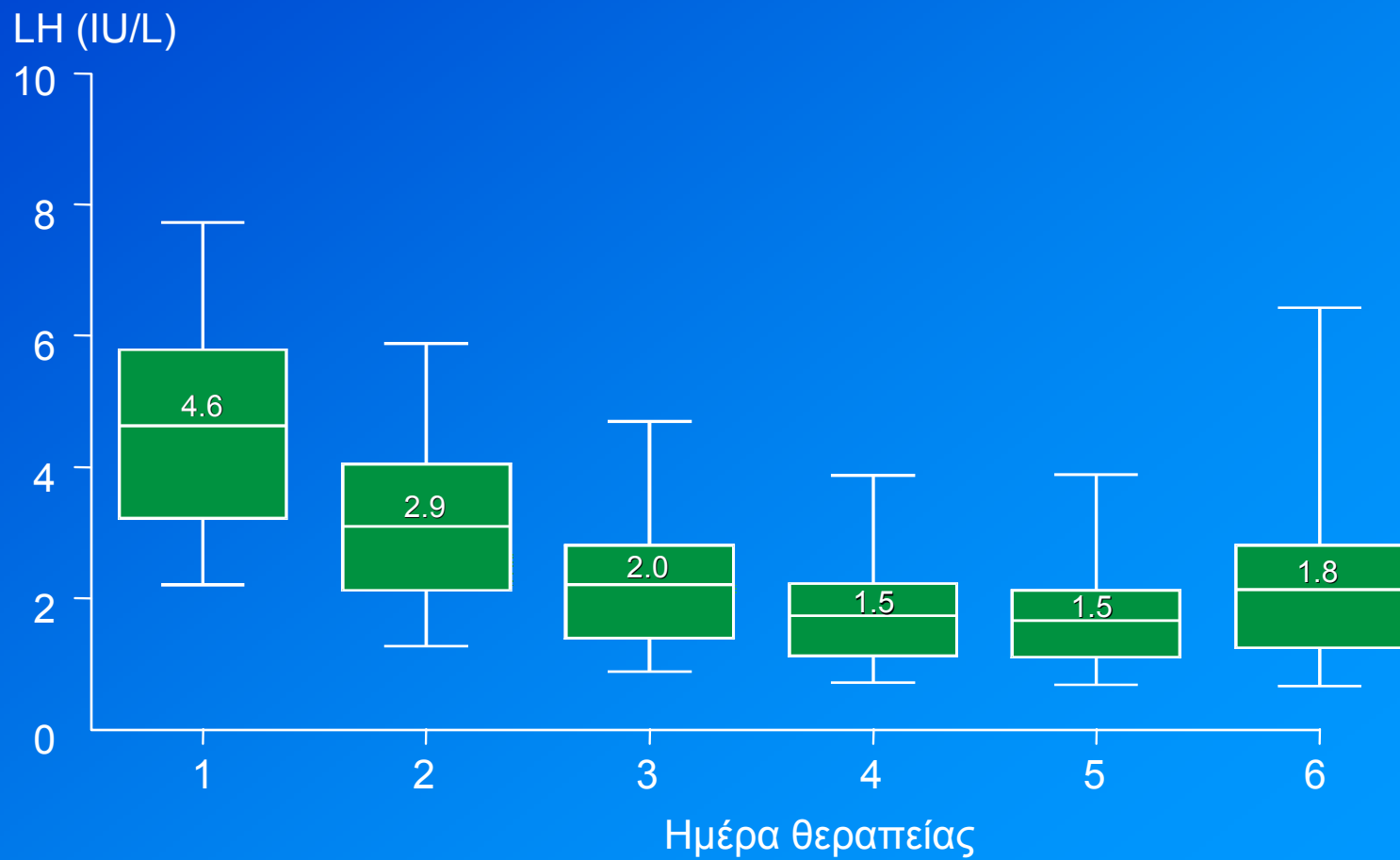
- ❖ Διπλή – τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη
- ❖ 13 κέντρα IVF (10 χώρες)
- ❖ 333 ασθενείς
- ❖ Δόσεις 0.0625 – 2mg (6 ομάδες)
- ❖ Σταθερή δόση Puregon 150 IU x 5 ημέρες
- ❖ Προσαρμογή δόσης Puregon μετά την έναρξη Orgalutran

# Δοσολογικό σχήμα : μελέτη καθορισμού δόσης



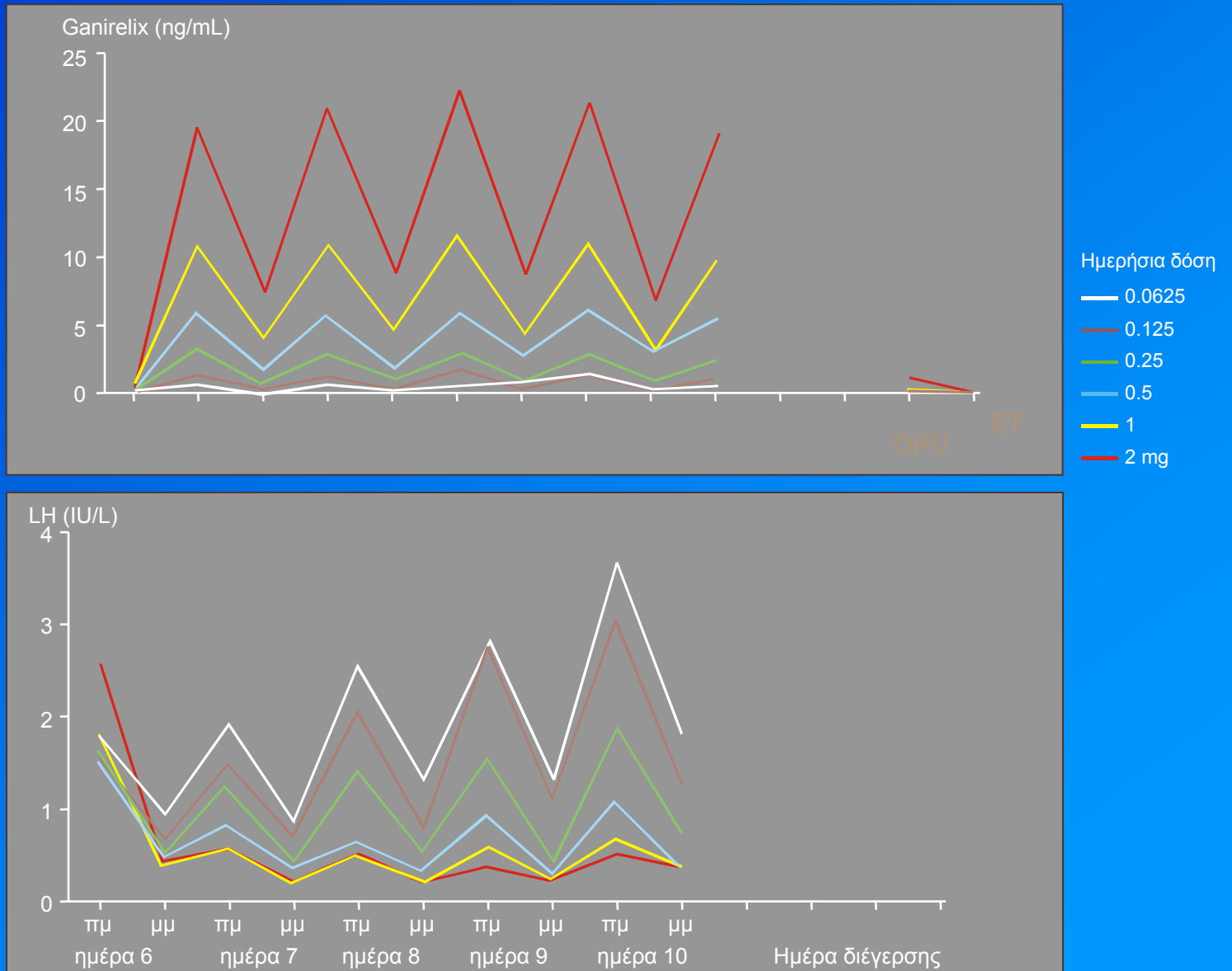
Ημερήσια χορήγηση υποδορίως  
0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, ή 2.0 mg

# Επίπεδα LH πριν την έναρξη θεραπείας Orgalutran



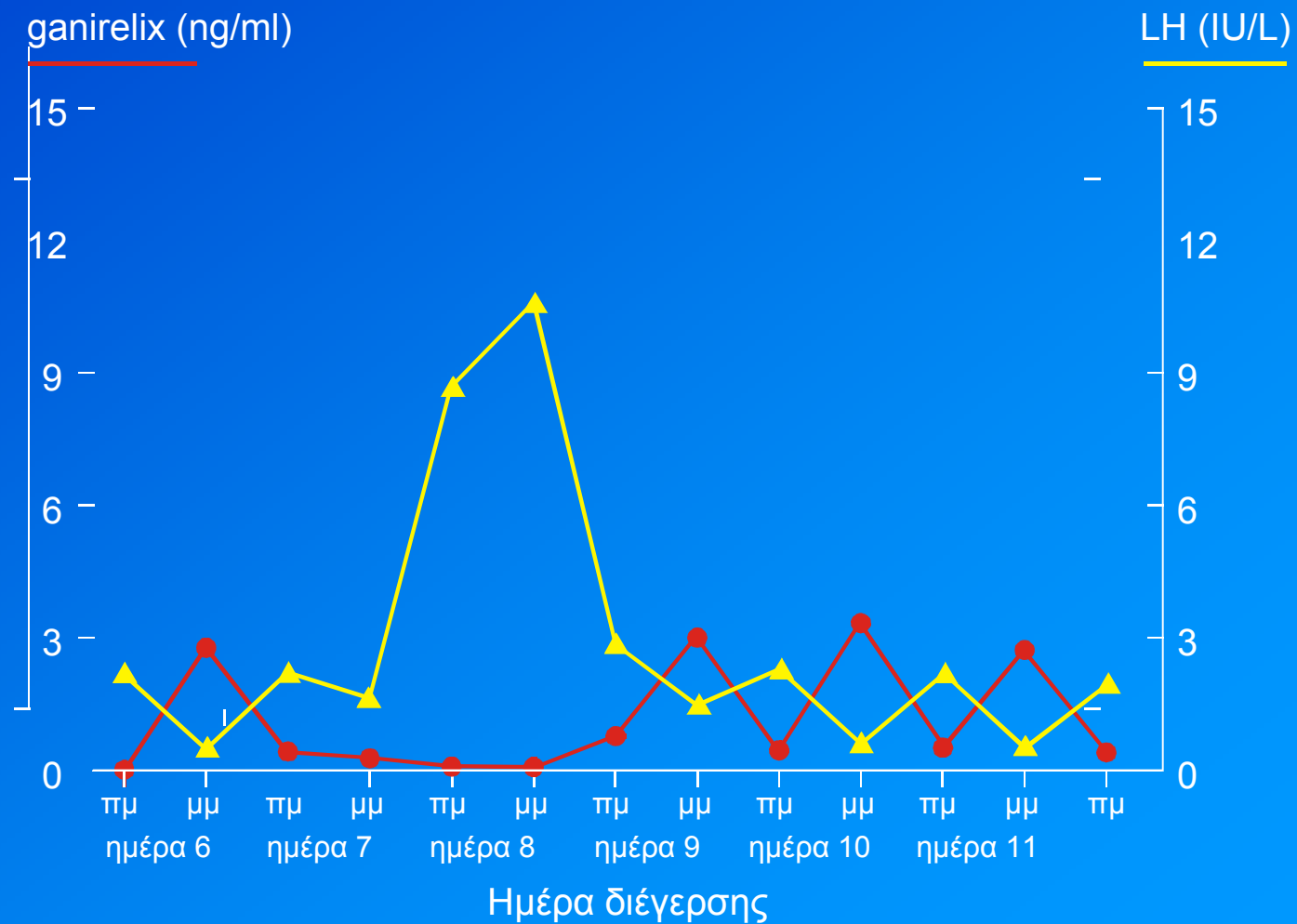


# Επίπεδα ganirelix και LH κατά τη διάρκεια χορήγησης Orgalutran

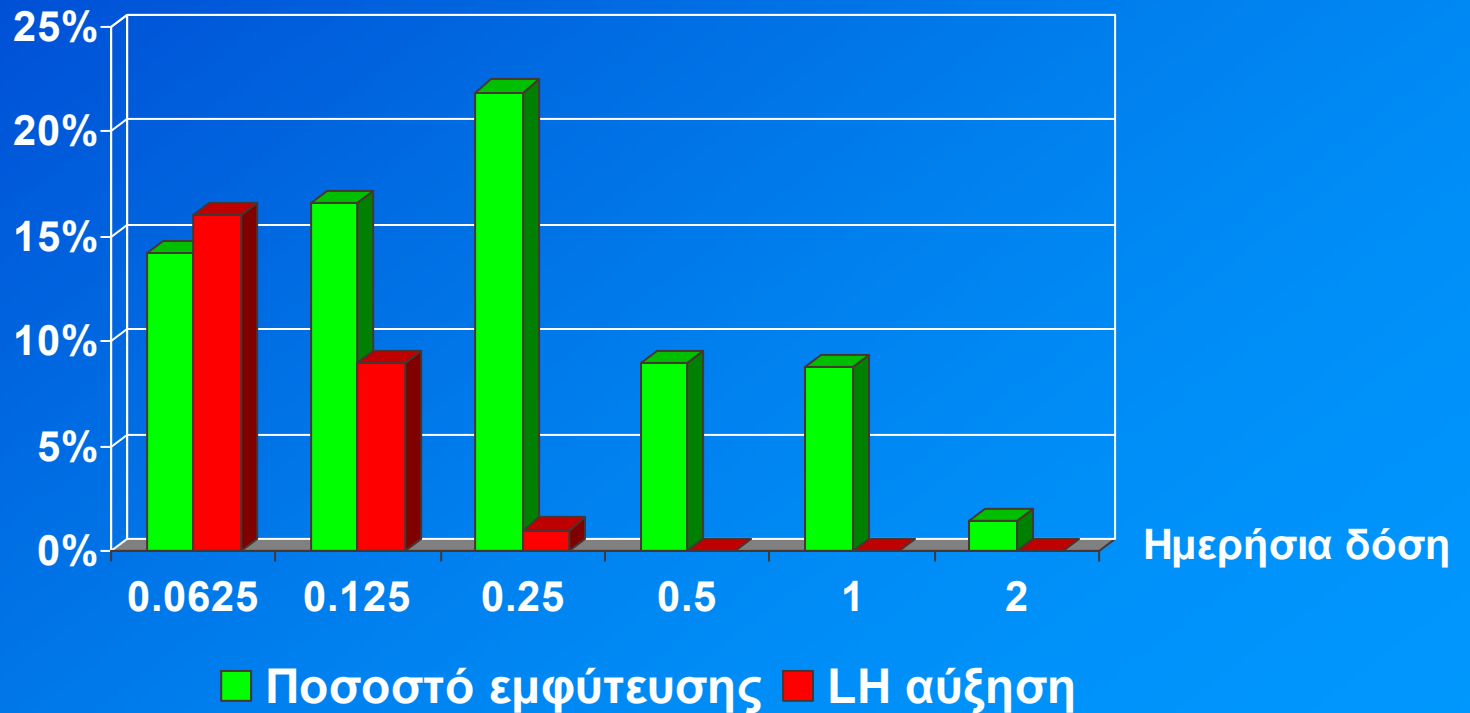


# Τυπικό παράδειγμα παράληψης δόσης

Ασθενής στην ομάδα 0.25 mg



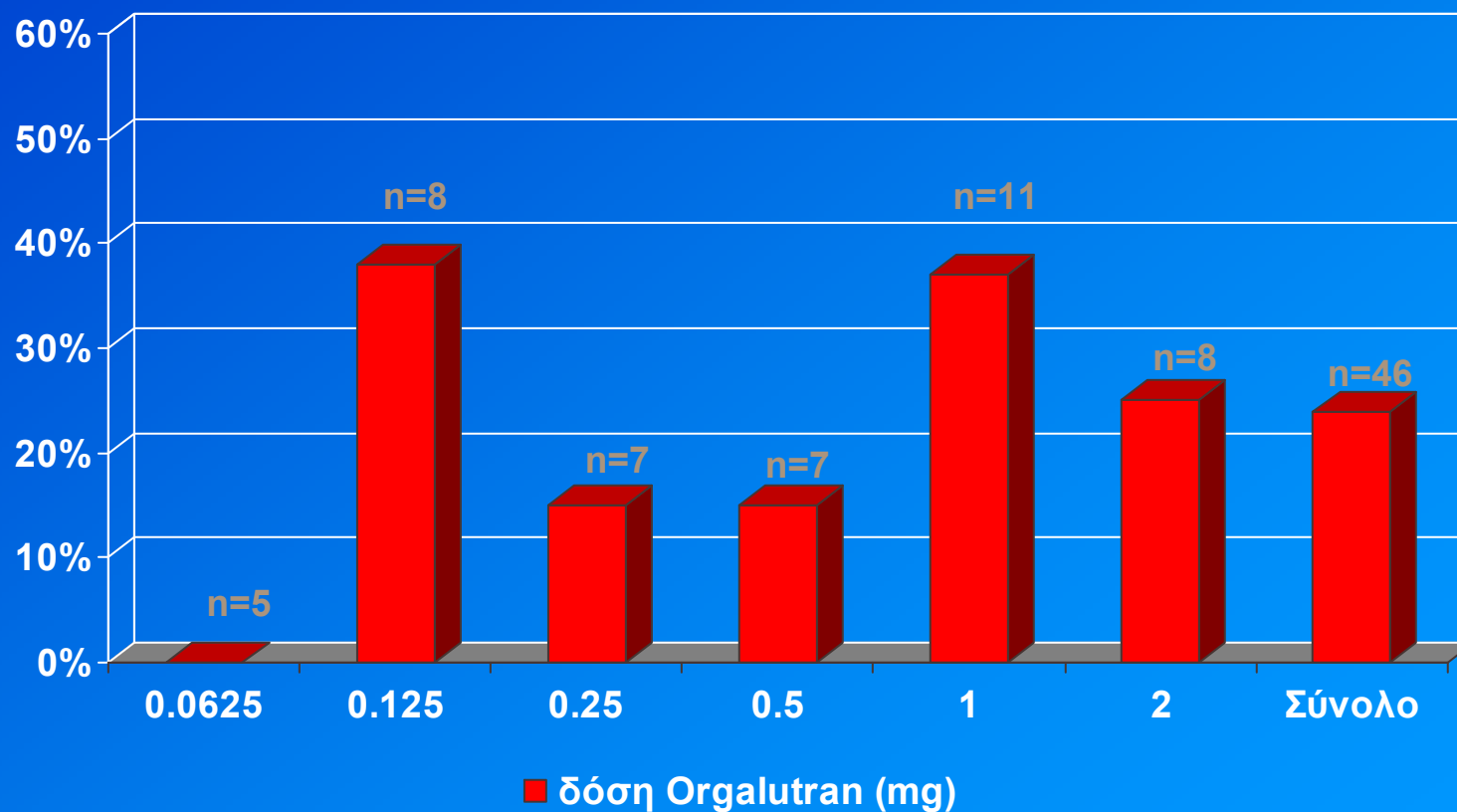
# Ποσοστό εμφύτευσης και συχνότητα αύξησης LH



*Μελέτη καθορισμού δόσης  
Αποτελέσματα ομάδας 0.25 mg Orgalutran*

<b>Παράμετρος</b>	<b>0.25 mg Orgalutran</b>
Αριθμός ασθενών	68
Αριθμός ασθενών με E.M.	62
Αριθμός ωαρίων	10.0 ±5.4
Αριθμός εμβρύων καλής ποιότητας	3.3 ± 3.0
Ποσοστό εμφύτευσης	21.9 ± 30.6
Αριθμός κυήσεων (ζωτικά σημεία)	25
- ανά προσπάθεια (%)	36.8
- ανά E.M. (%)	40.3
Βιώσιμες κυήσεις	23
- ανά προσπάθεια (%)	33.8
- ανά E.M. (%)	37.1

## Ποσοστά βιώσιμων κυήσεων με κρυοσυντηρημένα έμβρυα στην μελέτη προσδιορισμού δόσης Orgalutran



Υψηλές δόσεις Orgalutran δεν επηρεάζουν αρνητικά τη δυνατότητα επίτευξης κλινικών κυήσεων σε κύκλους με κρυοσυντηρημένα έμβρυα

## *Μελέτη καθορισμού δόσης Orgalutran*

### *Συμπεράσματα*

- ❖ Η επίδραση στα επίπεδα της LH είναι δοσοεξαρτώμενη
- ❖ Πολύ χαμηλές δόσεις ( $< 0.25\text{mg}$ ) αυξημένη συχνότητα αύξησης LH ( $\geq 10\text{iu/l}$ )
- ❖ Πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 0.5\text{mg}$ ) δυσμενείς για την εμφύτευση
- ❖ Η δόση δεν βρέθηκε να επηρεάζει:
  - Τον αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων
  - Τον αριθμό και την ποιότητα των ωαρίων
  - Το ποσοστό γονιμοποίησης
  - Τον αριθμό και την ποιότητα εμβρύων
- ❖ Η δόση  $0.25\text{ mg}$  επελέγη για κλινική ανάπτυξη

# *Orgalutran*

- ❖ Δεσμεύεται με τους υποδοχείς GnRH στην υπόφυση (αποκλεισμός GnRH)
- ❖ Γρήγορη, δοσοεξαρτώμενη και εκσεσημασμένη καταστολή έκλυσης γοναδοτροπινών
- ❖ Δεν επηρεάζει τη σύνθεση και τις «αποθήκες» γοναδοτροπινών
- ❖ Η ανταγωνιστική δράση είναι άμεση
  - Όχι αρχικό flare-up
  - Άμεση μείωση επιπέδων γοναδοτροπινών και ορμονών του φύλου
- ❖ Ταχεία αποκατάσταση του άξονα υπόφυσης-γονάδων



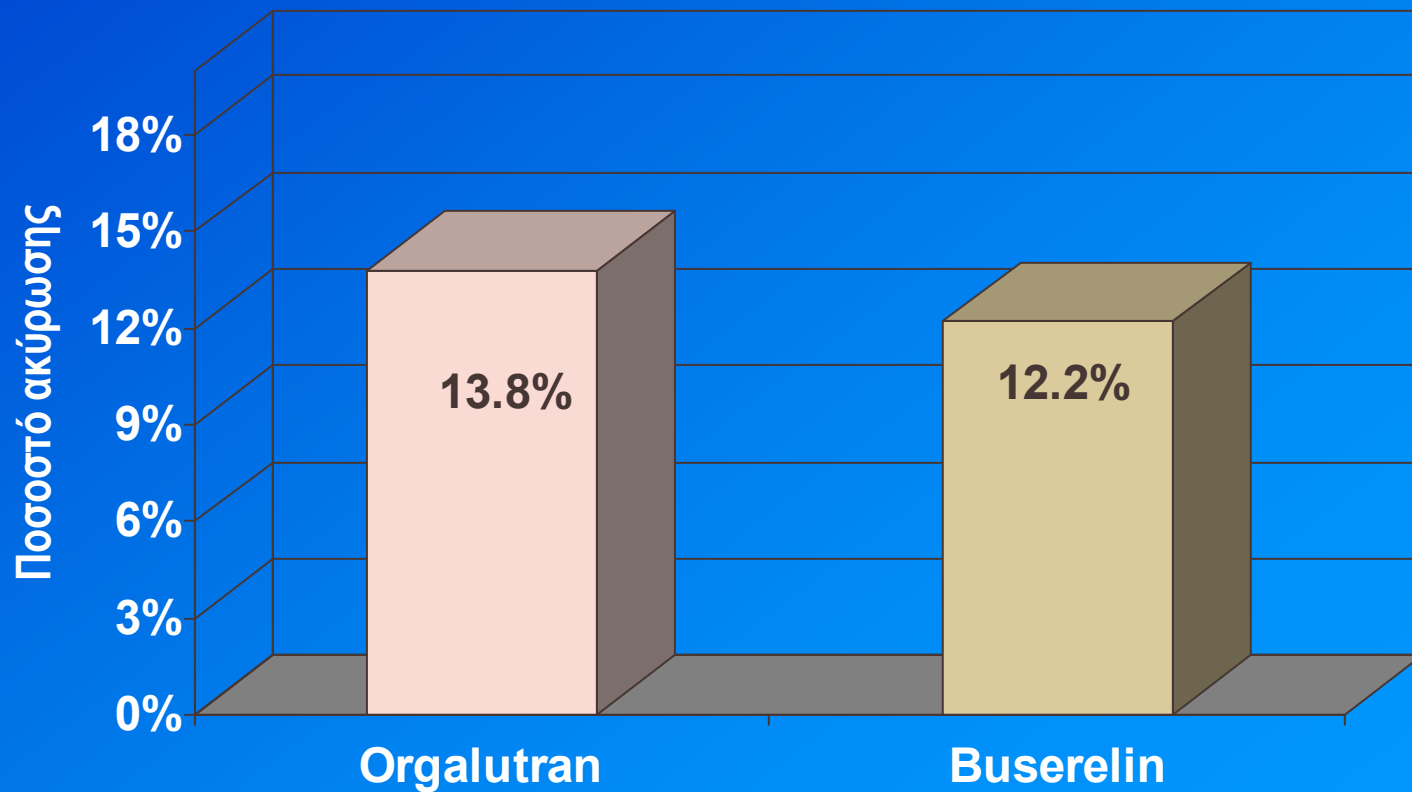


# *Κλινικό Πρόγραμμα Orgalutran*

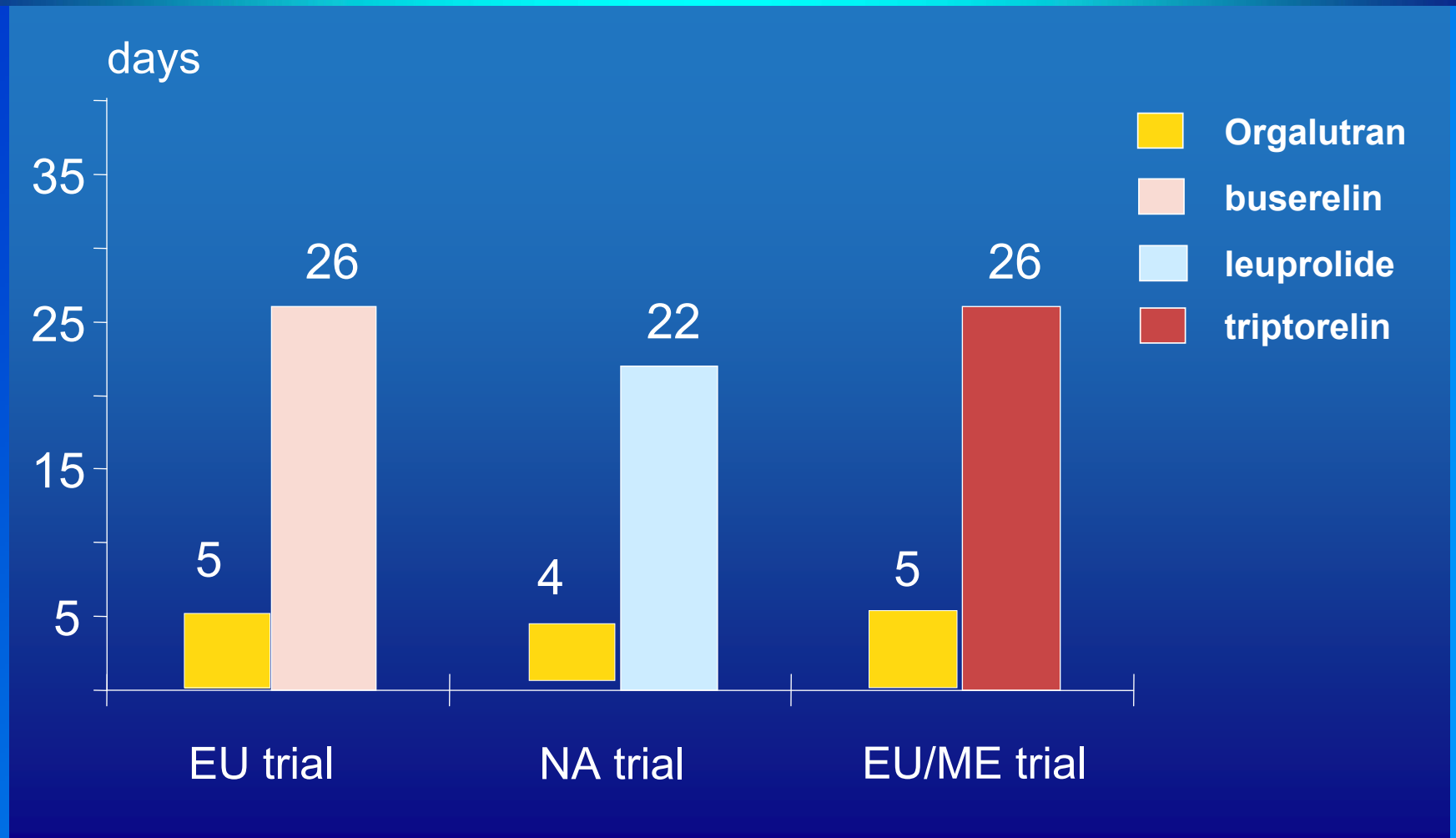
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Orgalutran αξιολογήθηκαν σε τρεις ελεγχόμενες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με την συμμετοχή γυναικών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία υπερδιέγερσης των ωοθηκών με το Puregon

- ❖ Ευρωπαϊκή Μελέτη (n = 701 ασθενείς)
- ❖ Μελέτη Βορείου Αμερικής (n = 297 ασθενείς)
- ❖ Μελέτη Ευρώπης Μέσης Ανατολής (n = 337 ασθενείς)

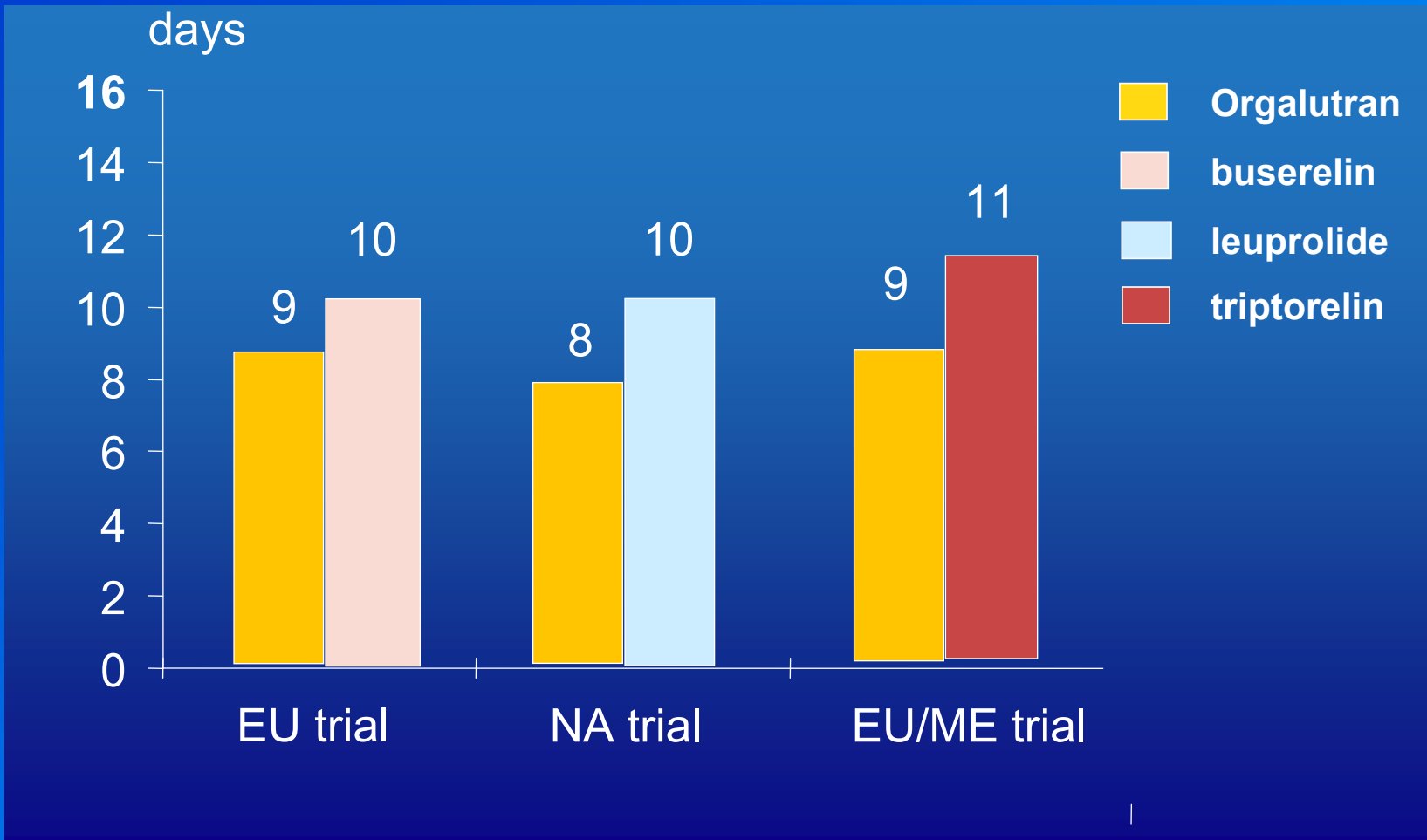
# *Ποσοστό ακύρωσης κύκλων*



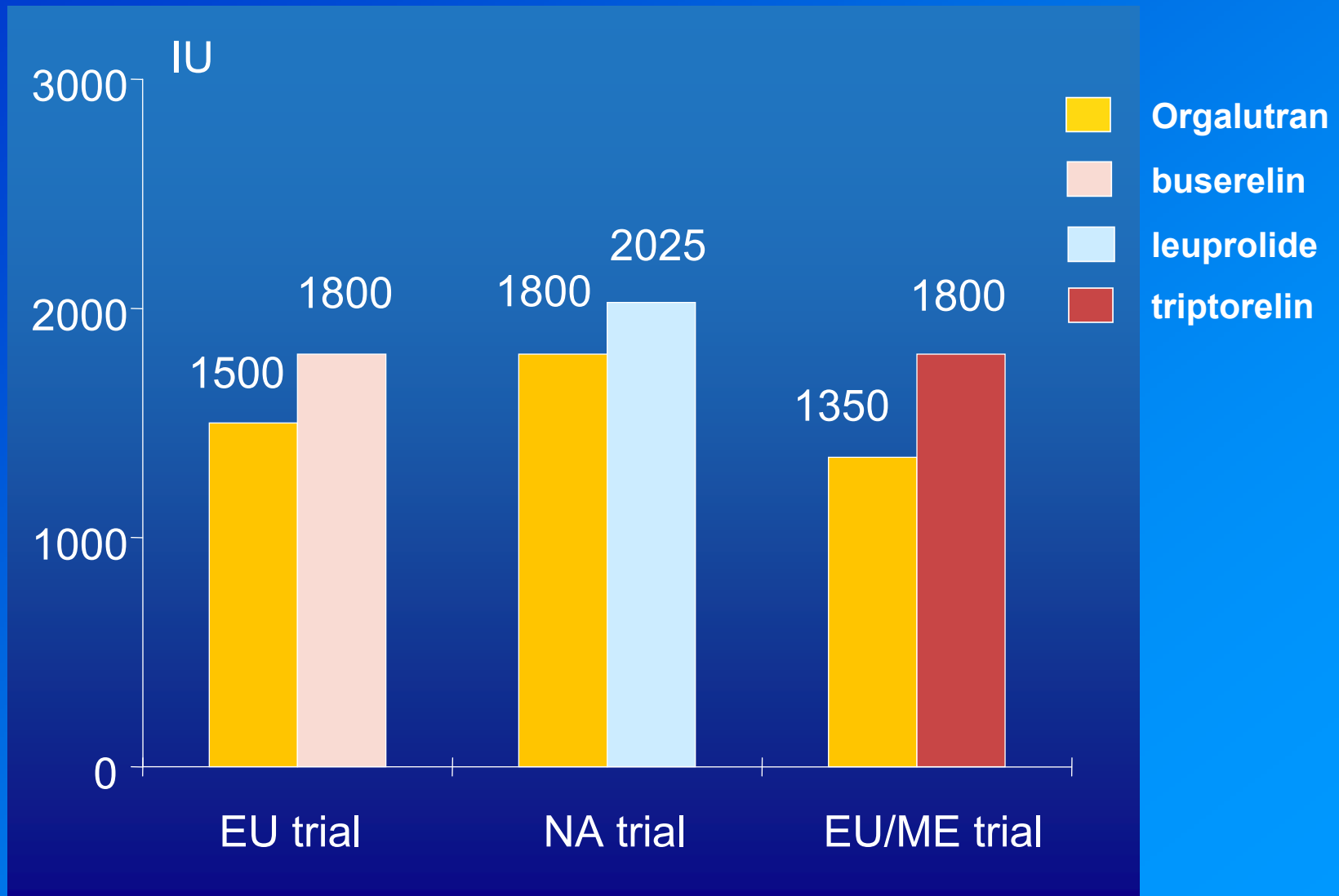
# Διάρκεια χορήγησης GnRH αναλόγου



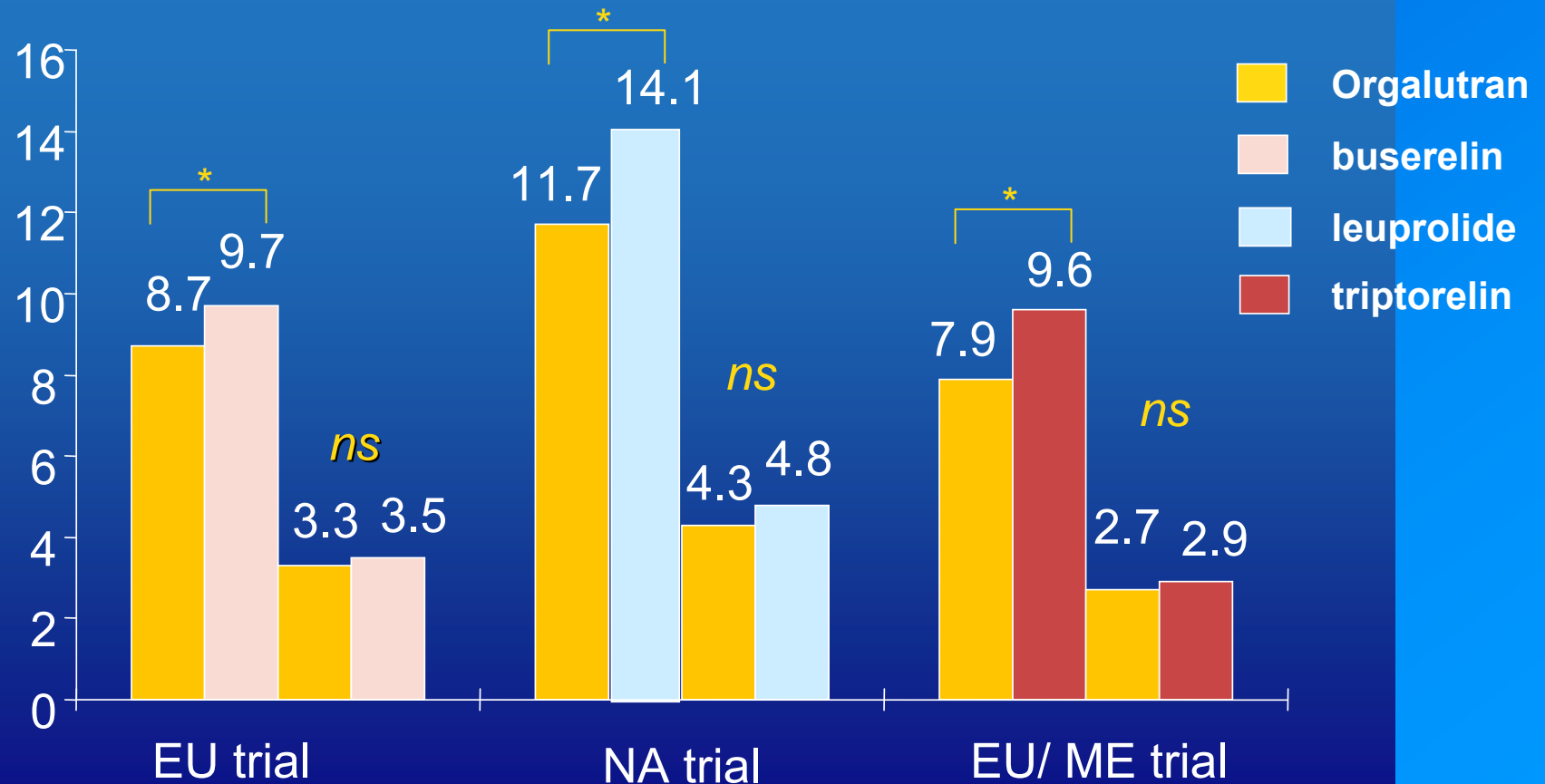
# Διάρκεια διέγερσης



# Ολική δόση Puregon που απαιτήθηκε

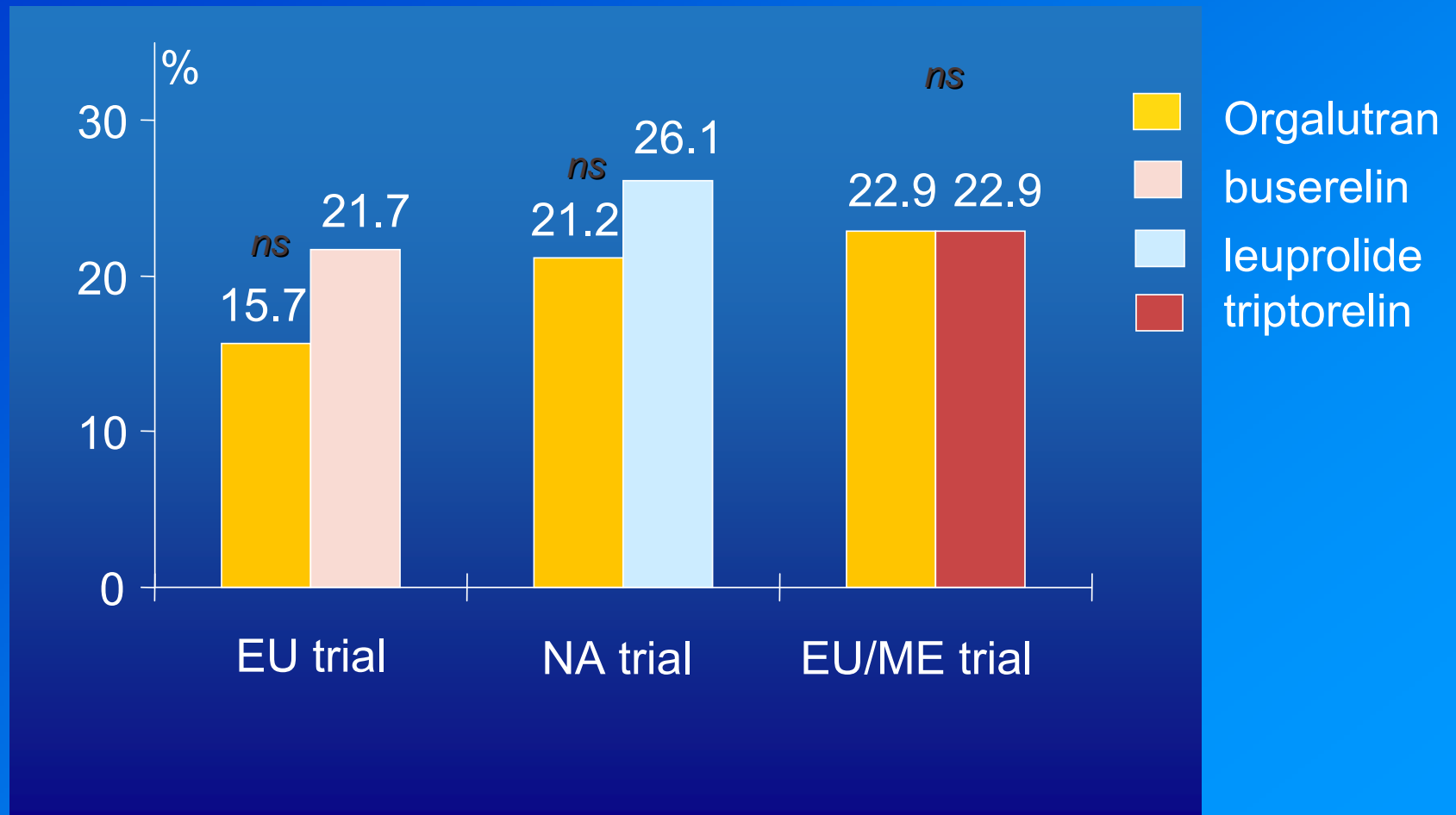


# Αριθμός ωαρίων & εμβρύων καλής ποιότητας



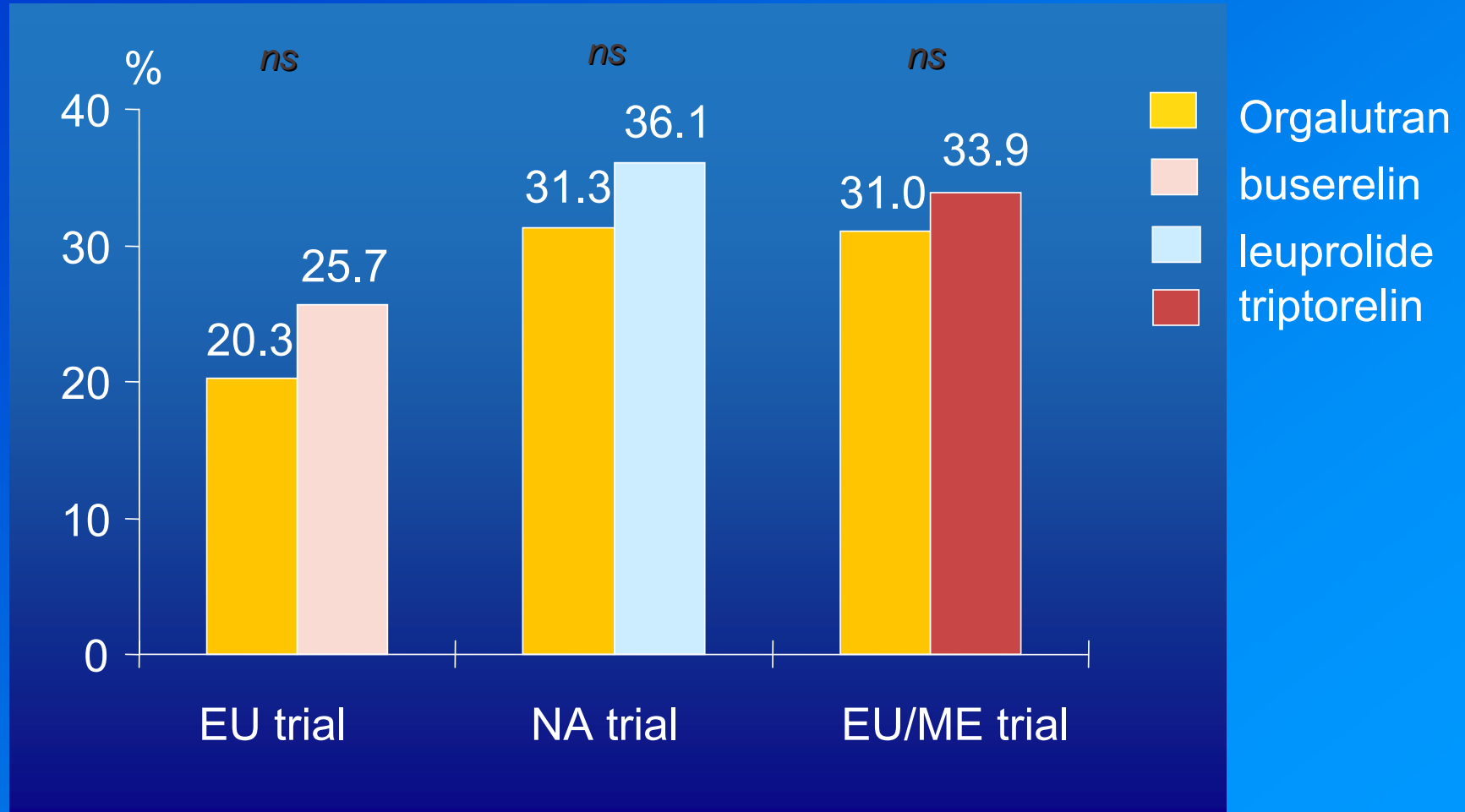
\* = significant and ns = not significant

# Ποσοστό Εμφύτευσης



*ns = not statistically significant*

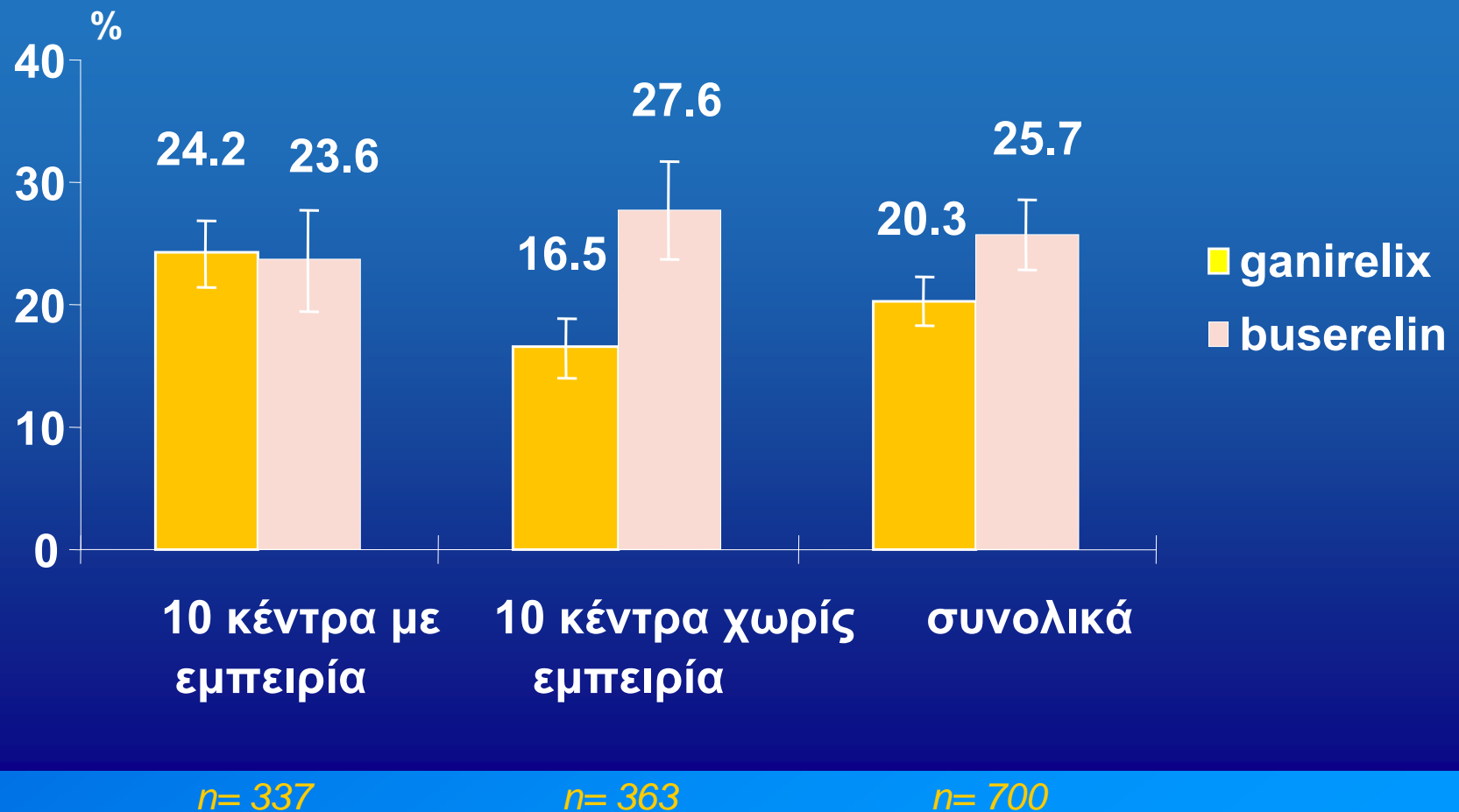
# Ποσοστό βιώσιμων κυήσεων ανά κύκλο



*ns = not statistically significant*



# Ποσοστά βιώσιμων κυήσεων σε κέντρα με προηγούμενη εμπειρία (Ευρωπαϊκή Μελέτη)



Values represent unadjusted means and SE

# Υπάρχει μείωση στο ποσοστό κύησης μετά τη θεραπεία με τον ανταγωνιστή?

πρωτόκολλο	μελέτη	ανταγωνιστής	αγωνιστής	p
Cetrotide <sup>®</sup> Πολλαπλές δόσεις	Albano et al. (2000)	22.3% ανά προσπάθεια	25.9% ανά προσπάθεια (buserelin nasal spray)	n.s.
Cetrotide <sup>®</sup> Εφάπαξ δόση	Olivennes et al. (2000)	18.3% ανά λήψη	23.1% ανά λήψη (triptorelin depot)	n.s.
ganirelix Πολλαπλές δόσεις	The European Orgalutran study group et al. (2000)	21.8% ανά προσπάθεια	28.2% ανά προσπάθεια (buserelin nasal spray)	n.s.
ganirelix Πολλαπλές δόσεις	The North American Ganirelix Study Group et al. (2001)	30.8% ανά προσπάθεια	36.4% ανά προσπάθεια (leuprorelide daily)	n.s.
ganirelix Πολλαπλές δόσεις	The European Middle East Orgalutran Study Group (2001)	32.3% ανά προσπάθεια	37.8% ανά προσπάθεια (triptorelin daily)	n.s.

*ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ*

---

---

Οι GnRH Ανταγωνιστές εισάγουν ένα **νέο, μοντέρνο, ταχύτερο, απλούστερο** και κυρίως **φιλικό** πρωτόκολλο θεραπείας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρόγραμμα ελεγχόμενης διέγερσης ωοθηκών (ΕΔΩ)

*Τα αποτελέσματα από την χρήση των ανταγωνιστών σε κέντρα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης δεν είναι ακόμα ικανοποιητικά . Υπάρχουν σημαντικά μειωμένες κυήσεις σε σχέση με τους αγωνιστές (OR 0,79) και δεν υπάρχει σημαντική μείωση των υπερδιεγέρσεων .  
(Aboulghll, Cohran 2002).*

---

---

*Οι ανταγωνιστές δεν έχουν βρεί ακόμη  
την θέση τους σε προγράμματα  
Εξωσωματικής Γονιμοποίησης*

*Η περιορισμένη και βραδεία αποδοχή  
ευρύτερης χρήσης GnRH ανταγωνιστών*

---

---

*οφείλεται στο ότι τελικά δεν έχουμε  
στατιστικά σημαντικά καλύτερα  
αποτελέσματα στα περιστατικά που  
μπαίνουν σε μακρύ πρωτόκολλο.*

*Ενώ φαίνεται να είναι πλέον αποδεκτά  
για να εφαρμοστούν σε περιστατικά που  
θα επιλέγαμε βραχύ ή υπερβραχύ  
πρωτόκολλο*

