

## Η χρήση των GnRH-Ανταγωνιστών στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή: Μια νέα δυνατότητα

### Περίληψη

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1980, η πλειονότητα των κέντρων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής χρησιμοποιεί τους GnRH-αγωνιστές στα πρωτόκολλα πολλαπλής ωοθυλακικής ανάπτυξης για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή για εξωσωματική γονιμοποίηση. Η χρήση των GnRH-αγωνιστών συνετέλεσε στην αύξηση του ποσοστού επιτυχίας των μεθόδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και στον καλύτερο προγραμματισμό των ωοληψιών. Το σημαντικότερο μειονέκτημά τους είναι η αρχική μαζική έκλυση γοναδοτροπινών από την υπόφυση (flare-up φαινόμενο), γεγονός το οποίο επιβάλλει την χρήση τους για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν επιτευχθεί η επιθυμητή απευαισθητοποίηση της υπόφυσης. Αρκετά χρόνια πριν είχαν παρασκευασθεί οι πρώτοι GnRH-ανταγωνιστές, οι οποίοι προκάλούσαν άμεση καταστολή της απελευθέρωσης γοναδοτροπινών από την υπόφυση αλλά, εμφάνιζαν αλλεργικές αντιδράσεις λόγω απελευθέρωσης ισταμίνης, με αποτέλεσμα να μην τύχουν κλινικής εφαρμογής. Πρόσφατα κυκλοφόρησε και στην χώρα μας, μετά από μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές, νέα γενιά GnRH-ανταγωνιστών, οι οποίοι χρησιμοποιούνται μαζί με γοναδοτροπίνες στα πρωτόκολλα πολλαπλής ωοθυλακικής ανάπτυξης. Οι GnRH-ανταγωνιστές χορηγούνται υποδορίως ή σε καθημερινή δόση 0,25 mg αρχίζοντας από την 7<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου ή σε δόση 3 mg την 8<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου, ενώ και στις 2 περιπτώσεις οι γοναδοτροπίνες χορηγούνται από την 2<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου.

Στην Μονάδα μας χρησιμοποιήσαμε πιλοτικά, για διάστημα 3 μηνών τον GnRH-ανταγωνιστή Cetorelix, σε 10 περιπτώσεις Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής από τις οποίες στις 3 επετεύχθη εγκυμοσύνη.

Οι GnRH-ανταγωνιστές φαίνεται ότι θα προσφέρουν μια ακόμη δυνατότητα βελτίωσης των μεθόδων της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και ίσως τύχουν εφαρμογής και σε άλλα πεδία της Μαιευτικής-Γυναικολογίας.

**Λέξεις ευρητηρίου:** GnRH-ανταγωνιστές, πολλαπλή ωοθυλακική ανάπτυξη, σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, πρόωμη αιχμή της LH.

### Εισαγωγή

Η χρήση των GnRH-αγωνιστών στα πρωτόκολλα πολλαπλής ωοθυλακικής ανάπτυξης επηρέασε θετικά την έκβαση των τεχνικών της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Οι πρώιμες εκκρινικές αιχμές της LH ήταν υπεύθυνες για την ελαττωμένη αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων και συνεπώς και την συχνότητα κύησης<sup>(1)</sup>. Η εισαγωγή των GnRH-αγωνιστών συνετέλεσε στο να υπερνικηθούν οι περισσότερες δυσκολίες, με αποτέλεσμα σήμερα των ποσοστό των ακυρωθέντων κύκλων να περιορίζεται στο ~2%. Είναι επίσης δυνατόν να γίνεται καλύτερος προγραμματισμός του κύκλου με θετικές συνέπειες τόσο για τις γυναίκες, όσο και για τους γιατρούς. Σήμερα εφαρμόζονται 3 θεραπευτικά σχήματα: το μακρύ, το βρα-

Γεώργιος Α. Αντωνάκης,  
Δημήτριος Ε. Λώλης

Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής,  
Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων  
(Διευθυντής: Καθηγητής Δ. Λώλης)

### Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Γεώργιος Α. Αντωνάκης  
Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων  
45500 Ιωάννινα  
τηλ: 06510 99783  
fax: 06510 99788  
e-mail: adonakisgeorgios@hotmail.com

χύ και το υπερβραχύ. Το μεν πρώτο έχει ως στόχο την πλήρη καταστολή της παραγωγής γοναδοτροπινών από την υπόφυση, τα δε 2 άλλα την εκμετάλλευση της μαζικής απελευθέρωσης γοναδοτροπινών κατά τις πρώτες ημέρες χορήγησης GnRH-αγωνιστών (flare-up)<sup>(2)</sup>. Μεταξύ των 3 πρωτοκόλλων το μακρύ είναι το πιο διαδεδομένο και το πιο αποτελεσματικό<sup>(3)</sup>. Όμως έχει τα μειονεκτήματα της μακράς διάρκειας της θεραπείας και της αύξησης του κόστους κυρίως λόγω αυξημένης ποσότητας γοναδοτροπινών που είναι απαραίτητο να χορηγηθεί προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη ωθητική απάντηση. Με την ευρεία εφαρμογή όμως της μικρογονιμοποίησης δεν θεωρείται απαραίτητη η λήψη μεγάλου αριθμού ωαρίων επειδή υπάρχει η δυνατότητα υψηλού ποσοστού γονιμοποίησης ανεξάρτητα από τις παραμέτρους του σπέρματος. Επομένως προβάλλει ο στόχος του απλούστερου και με μικρό κόστος πρωτοκόλλου πολλαπλής ωοθυλακικής ανάπτυξης<sup>(4)</sup>. Στην κατεύθυνση αυτή, η εισαγωγή των GnRH-ανταγωνιστών προσφέρει μια νέα δυνατότητα.

### GnRH-ανταγωνιστές

Οι GnRH-ανταγωνιστές, η σύνθεση των οποίων άρχισε παράλληλα με τους αγωνιστές, συνδέονται ανταγωνιστικά με τους υποδοχείς της GnRH στην υπόφυση και καταστέλλουν άμεσα την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών (εντός λίγων ωρών), χωρίς την εμφάνιση του φαινομένου flare-up. Δεν εξαντλούν τις αποθήκες των γοναδοτροπινών στα κύτταρα της υπόφυσης και δεν αναστέλλουν την σύνθεσή τους. Η δράση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη και βασίζεται στην ισορροπία μεταξύ ανταγωνιστή και GnRH. Αντίθετα, οι αγωνιστές για να επιτύχουν το ίδιο αποτέλεσμα πρέπει να χορηγηθούν για > 2 εβδομάδες ώστε να προκαλέσουν ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων (down regulation) και απευαισθητοποίησή τους.

Η 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> γενιά ανταγωνιστών εμφάνιζαν αλλεργικές αντιδράσεις λόγω απελευθέρωσης ισταμίνης και επίσης επειδή ήταν υδρόφοβοι υπήρχαν δυσκολίες στη χορήγησή τους. Η 3<sup>η</sup> γενιά ανταγωνιστών: Cetrorelix (Cetrotide®, ASTA-Medica, Frankfurt/M, Germany) και Ganirelix (Orgalutran®, Organon, Oss, Netherlands) δεν εμφανίζουν παρόμοια προβλήματα.

### Πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων

Την 2<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου αρχίζει η χορήγηση 150IU/d FSH. Από την 7<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου χορηγείται παράλληλα με την FSH και ο GnRH-ανταγωνιστής σε δόση 0,25 mg/d υποδοριώς μέχρι να εκπληρωθούν τα κριτήρια για την πρόκληση της τελικής ωοθυλακικής ωρίμανσης. Από την 5<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου η δόση της FSH μπορεί να προσαρμόζεται ανάλογα με τα ευρήματα των υπερήχων και τις τιμές της οιστραδιόλης (E<sub>2</sub>). Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την πρόκληση της τελικής ωοθυλακικής ωρίμανσης με 10000 IU ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) IM, όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έχει διάμετρο 18-20 mm και η τιμή της E<sub>2</sub> είναι αντίστοιχη της επιτυχούς ωοθυλακικής ωρίμανσης. Η συχνότητα κύησης στις πρώτες μελέτες που εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο ανέρχεται στο ~30%<sup>(5)</sup>.

### Πρωτόκολλο μιας δόσης

Η διαφορά με το προηγούμενο πρωτόκολλο έγκειται στο ότι αντί για χορήγηση του ανταγωνιστή καθημερινά από την 7<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου, τον χορηγούμε εφ' άπαξ την 8<sup>η</sup> ημέρα σε δόση 3 mg. Αν δεν εκπληρωθούν τα κριτήρια για την χορήγηση της hCG εντός 96 ωρών τότε χορηγούνται ημερήσιες δόσεις 0,25 mg για όσο χρονικό διάστημα είναι αναγκαίο. Η συχνότητα κύησης είναι παρόμοια (~30%) με το πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων<sup>(6)</sup>.

### Υποστήριξη ωχρινικής φάσης

Είναι τεκμηριωμένο ότι ο συνδυασμός GnRH-αγωνιστών και γοναδοτροπινών προκαλεί ωχρινική ανεπάρκεια και γι' αυτό σε όλους τους κύκλους που γίνονται με αυτό τον συνδυασμό χορηγείται υποστήριξη ωχρινικής φάσης με hCG ή με προγεστερόνη.

Σε μια μελέτη φάσης II των GnRH-ανταγωνιστών, όπου δεν χορηγήθηκε υποστήριξη ωχρινικής φάσης, παρατηρήθηκε ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου<sup>(7)</sup>. Έχει τεκμηριωθεί ότι η χορήγηση της hCG προκαλεί ελάττωση της LH κατά την ωχρινική φάση, πιθανώς λόγω αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης από την αυξημένη προγεστερόνη. Η αντικατάσταση της hCG με ανασυνδυασμένη LH ή με GnRH-αγωνιστή, που είναι δυνατόν να γίνει σε κύκλους που χορηγείται GnRH-ανταγωνιστής, ίσως επιτρέψει την αποφυγή της υποστήριξης της ωχρινικής φάσης.

### Ασφάλεια

Από όλες τις μέχρι σήμερα διαθέσιμες μελέτες προκύπτει μια σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και μάλιστα της μέτριας και βαρείας μορφής<sup>(8)</sup>.

Σε μια μελέτη σχετικά με την μορφολογική και ψυχοσωματική έκβαση των νεογνών που γεννήθηκαν μετά από χορήγηση GnRH-ανταγωνιστών, μετά από παρακολούθηση 2 ετών, παρατηρήθηκε μια συνολική συχνότητα συγγενών ανωμαλιών 3,4% η οποία δεν διαφέρει από την αναμενόμενη στον γενικό πληθυσμό<sup>(9)</sup>.

### Μελλοντικές εξελίξεις

Εκτός από την εφαρμογή των GnRH-ανταγωνιστών στην εξωσωματική γονιμοποίηση, μπορεί να έχουν εφαρμογή και σε πρωτόκολλα πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας που συνδυάζονται με προγραμματισμένη επαφή ή σπερματέγχυση. Κατά το παρόν χρονικό διάστημα διεξάγεται στην μονάδα μας μια πιλοτική μελέτη σ' αυτό το αντικείμενο με πολύ ενθαρρυντικά πρόδρομα αποτελέσματα.

Επίσης οι GnRH-ανταγωνιστές μπορεί να τύχουν εφαρμογής σε καταστάσεις καλοήθεις και κακοήθεις όπως: σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ενδομητρίωση, ινομυώματα, καρκίνος του μαστού, καρκίνος του προστάτη κ. α., ιδιαίτερα δε αν υπάρξει μορφή βραδείας αποδέσμευσης (depot)<sup>(10, 11)</sup>.

Τέλος γίνονται προσπάθειες παραγωγής μη πεπτιδικών GnRH-ανταγωνιστών που θα μπορούν να χορηγηθούν per os, με αποτέλεσμα να εξασφαλίζουν μεγαλύτερη ευελιξία και συμμόρφωση στα θεραπευτικά σχήματα<sup>(12)</sup>.

### Συμπεράσματα

Οι GnRH-ανταγωνιστές καταστέλλουν την απε-

λευθέρωση των FSH & LH από την υπόφυση. Οι 3<sup>ος</sup> γενεάς ανταγωνιστές Cetrorelix & Ganirelix, χορηγούνται με επιτυχία σε πρωτόκολλα πολλαπλής ωοθυλακικής ανάπτυξης για εξωσωματική γονιμοποίηση καταστέλλοντας την αιχμή της LH. Τα ανωτέρω πρωτόκολλα είναι μικρής διάρκειας και έχουν ως αποτέλεσμα την χορήγηση μικρότερης ποσότητας γοναδοτροπινών και τον μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης OHSS. Αν καταστεί δυνατή η αντικατάσταση της hCG με ανασυνδυασμένη LH ή με αγωνιστή, τότε εκτός από την ελάττωση του OHSS, πιθανόν δεν θα είναι απαραίτητη και η υποστήριξη της ωχρινικής φάσης.

#### ABSTRACT

The GnRH-antagonists Cetrorelix and Ganirelix have been used in recent years in clinical studies to prove that these compounds reliably prevent the onset of premature LH surges during ovarian stimulation. In the multiple dose protocol, ovarian stimulation is started on day 2 or 3 of the spontaneous cycle with urinary or recombinant FSH. Daily administration of the GnRH-antagonist at its minimum effective dose (0.25 mg/day s. c.) occurs from the 6th day of stimulation onwards until ovulation induction by hCG. In the single dose protocol, 3 mg of the GnRH-antagonist was injected on day 8 of the stimulation cycle. Both protocols have been proven to be safe and effective. Fertilization rates of >60% in IVF and >70% in ICSI, as well as clinical pregnancy rates of 30% per transfer, are most promising. The incidence of a premature LH surges below 2%. The incidence of severe OHSS seems to be lower under antagonist treatment than in the long agonistic protocol. Treatment time is significantly shortened.

**Key words:** GnRH-antagonists, OHSS, ovarian stimulation, premature LH surge

#### Βιβλιογραφία

1. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by GnRH-agonists during ovarian hyperstimulation for IVF-ET. *Hum Reprod* 1990; 5, 357-376.
2. Smits J, Ron-EI R, Tarlatzis B. The use of GnRH-agonists for IVF and other assisted procreation techniques: experience from three centers. *Hum Reprod* 1992; 7 (Suppl. 1), 47-66.
3. Felberbaum R, Diedrich K. Ovarian stimulation for IVF/ICSI with gonadotrophins and GnRH-analogues: agonists and antagonists. *Hum Reprod* 1999; 14 (Suppl. 1)207-21.
4. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996; 11, 917-9.
5. Felberbaum R. Cetrorelix in controlled ovarian stimulation for ART: results of phase III, multiple dose treatment. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13 (Suppl. 1) 14
6. Olivenness F, Fanchin R, Bouchard P et al Scheduled administration of a GnRH-antagonist (Cetrorelix) on day 8 of IVF cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 1995; 10, 1382-6.
7. Albano C, Smits J, Tournaye H et al Luteal phase and clinical outcome after hMG/GnRH-antagonist treatment for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 1999; 14, 1426-30.
8. Ron-EI R, Raziell A, Schachter M et al Induction of ovulation after GnRH-antagonists. *Hum Reprod Update* 2000; 6, 318-21
9. Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Felberbaum RE et al Health condition of 227 children born after controlled ovarian stimulation for IVF using the LHRH-antagonist Cetrorelix (Cetrotide®). *Ferti Steril* 2000; 74 (Suppl. 1) 170.
10. Bouchard P, Fauser BCJM GnRH-antagonist: new tools vs. old habits (editorial). *Fertil Steril* 2000; 73, 18-20
11. Devroey P GnRH-antagonists (editorial). *Fertil Steril* 2000; 73, 15-7
12. Millar RP, Zhu YF, Chen C, Struthers RC Progress towards the development of non-peptide orally-active GnRH-antagonists: Therapeutic implications. *Br Med. Bull* 2000; 761-72.