

# Πλεονεκτήματα της χρήσης των GnRH ανταγωνιστών έναντι των αγωνιστών στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Κωνσταντίνος Χ. Νταφόπουλος, Ιωάννης Ε. Μεσσήνης

Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

Αλληλογραφία: Κωνσταντίνος Χ. Νταφόπουλος, Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, 41110 Λάρισα, Τηλ./Fax: 2410 682795/2410 670096, E-mail: kdafop@med.uth.gr

## Περίληψη

Οι GnRH ανταγωνιστές χρησιμοποιούνται στην εξωσωματική γονιμοποίηση από τα τέλη της δεκαετίας του 1990. Είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη του προώρου κύματος της LH και της πρόωμης ωχρινοποίησης κατά τη διάρκεια της πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης και η ασφάλειά τους είναι αποδεδειγμένη. Τα πρωτόκολλα χορήγησης των ανταγωνιστών στην πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης για εξωσωματική γονιμοποίηση είναι δύο: το πολλαπλών δόσεων και το μίας δόσης. Εμφανίζουν σαφή πλεονεκτήματα έναντι των GnRH αγωνιστών οι οποίοι χρησιμοποιούνται από το 1984 στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Η διάρκεια της χορήγησης των GnRH ανταγωνιστών, η απαιτούμενη ποσότητα γοναδοτροφινών για διέγερση και η διάρκεια διέγερσης είναι μικρότερες σε σχέση με τους αγωνιστές. Δεν εμφανίζονται συμπτώματα υποοιστρογονιμίας καθώς και κύστεις των ωοθηκών, καταστάσεις που σχετίζονται με την απευαισθητοποίηση της υποφύσεως και το flare up effect των αγωνιστών αντίστοιχα. Ως επακόλουθο, οι ανταγωνιστές είναι καλύτερα ανεκτοί από τις ασθενείς. Δεν υφίσταται κίνδυνος χορήγησής τους σε μη διαπιστωμένη αρχόμενη κύηση όπως μπορεί να συμβεί με το μακρύ πρωτόκολλο. Επιπλέον, η συχνότητα της σοβαρής μορφής του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών είναι μειωμένη με τη χρήση των ανταγωνιστών, με αποτέλεσμα την παροχή περισσότερης ασφάλειας έναντι των αγωνιστών. Πιθανόν μπορεί να βελτιώσουν το αποτέλεσμα σε περιπτώσεις προηγούμενης πτωχής ανταπόκρισης στο μακρύ πρωτόκολλο ενώ τέλος παρέχουν τη δυνατότητα σχεδιασμού ηπιότερων και πιο φιλικών προς την ασθενή πρωτοκόλλων ωοθηκικής διέγερσης.

Λέξεις κλειδιά: GnRH ανταγωνιστές, GnRH αγωνιστές, εξωσωματική γονιμοποίηση, πλεονεκτήματα

## Εισαγωγή

Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών (gonadotrophin releasing hormone-GnRH) είναι ένα δεκαπεπτίδιο, το οποίο αρχικά είχε απομονω-

θεί από δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες, των Schally και Guillemin, το 1971 (Schally et al., 1971; Matsuo et al., 1971; Burgus et al., 1972). Αποτελεί

τον υποθαλαμικό εκλυτικό παράγοντα που ελέγχει τη βιοσύνθεση των γοναδοτροφινών στην υπόφυση και τελικά την αναπαραγωγική ικανότητα. Παράγεται από έναν πληθυσμό 800 έως 1000 νευρώνων διάσπαρτων στον υποθάλαμο και εκκρινόμενη κατά ώσεις στην υποφυσιακή-πυλαία κυκλοφορία, φθάνει στα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης, συνδέεται με τους ειδικούς υποδοχείς της και προκαλεί την έκκριση των γοναδοτροφινών.

Μετά την ανακάλυψη της χημικής δομής της φυσικής GnRH άρχισε η παρασκευή στο εργαστήριο των αναλόγων της, δηλαδή των αγωνιστών και των ανταγωνιστών της GnRH. Οι ουσίες αυτές έχουν βρει εφαρμογή στην εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), όπου η διέγερση των ωοθηκών με εξωγενείς γοναδοτροφίνες προκαλεί την παραγωγή αρκετών ωοθυλακίων και συνεπώς ωαρίων και εμβρύων με αύξηση της πιθανότητας κύησης. Η χρησιμότητα των GnRH αναλόγων αφορά στην πρόληψη της πρόωμης εκδήλωσης του ενδογενούς κύματος της LH από τα αυξανόμενα επίπεδα των οιστρογόνων στην κυκλοφορία και συνεπώς της πρόωμης ωχρινόποιησης. Αν και το πρώτο πρωτόκολλο αγωνιστή, το μακρύ πρωτόκολλο, περιγράφηκε από το 1984 (Porter et al., 1984) η κλινική χρήση των ανταγωνιστών ξεκίνησε τα τέλη της δεκαετίας του 1990.

Στο παρόν άρθρο θα αναφερθούν τα πλεονεκτήματα της χρήσης των GnRH ανταγωνιστών έναντι των αγωνιστών στη χρησιμοποίησή τους σε πρωτόκολλα πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμασης για εξωσωματική γονιμοποίηση.

## Μηχανισμός δράσης

Στο Σχήμα 1 παρουσιάζεται η δομή της GnRH και των δύο κυριότερων ανταγωνιστών της, του cetrorelix και του ganirelix.

Οι GnRH ανταγωνιστές έχουν περισσότερες αλλαγές στα αμινοξέα σε σχέση με τους αγωνιστές. Οι αλλαγές στα πρώτα τρία αμινοξέα είναι κοινές και στους δύο ανταγωνιστές, αφορούν στην περιοχή που συνδέεται με τον υποδοχέα της GnRH και ουσιαστικά καθορίζουν την ανταγωνιστική τους δράση. Οι αλλαγές στη θέση 6 προκαλούν την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής, ενώ οι αλλαγές στις θέσεις 8 και 10 εξάλειψαν την ανεπιθύμητη ενέργεια των παλαιότερων ανταγωνιστών που ήταν η έκκριση της ισταμίνης με επακόλουθο τις αναφυλακτικές αντιδράσεις (Gordon and Hodgen, 1992a; Felberbaum et al., 1995).

Ο μηχανισμός δράσης των ανταγωνιστών αφορά στον άμεσο αποκλεισμό του υποδοχέα της GnRH.

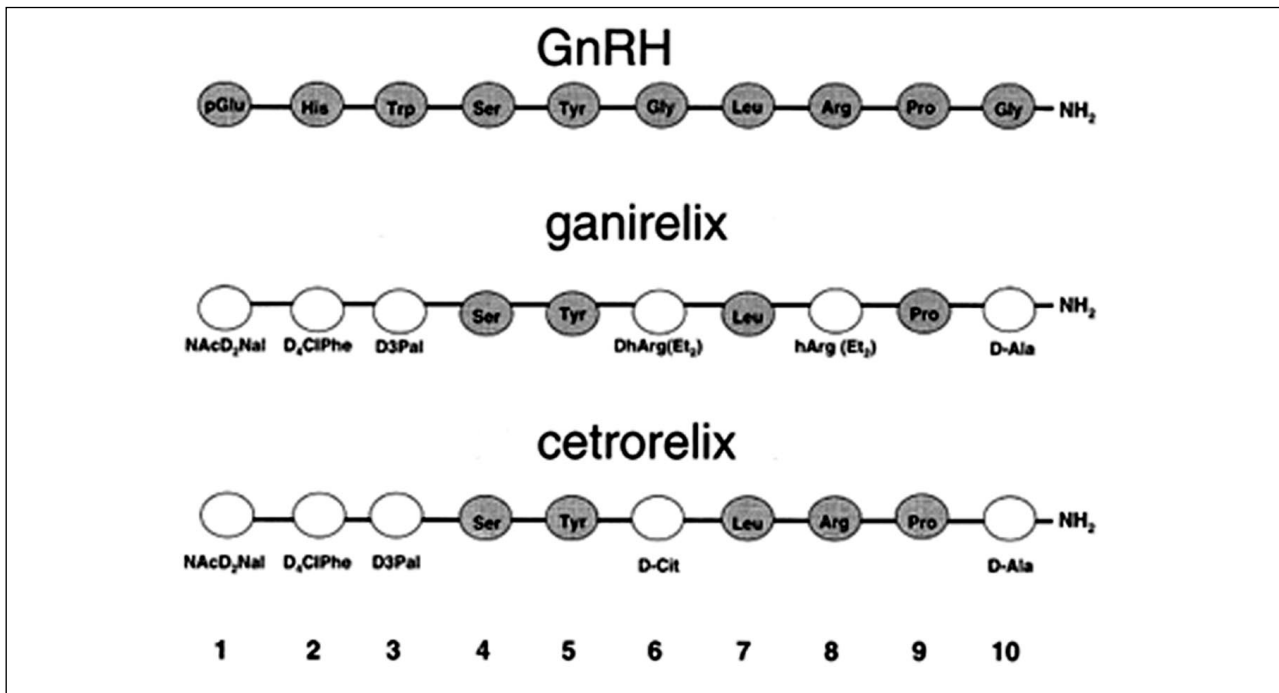
Με τον τρόπο αυτό εμποδίζεται η ενεργοποίηση του υποδοχέα και αντίθετα με τη δράση των αγωνιστών όπου ενεργοποιείται ο υποδοχέας, δεν υπάρχει το flare up effect (Gordon and Hodgen, 1992b). Ο ανταγωνισμός αυτός της δράσης της ενδογενούς GnRH στον υποδοχέα της έχει ως αποτέλεσμα, εντός ολίγων ωρών (8 ώρες), την καταστολή της έκκρισης, περισσότερο της LH και λιγότερο της FSH, από την υπόφυση και για όσο διάστημα υπάρχει στην κυκλοφορία ο ανταγωνιστής και καταλαμβάνει τους υποδοχείς (Reissmann et al., 1995). Η καταστολή αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη ενώ παράλληλα διατηρείται η απάντηση της υπόφυσης στην εξωγενή χορήγηση της GnRH (Felberbaum et al., 1995). Μία σημαντική ιδιότητα του ανταγωνιστή είναι ότι η δράση του είναι γρήγορα αναστρέψιμη, αφού οι υποδοχείς της GnRH παραμένουν λειτουργικοί και η έκκριση των γοναδοτροφινών θα αποκατασταθεί όταν η ενδογενής GnRH υπερβεί τον ανταγωνισμό του ανταγωνιστή με τη μείωση της χορήγησής του (Behre et al., 1992). Με άλλα λόγια, με τη διακοπή της χορήγησης του ανταγωνιστή παύει η καταστολή της υπόφυσης καθώς ο υποδοχέας μετά την απομάκρυνση του ανταγωνιστή μπορεί να απαντήσει στις ώσεις της GnRH.

Όσον αφορά στη χρήση των GnRH ανταγωνιστών στην εξωσωματική γονιμοποίηση, αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά τους να προλαμβάνουν την έναρξη του πρώιμου κύματος της LH κατά τη διάρκεια της πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμασης (Albano et al., 2000; Borm and Mannaerts, 2000; Olivennes et al., 2000; The European and Middle East Orgalutran Study Group, 2001; The North American Ganirelix Study Group, 2002).

## Πρωτόκολλα χορήγησης των GnRH ανταγωνιστών

Τα πρωτόκολλα χορήγησης των ανταγωνιστών στην πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης για εξωσωματική γονιμοποίηση είναι δύο: το πολλαπλών δόσεων (multiple-dose ή "Lübeck" protocol) και το μίας δόσης (single-dose ή "French" protocol). Το πρωτόκολλο των πολλαπλών δόσεων συνίσταται στη χορήγηση του ανταγωνιστή από την ημέρα 6 της διέγερσης μέχρι την ημέρα της χορήγησης της χοριακής γοναδοτροφίνης (hCG). Η έναρξη της χορήγησης των γοναδοτροφινών είναι κατά την ημέρα 2 ή 3 του γεννητικού κύκλου. Αρχικά, ημερήσιες δόσεις μέχρι 3 mg του ανταγωνιστή είχαν χρησιμοποιηθεί (Diedrich et al., 1994), ενώ μεταγενέστερες με-

**Σχήμα 1.** Οι κυριότεροι GnRH ανταγωνιστές. Απεικονίζονται οι αλλαγές των διαφόρων αμινοξέων (θέσεις 1-10) σε σχέση με τη φυσική GnRH.



λέτες έδειξαν ότι η ελάχιστη δραστική ημερήσια δόση για την πρόληψη του πρώιμου κύματος της LH ήταν τα 0.25 mg, τόσο για το cetrotorelix (Albano et al., 1997) όσο και για το ganirelix (The Ganirelix Dose-finding Study Group, 1998) και 0.5 mg για το iturelix (Huirne et al., 2004).

Το πρωτόκολλο μίας δόσης αφορά στην χορήγηση μίας δόσης 3 mg του ανταγωνιστή κατά την όψιμη ωοθυλακική φάση (ημέρα 7 ή 8 της διέγερσης) (Olivennes et al., 1998). Η χορήγηση αυτή εξασφαλίζει την πρόληψη του πρώιμου κύματος της LH για 4 ημέρες. Ωστόσο, εάν δε χορηγηθεί η hCG εντός των 4 αυτών ημερών θα πρέπει να χορηγούνται ημερήσιες δόσεις 0.25 mg του ανταγωνιστή έως ότου ικανοποιηθούν τα κριτήρια χορήγησης της hCG. Ακόμη, το πρωτόκολλο μίας δόσης μπορεί να γίνει πιο ευέλικτο με τη χορήγηση του ανταγωνιστή όχι σε συγκεκριμένη ημέρα, αλλά την ημέρα που τα κυρίαρχα ωοθυλάκια έχουν διαστάσεις >14 mm ή οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης (E2) στον ορό υπερβούν τα 400-600 pg/ml.

**Μειονεκτήματα της χορήγησης των GnRH αγωνιστών-Πλεονεκτήματα της χορήγησης των GnRH ανταγωνιστών**

Πριν αναφερθούμε εκτενέστερα στη σύγκριση των

δύο διαφορετικών αναλόγων θα πρέπει να τονιστεί ότι όσον αφορά στην κύρια χρησιμότητά τους στα προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης, δηλαδή την πρόληψη των προώρων ενδογενών κυμάτων της LH και της πρόιμης ωχροποίησης, οι GnRH ανταγωνιστές είναι ισοδύναμοι με τους αγωνιστές, όπως έχει δείχθει στη μετα-ανάλυση των Al-Inany και Aboulghar (2002). Σε αυτή τη μετα-ανάλυση πέντε προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, ο λόγος αναλογιών (Odds ratio) της σύγκρισης των δύο διαφορετικών τύπων GnRH αναλόγων για την πρόληψη των προώρων ενδογενών κυμάτων της LH ήταν 1.76 (95% όρια αξιοπιστίας: 0.75-4.16), το οποίο δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συγκρίσεις αφορούσαν το πρωτόκολλο των πολλαπλών δόσεων (4 μελέτες) και το πρωτόκολλο μίας δόσης (μία μελέτη) με το μακρύ πρωτόκολλο του αγωνιστή (buserelin, leuprorelin, triptorelin) με έναρξη κατά τη μέση ωχρινική φάση του προηγούμενου κύκλου.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που πρέπει επίσης να τονιστεί είναι η ασφάλεια των GnRH ανταγωνιστών όσον αφορά στο περιγεννητικό αποτέλεσμα και στην υγεία των παιδιών (Ludwig et al., 2001; Olivennes et al., 2001). Επιπλέον, η ταχεία κάθαρση των ανταγωνιστών από την κυκλοφορία και τους ιστούς (δεν είναι ανιχνεύσιμοι στον ορό κατά την ημέρα της εμβρυομεταφοράς) αποκλείει την ύπαρ-

ξη επιδράσεών τους στο αναπτυσσόμενο έμβρυο (Ludwig et al., 2000a).

#### **Διάρκεια θεραπείας**

Η διάρκεια της χορήγησης των GnRH αγωνιστών είναι αυξημένη. Με το μακρύ πρωτόκολλο απαιτούνται 10-14 ημέρες για να επιτευχθεί η καταστολή της υποφύσεως πριν την έναρξη της διέγερσης με γοναδοτροφίνες, δηλαδή η διάρκεια του κύκλου θεραπείας είναι τουλάχιστον 10-14 ημέρες μεγαλύτερη της διάρκειας του φυσιολογικού κύκλου. Αντίθετα, η χρήση των GnRH ανταγωνιστών επιφέρει μία σημαντική μείωση του χρόνου θεραπείας. Καθώς δεν υφίσταται η ανάγκη της προς τα κάτω ρύθμισης (down regulation) των υποδοχέων της GnRH στην υπόφυση, αφού με τη χορήγησή τους επιτυγχάνεται η άμεση καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροφινών, αποφεύγονται οι περίπου δύο εβδομάδες θεραπείας. Αυτό έχει αποδειχθεί σε όλες τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες προοπτικές τυχαίως επιλεγμένες μελέτες στις οποίες συγκρίνονταν οι ανταγωνιστές με τους αγωνιστές (Albano et al., 2000; Borm and Mannaerts, 2000; Felberbaum et al., 2000; Olivennes et al., 2000; The European and Middle East Orgalutran Study Group, 2001; The North American Ganirelix Study Group, 2002). Ενδεικτικά, ενώ ο GnRH αγωνιστής buserelin έπρεπε να χορηγείται για  $26.6 \pm 3.2$  ημέρες, ο ανταγωνιστής cetrorelix είχε χορηγηθεί μόνο για  $5.7 \pm 2.3$  ημέρες (Albano et al., 2000). Επιπλέον αδημοσίευτα δεδομένα (Messinis et al., 2005) έχουν δείξει ότι τροποποιώντας το πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων του ανταγωνιστή με χορήγησή του σε δόση 0.25 mg κάθε δεύτερη ημέρα αντί καθημερινά, τα ποσοστά προώρων κυμάτων της LH και πρώιμης ωχρινοποίησης ήταν παρόμοια με το κλασικό σχήμα χορήγησης του ανταγωνιστή. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι υπάρχει η δυνατότητα περαιτέρω μείωσης της διάρκειας θεραπείας και κατά συνέπεια και του κόστους της, χωρίς πιθανώς αρνητική επίδραση στα αποτελέσματα της θεραπείας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σύγκριση του βραχέος πρωτοκόλλου με αγωνιστή με το πρωτόκολλο ανταγωνιστή δεν έχει γίνει σε καμία μελέτη μέχρι σήμερα.

#### **Κύστεις ωοθηκών**

Όπως προαναφέρθηκε, η αρχική απάντηση της υπόφυσης στη χορήγηση των GnRH αγωνιστών (καθημερινή ή depot) είναι διεγερτική, το λεγόμενο flare up effect. Ειδικότερα, όταν χρησιμοποιείται το μακρύ πρωτόκολλο με έναρξη κατά την ωοθυλακι-

κή φάση (long follicular protocol) το flare up effect σε ποσοστό μέχρι 14% μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία ωοθυλακικών κύστεων (>30 mm) (Ron-El et al., 1990), οι οποίες μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Μία τέτοια ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα με τη χρήση των GnRH ανταγωνιστών.

#### **Συμπτώματα υποοιστρογοναιμίας**

Η απαιτούμενη εγκατάσταση σχετικής υποοιστρογοναιμίας με τη χορήγηση στο μακρύ πρωτόκολλο των GnRH αγωνιστών πριν την έναρξη της διέγερσης με εξωγενείς γοναδοτροφίνες μπορεί σε μερικές γυναίκες να προκαλέσει έντονα συμπτώματα υποοιστρογονισμού (ovarian deprivation syndrome). Τέτοια συμπτώματα όπως εξάψεις, απώπνια, βραχυπρόθεσμες διαταραχές της μνήμης και κεφαλαλγίες έχουν περιγραφεί σε διάφορες μελέτες (Varney et al., 1993; Newton et al., 1996; Warnock et al., 2000). Αντίθετα, με την έναρξη χορήγησης του GnRH ανταγωνιστή όταν τα επίπεδα της E2 στην κυκλοφορία είναι ήδη αυξημένα λόγω της ωοθηκικής διέγερσης, δεν είναι δυνατή η εγκατάσταση υποοιστρογοναιμίας και συνεπώς δεν εκδηλώνονται ποτέ τα παραπάνω συμπτώματα.

#### **Χορήγηση του GnRH αγωνιστή σε περίπτωση αρχόμενης κύησης**

Η χρήση του μακρού πρωτοκόλλου του GnRH αγωνιστή με έναρξη κατά τη μέση ωχρινική φάση (long mid-luteal protocol) ενέχει το θεωρητικό κίνδυνο χορήγησης του αναλόγου σε μη διαπιστωμένη αρχόμενη κύηση μετά από αυτόματη σύλληψη. Αυτό μπορεί να είναι επικίνδυνο λόγω της άμεσης επίδρασης του GnRH αγωνιστή στο έμβρυο (Raga et al., 1999). Η συχνότητα της ιατρογενούς αυτής επιπλοκής είναι πολύ μικρή (0.8%) και πιθανόν δεν αυξάνει τον κίνδυνο αυτόματης έκτρωσης ή των επιπλοκών της κύησης. Ωστόσο, αν και δεν φαίνεται να αυξάνει ιδιαίτερα ο κίνδυνος για συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυο, έχει αναφερθεί μία σχετική αύξηση των διαταραχών της νευρολογικής ανάπτυξης αυτών των παιδιών (Lahat et al., 1999). Τέτοιος κίνδυνος δεν υφίσταται με τη χρήση του βραχέος πρωτοκόλλου του GnRH αγωνιστή και βεβαίως με τη χρήση των GnRH ανταγωνιστών, καθώς η έναρξη της χορήγησής τους λαμβάνει χώρα μετά την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως.

#### **Απαιτούμενη ποσότητα γοναδοτροφινών για διέγερση και διάρκεια διέγερσης**

Στις τρεις από τις πέντε μεγάλες προοπτικές τυχαίως

οποιοιδήποτε μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα έχει διαπιστωθεί ότι στατιστικά σημαντικά μικρότερος αριθμός φυσιγγών μετεμμηνοπαυσιακών ή ανασυνδυασμένων γοναδοτροφινών απαιτούνται για τη διέγερση στους κύκλους με χορήγηση GnRH ανταγωνιστών σε σύγκριση με το μακρύ πρωτόκολλο του αγωνιστή (στις υπόλοιπες δύο μελέτες δεν αναφέρεται η σημαντικότητα, αν και σε μέσες τιμές μικρότερος αριθμός μονάδων γοναδοτροφινών χρησιμοποιήθηκαν στους κύκλους με GnRH ανταγωνιστές). Έχει επίσης βρεθεί ότι η διάρκεια της διέγερσης στο πρωτόκολλο του ανταγωνιστή είναι 1-2 ημέρες βραχύτερη (Albano et al., 2000; Fluker et al., 2001). Μία πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε επίσης ότι τόσο η ποσότητα των γοναδοτροφινών όσο και η διάρκεια της διέγερσης ήταν σημαντικά μειωμένα με τη χρήση του πρωτοκόλλου μίας δόσης του cetrorelix έναντι του μακρού πρωτοκόλλου με goserelin depot (Vlaisavljevic et al., 2003). Είναι δηλαδή φανερό ότι με τη χρήση των GnRH ανταγωνιστών προκύπτει μειωμένη κατανάλωση εξωγενών γοναδοτροφινών για την κατάλληλη ωοθυλακική ωρίμαση, ωστόσο όμως το ποσοστό μείωσης δεν είναι ιδιαίτερα υψηλό.

#### Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS)

Μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν από την ωοθηκική διέγερση και κυρίως κατά την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση για εξωσωματική γονιμοποίηση είναι το OHSS. Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως μέχρι σήμερα, ωστόσο θεωρείται ότι η μετακίνηση ενδοαγγειακών υγρών είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης διαπερατότητας των μεσοθηλιακών επιφανειών κάτω από τη δράση διαφόρων αγγειοδραστικών παραγόντων (Elchalal and Schenker, 1997). Η μετακίνηση υγρών από τον ενδοαγγειακό χώρο στον τρίτο χώρο με συνοδό εμφάνιση ασκίτη και πλευριτικής συλλογής μπορεί να καταλήξει τελικά σε αιμοσυμπύκνωση, θρομβοεμβολικά επεισόδια και νεφρική ανεπάρκεια. Η ιατρογενής αυτή επιπλοκή μπορεί επίσης να αποβεί μοιραία σε γυναίκες, υγιείς κατά τα άλλα, οι οποίες καταφεύγουν στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας για τεκνοποίηση. Επομένως, η σοβαρή μορφή του OHSS αποτελεί το μεγαλύτερο κίνδυνο κατά τις θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για την αποτροπή της εκδήλωσής του. Η μετα-ανάλυση των Al-Inany και Aboulghar (2002) έδειξε ότι με τη χρήση των ανταγωνιστών σε σύγκριση με το μακρύ πρωτόκολλο του αγωνιστή μειώνεται ο σχετικός

κίνδυνος (RR) εμφάνισης της σοβαρής μορφής του OHSS (RR=0.36, 95% όρια αξιοπιστίας 0.16-0.80), τονίζοντας έτσι την αυξημένη ασφάλεια που παρέχει η χρησιμοποίηση των GnRH ανταγωνιστών. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ωοθηκική διέγερση με τη χρησιμοποίηση GnRH ανταγωνιστή (cetrorelix) έχει ως αποτέλεσμα την περισσότερο φυσιολογική στρατολόγηση ωοθυλακίων σε σύγκριση με το μακρύ πρωτόκολλο του GnRH αγωνιστή buserelin, καθώς μικρότερος αριθμός μικρών αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων διαπιστώνονται την ημέρα χορήγησης της hCG στην περίπτωση του ανταγωνιστή (Ludwig et al., 2000b).

#### Δυνατότητα πρόκλησης ωοθυλακικής ωρίμασης με GnRH αγωνιστή

Σε συνάρτηση με την προηγούμενη παράγραφο, η χρήση ενός GnRH αγωνιστή αντί της hCG για την τελική ωοθυλακική ωρίμανση αποτελεί μια ελκυστική επιλογή προκειμένου να αποτραπεί η εμφάνιση του OHSS. Ιδιαίτερα σε γυναίκες που βρίσκονται σε εγγενή αυξημένο κίνδυνο, όπως οι πάσχουσες από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), αλλά και υγιείς γυναίκες με αυξημένα επίπεδα E2 στον ορό ή/και αυξημένο αριθμό μικρών ωοθυλακίων πριν τη χορήγηση της hCG, θα μπορούσε να μειωθεί ο κίνδυνος για OHSS με τη χρησιμοποίηση ενός GnRH αγωνιστή αντί για hCG. Μία τέτοια επιλογή είναι δυνατή μόνο σε περιπτώσεις χρησιμοποίησης του GnRH ανταγωνιστή λόγω της ιδιαίτερης φαρμακολογικής του δράσης. Καθώς ο ανταγωνιστής δεν προκαλεί απευαισθητοποίηση της υπόφυσης, διατηρείται η ικανότητά της να απαντά κατάλληλα σε διέγερση με GnRH (Felberbaum et al., 1995), ενώ αντίθετα είναι σαφές ότι μία τέτοια επιλογή δεν είναι δυνατή όταν χρησιμοποιούνται τα πρωτόκολλα των GnRH αγωνιστών. Μία πρόσφατη μελέτη (Meltzer et al., 2002) έδειξε ότι σε 35 γυναίκες υψηλού κινδύνου για OHSS (γυναίκες με PCOS και γυναίκες με ιστορικό OHSS) με χρήση triptorelin αντί της hCG σε πρωτόκολλα cetrorelix, παρά τα υψηλά επίπεδα E2 στον ορό και το μεγάλο αριθμό ωαρίων που ελήφθησαν, διαπιστώθηκε μόνο μία περίπτωση μέτριας σοβαρότητας OHSS λόγω κύησης.

#### Πτωχή ανταπόκριση (Poor response)

Οι Craft et al. (1999) χρησιμοποίησαν σε 24 κύκλους τον ανταγωνιστή cetrorelix (πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων) σε ασθενείς με προηγούμενη πτωχή ανταπόκριση σε κύκλους με χρησιμοποίηση GnRH αγωνιστών. Διαπιστώθηκαν μικρότερο πο-

σοστό ακυρώσεως κύκλων (29.2 vs 56.5%), αυξημένος αριθμός ληφθέντων ωοκυττάρων (6.4 vs 4.7) και ποσοστό κυήσεων ανά εμβρυομεταφορά (23.5 vs 10%). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε μία άλλη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (Akman et al., 2000). Ωστόσο, αν και οι παραπάνω διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, διαφαίνεται μία τάση βελτίωσης του αποτελέσματος όταν σε γυναίκες με προηγούμενη πτωχή ανταπόκριση στο μακρύ πρωτόκολλο του αγωνιστή ακολουθηθεί διέγερση με χρησιμοποίηση ανταγωνιστή. Μία πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικό υψηλότερο αριθμό διαθέσιμων εμβρύων για εμβρυομεταφορά και ποσοστό προχωρημένων κυήσεων με τη χρήση των ανταγωνιστών σε ασθενείς με προηγούμενη πτωχή ανταπόκριση (Fasouliotis et al., 2003). Περισσότερες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες απαιτούνται για να ξεκαθαρίσουν το κατά πόσο η αντιμετώπιση της πτωχής ανταπόκρισης θα αποτελεί ένα ακόμη σημείο υπεροχής των ανταγωνιστών έναντι των αγωνιστών.

#### Ανοχή της θεραπείας από τις ασθενείς

Όπως προαναφέρθηκε, η έλλειψη συμπτωμάτων υποοιστρογοναιμίας στα πρωτόκολλα με χρήση GnRH ανταγωνιστών και η σημαντική μείωση του χρόνου θεραπείας συμβάλλουν στον υψηλό βαθμό αποδοχής των σκευασμάτων αυτών από τις ασθενείς οι οποίες σε προηγούμενους κύκλους είχαν υποβληθεί στο μακρύ πρωτόκολλο θεραπείας. Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως ερυθρότητα και άλγος ήταν λιγότερο συχνά με το ganirelix έναντι του triptorelin και γενικά ο δείκτης ανοχής του φαρμάκου υποδείκνυε την καλύτερη αποδοχή του ganirelix από τις ασθενείς (The European and Middle East Orgalutran Study Group, 2001). Σημαντικές παρενέργειες, αναφυλακτικές ή αλλεργικές αντιδράσεις δεν έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα και οι GnRH ανταγωνιστές θεωρούνται αρκετά ασφαλή φάρμακα (Diedrich et al., 2001).

#### Ήπια πρωτόκολλα ("soft" protocols)

Τα γνωστά μειονεκτήματα και επιβαρύνσεις των "βαρέων" πρωτοκόλλων ωοθηκικής διέγερσης (OHSS, πολύδυμες κυήσεις, πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία κ.λ.π.) έχουν δημιουργήσει την ανάγκη για "ηπιότερα" πρωτόκολλα ("soft" protocols) (Edwards et al., 1996) και πιο "φιλική" IVF ("friendly IVF") (Olivennes and Frydman, 1998). Οι GnRH ανταγωνιστές αποτελούν τη μόνη επιλογή για εφαρμογή σε τέτοια πρω-

τόκολλα. Έτσι, είναι δυνατόν να χορηγηθούν κατά την όψιμη ωοθυλακική φάση ενός φυσιολογικού γεννητικού κύκλου με σκοπό την πρόληψη του κύματος της LH μαζί με σύγχρονη ήπια γοναδοτροφική διέγερση (150 IU HMG ή FSH) για εξωσωματική γονιμοποίηση (Rongieres-Bertrand et al., 1999). Το ποσοστό κλινικών κυήσεων ανά εμβρυομεταφορά στη μελέτη αυτή ήταν 32% και θεωρείται ικανοποιητικό, ωστόσο μεγαλύτερες κλινικές μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών. Ακόμη οι ανταγωνιστές μπορούν να χορηγηθούν σε συνδυασμό με πιο "φιλική" διέγερση με clomiphene και γοναδοτροφίνες (Craft et al., 1999; Engel et al., 2002).

#### Συμπεράσματα

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η χρήση των GnRH ανταγωνιστών αποτελεί μία αποτελεσματική, εύκολη και ασφαλή πρακτική στα πρωτόκολλα πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης για εξωσωματική γονιμοποίηση. Επιπλέον, προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι των αγωνιστών και παρέχει τη δυνατότητα σχεδιασμού νέων, πιο αποτελεσματικών και πιο "φιλικών" προς την ασθενή πρωτοκόλλων. Σαφώς σήμερα η συσσωρευμένη εμπειρία με τη χρήση των αγωνιστών είναι μεγαλύτερη από εκείνη με τους ανταγωνιστές, αλλά η καθημερινή κλινική πράξη μαζί με τις ερευνητικές προσπάθειες βελτιστοποίησης των πρωτοκόλλων θα καθορίσει τη θέση των ανταγωνιστών στη θεραπεία της υπογονιμότητας.

---

## Advantages of GnRH antagonists over the agonists in in vitro fertilization

Konstantinos C. Dafopoulos and Ioannis E. Messinis

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Thessalia, Larissa, Greece

Correspondence: Konstantinos C. Dafopoulos,

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Thessalia, University General Hospital of Larissa, 41110 Larissa, Greece  
Tel./Fax: 2410 682795/2410 670096,  
E-mail: kdafop@med.uth.gr

## Summary

GnRH antagonists have been introduced in IVF in the late 1990s. They are effective in reliable prevention of premature LH surge and luteinization during superovulation and their safety is well documented. Two different antagonist protocols have been developed: the multiple dose protocol and the single dose protocol. GnRH antagonists have many advantages compared to agonists. Duration of GnRH antagonist treatment, amount of gonadotrophins and duration of stimulation are shorter when antagonist protocols are used. There are no oestrogen deprivation symptoms or ovarian cyst formation, i.e. conditions that are related to pituitary down regulation and flare up effect of agonists. Consequently, antagonists are better tolerated by patients. There is no risk to administer the antagonists during the early pregnancy as might occur with the long mid-luteal agonist protocol. Furthermore, the occurrence of severe ovarian hyperstimulation syndrome is reduced. Antagonists might improve the outcome in poor responders and they are appropriate for development of "softer" IVF protocols.

*Key words:* GnRH antagonists, GnRH agonists, IVF, advantages

## Βιβλιογραφία

- Akman, M.A., Erden, H.F., Tosun, S.B. et al. (2000) Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 15, 2145-2147.
- Albano, C., Felberbaum, R.E., Smitz, J. et al. (2000) Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *Hum. Reprod.* 15, 526-531.
- Borm, G. and Mannaerts, B. (2000) Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum. Reprod.* 15, 1490-1498.
- Behre, H.M., Klein, B., Steinmeyer, E. et al. (1992) Effective suppression of luteinizing hormone and testosterone by single doses of the new gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix (SB-75) in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75, 393-398.
- Burgus, R., Butcher, M., Amoss, M. et al. (1972) Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (LRF). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69:278-282.
- Craft, I., Gorgy, A., Hill, J. et al. (1999) Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered 'difficult responders' to GnRH agonist protocols? *Hum. Reprod.* 14, 2959-2962.
- Diedrich, K., Ludwig, M. and Felberbaum, R. (2001) The role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in in vitro fertilization. *Semin. Reprod. Med.* 19, 213-220.
- Edwards, R.G., Lobo, R. and Bouchard, P. (1996) Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 11, 917-919.
- Elchalal, U. and Schenker, J.G. (1997) The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: views and ideas. *Hum. Reprod.* 12, 1129-1137.
- Engel, J.B., Ludwig, M., Felberbaum, R. et al. (2002) Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to 'friendly IVF'? *Hum. Reprod.* 17, 2022-2026.
- Fasouliotis, S.J., Laufer, N., Sabbagh-Ehrlich, S. et al. (2003) Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. *J. Assist. Reprod. Genet.* 11, 455-460.
- Fausser, B.C., Devroey, P., Yen, S.S. et al. (1999) Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum. Reprod.* 14, 2681-2686.
- Felberbaum, R.E., Reissmann, T., Kupker, W. et al. (1995) Preserved pituitary response under ovarian stimulation with hMG and GnRH antagonists (cetrorelix) in women with tubal infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 61, 151-155.
- Felberbaum, R.E., Albano, C., Ludwig, M. et al. (2000) Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum. Reprod.* 15, 1015-1020.
- Gordon, K. and Hodgen, G.D. (1992a) GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction. *Balliere's Clinical Obstet. Gynecol.* 6, 247-265.
- Gordon, K. and Hodgen, G.D. (1992b) Evolving role of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Trends Endocrinol. Metab.* 3, 259-263.
- Huirne, J.A., van Loenen, A.C., Schats, R. et al. (2004) Dose-finding study of daily gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist for the prevention of premature luteinizing hormone surges in IVF/ICSI patients: antide and hormone levels. *Hum. Reprod.* 19, 2206-2215.
- Ludwig, M., Felberbaum, R.E., Kupker, W. and Diedrich, K. (2000a) The development and applications of LHRH antagonists. *Reprod. Med. Rev.* 8, 41-56.
- Ludwig, M., Felberbaum, R.E., Devroey, P. et al. (2000b) Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch. Gynecol. Obstet.* 264, 29-32.
- Ludwig, M., Riethmuller-Winzen, H., Felberbaum, R.E. et al. (2001) Health of 227 children born after controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization using the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil. Steril.* 75, 18-22.

- Matsuo, H., Baba, Y., Nair, R.M.G. et al (1971) Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43:1334-1339.
- Meltzer, S., Girsh, E. and Shults, A. (2002) Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in high responders undergoing IVF treatment with GnRH antagonist combined with single dose of GnRH agonist, instead of HCG, for the induction of oocyte maturation. *Hum. Reprod.* 17 (abstract book), 89.
- Messinis, I.E., Loutradis, D., Domali, E. et al. (2005) Administration of the GnRH antagonist ganirelix on alternate days prevents premature luteinization to an equal extent with the daily injection during FSH treatment (υπό δημοσίευση).
- Newton, C.R., Slota, D., Yuzpe, A.A. and Tummon, I.S. (1996) Memory complaints associated with the use of gonadotropin-releasing hormone agonists: a preliminary study. *Fertil. Steril.* 65, 1253-1255.
- Olivennes, F. and Frydman, R. (1998) Friendly IVF: the way of the future? *Hum. Reprod.* 13, 1121-1124.
- Olivennes, F., Alvarez, S., Bouchard, P. et al. (1998) The use of a new GnRH antagonist (Cetrorelix) in IVF-ET with a single dose protocol: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum. Reprod.* 13, 2411-2414.
- Olivennes, F., Belaisch-Allart, J., Empeiraire, J.C. et al. (2000) A prospective randomized controlled study in IVF-ET with a single dose of a LH-RH antagonist (cetrorelix) or a depot formula of a LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil. Steril.* 73, 314-320.
- Olivennes, F., Mannaerts, B., Struijs, M. et al. (2001) Perinatal outcome of pregnancy after GnRH antagonist (ganirelix) treatment during ovarian stimulation for conventional IVF or ICSI: a preliminary report. *Hum. Reprod.* 16, 1588-1561.
- Reissmann, T., Felberbaum, R.E. and Diedrich, K. (1995) Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum. Reprod.* 10, 1974-1981.
- Ron-El, R., Herman, A., Golan, A. et al. (1989) Follicle cyst formation following long-acting gonadotropin-releasing hormone analog administration. *Fertil. Steril.* 52, 1063-1066.
- Rongieres-Bertrand, C., Olivennes, F., Righini, C. et al. (2002) Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum. Reprod.* 14, 683-688.
- Schally, A.V., Arimura, A. and Baba, Y. (1971) Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43:393-399.
- The European and Middle East Orgalutran Study Group (2001) Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix of a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 16, 644-651.
- The Ganirelix Dose-finding Study Group (1998) A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum. Reprod.* 13, 3023-3031.
- The North American Ganirelix Study Group (2001) Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil. Steril.* 75, 38-45.
- Varney, N.R., Syrop, C., Kubu, C.S. et al. (1993) Neuropsychologic dysfunction in women following leuprolide acetate induction of hypoestrogenism. *J. Assist. Reprod. Genet.* 10, 53-57.
- Vlaisavljevic, V., Reljic, M., Lovrec, V.G. and Kovacic, B. (2003) Comparable effectiveness using flexible single-dose GnRH antagonist (cetrorelix) and single-dose long GnRH agonist (goserelin) protocol for IVF cycles: a prospective, randomized study. *RBMOnline* 3, 301-308.
- Warnock, J.K., Bundren, J.C. and Morris, D.W. (2000) Depressive mood symptoms associated with ovarian suppression. *Fertil. Steril.* 74, 984-986.