

GnRH αγωνιστές ή GnRH ανταγωνιστές στην ωοθηκική διέγερση

Δημήτρης Λουτράδης, Κωνσταντίνος Στεφανίδης, Άρης Αντσακλής και Στέλιος Μιχαλάς

Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Αλληλογραφία: Κων/νος Στεφανίδης, Μιχαλακοπούλου 152, 11527 Αθήνα

Fax: + 30 210 7706988

E-mail: konstef@hol.gr

Περίληψη

Η ωοθηκική διέγερση είναι μια καθοριστική διαδικασία που οδηγεί σε επιτυχημένη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης αφού σ' αυτό το στάδιο καθορίζεται η πολλαπλή ανάπτυξη των ωοθυλακίων, των ωαρίων και κατά συνέπεια των μετέπειτα εμβρύων. Τόσο οι GnRH αγωνιστές όσο και οι GnRH ανταγωνιστές αποτρέπουν την πρόωμη έκκριση της LH. Η υπόφυση σταματά να εκκρίνει γοναδοτροπίνες από την απευαισθητοποίηση που προκαλούν οι αγωνιστές ή από την κατάληψη των υποδοχέων από τους ανταγωνιστές.

Από τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούμε στην εξωσωματική γονιμοποίηση, το μακρύ πρωτόκολλο με τους αγωνιστές φαίνεται να δίδει το μεγαλύτερο ποσοστό κήσεων. Τα πρωτόκολλα με τους ανταγωνιστές φαίνεται να είναι πιο φιλικά στις ασθενείς αφού απαιτούν μικρότερες δόσεις γοναδοτροπινών, μικρότερο χρόνο, εφαρμογή και μικρότερη πιθανότητα συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

Λέξεις κλειδιά: GnGH αγωνιστές, GnGH ανταγωνιστές, εξωσωματική γονιμοποίηση

Εισαγωγή

Τα κύτταρα του υποθαλάμου εκκρίνουν ειδικές νευροορμόνες, οι οποίες εισέρχονται στην κυκλοφορία του πυλαίου φλεβικού συστήματος και μεταφέρονται για να δράσουν στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης.

Οι ορμόνες αυτές διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, σε εκείνες που διεγείρουν τη λειτουργία άλλων κυττάρων του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και λέγονται εκλυτικές και σε εκείνες που αναστέλλουν τη λειτουργία άλλων κυττάρων του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και λέγονται ανασταλτικές.

Μία από τις νευροορμόνες που διεγείρουν είναι και η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών ορμονών της υπόφυσης (GnRH) (Schally et al., 1971).

Η GnRH είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 10 αμινοξέα και αναγνωρίστηκε το 1971 μετά από πολύχρονες έρευνες. Οι Schally και Guillemin γι' αυτήν την ερευνητική τους δουλειά τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel το 1977.

Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο προκαλεί την κατά ώσεις έκκριση της FSH ή LH από την υπόφυση.

Η GnRH δρα σε ειδικούς υποδοχείς των γοναδοτροπικών κυττάρων, τους οποίους και ενεργοποιούν (Kiesel and Runnebaum, 1992).

Μετά την απομόνωση και ταυτοποίηση των αμινοξέων που αποτελούν την GnRH ήταν πια δυνατόν να παραχθούν ουσίες ανάλογες με την GnRH που να έχουν αγωνιστικές ή ανταγωνιστικές ιδιότητες.

Τα αμινοξέα με καθοριστική λειτουργία στην GnRH βρίσκονται στις θέσεις 1,2,3,6 και 10. Η θέση 6 σχετίζεται με την ενζυματική πρωτεόλυση, οι θέσεις 1,3 με την απελευθέρωση γοναδοτροπινών και οι θέσεις 1,6 και 10 έχουν καθοριστική σημασία για την τρισδιάστατη δομή του μορίου (Reissman et al., 1995).

Οι περισσότεροι από τους αγωνιστές που σήμερα χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη έχουν προέλθει από την αντικατάσταση της γλυκίνης στη θέση 6 με ένα τεχνητό D αμινοξύ (Πίνακας 1).

Η αντικατάσταση αυτή έχει αυξήσει τον χρόνο ημίσειας ζωής του αγωνιστή σε σχέση με την GnRH. Επιπρόσθετα, οι GnRH αγωνιστές έχουν 100 – 200 φορές μεγαλύτερη δεσμευτική ικανότητα από τη φυσική GnRH.

Συνθετικά παράγωγα της GnRH με αντικατάσταση ή διαγραφή της ιστιδίνης στη θέση 2 παρατηρήθηκε να έχουν ανταγωνιστή δράση στην GnRH, δεσμεύοντας τον υποδοχέα. Επιπλέον αντικαταστάσεις στις θέσεις 1,3,6,8 και 10 του μορίου οδήγησαν σε προοδευτική αύξηση της ανταγωνιστικής δράσης και βελτίωσαν τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά των ανταγωνιστών.

Μηχανισμός δράσης αγωνιστών και ανταγωνιστών

Τόσο η GnRH όσο και οι αγωνιστές δεσμεύουν ειδικούς υποδοχείς, των γοναδοτροπικών κυττάρων της υπόφυσης, διεγείροντας με γρήγορη μετακίνηση Ca^{2+} από τις εσωτερικές αποθήκες, ακολουθούμενη από μαζική εισροή Ca^{2+} .

Ο GnRH υποδοχέας αποτελείται από ένα εξωκυττάριο τμήμα το οποίο και συνδέεται με την GnRH, επτά διαμεμβρανικά τμήματα και ένα ενδοκυτταρικό τμήμα το οποίο συνδέεται με την G πρωτεΐνη (Kiesel and Runnebaum, 1992).

Τα περισσότερα σπονδυλωτά έχουν τουλάχιστον δυο τύπους υποδοχέων. Το γονίδιο για τον GnRH type 1 υποδοχέα βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4(4g21.2) (Oberye et al., 1999). Η δέσμευση του GnRH υποδοχέως ενεργοποιεί την G πρωτεΐνη και αυτή με τη σειρά της ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση C (PLC) με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της διακυγλυκερόλης (DAG) και της ινοσιτολ-τριφωσφατάσης (IP3). Η διακυγλυκερόλη και το Ca^{2+} ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) και το αραχιδονικό οξύ και τελικά απελευθερώνεται γοναδοτροπίνη και προάγεται η σύνθεσή της (πίνακας 2) (Stojilkovic et al., 1994; Ron-El et al., 2000).

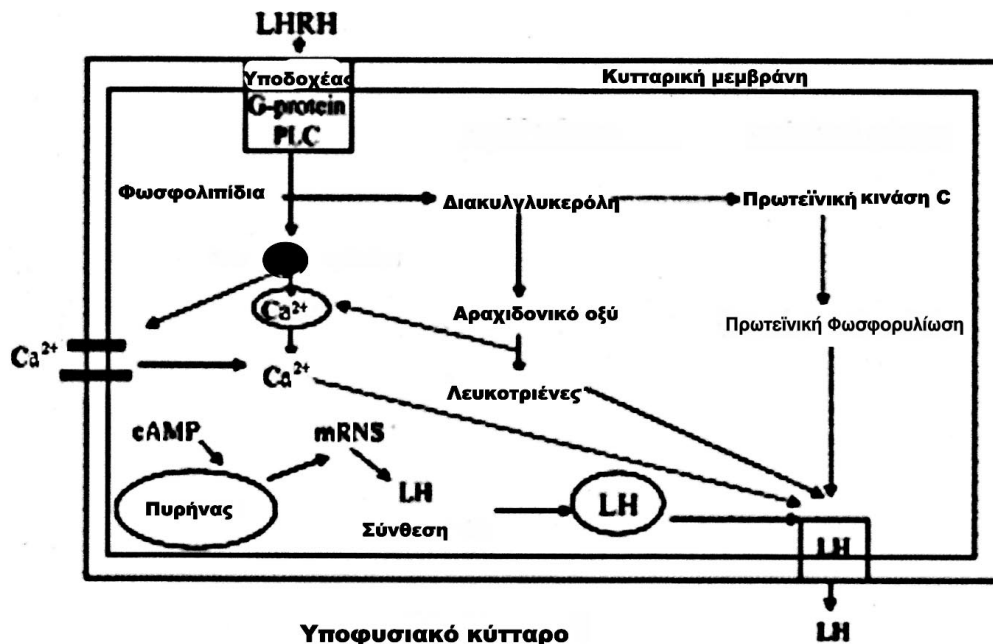
Ο μηχανισμός δράσης των αγωνιστών και των ανταγωνιστών είναι εντελώς διαφορετικοί (Εικόνα 1).

Οι αγωνιστές αρχικά προκαλούν ένα διεγερτικό αποτέλεσμα (flare up) και στη συνέχεια απευαι-

Πίνακας 1: Χημική δομή αγωνιστών και ανταγωνιστών.

Αγωνιστές										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH ₂
Buserelin	1	2	3	4	5	D-Ser	7	8	9	9ethylamide
Goserelin	1	2	3	4	5	D-Ser	7	8	9	AzGly
Leuprolin	1	2	3	4	5	D-Leu	7	8	9	9ethylamide
Triptorelin	1	2	3	4	5	D-Trp	7	8	9	Gly-NH ₂
Nafarelin	1	2	3	4	5	D-Nal	7	8	9	Gly-NH ₂
Ανταγωνιστές										
Cetrorelix	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	5	D-Cit	7	8	9	D-Ala
Nal-Glu	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	Arg	D-Glu	7	8	9	D-Ala
Antide	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	NicLys	D-Niclys	7	Lys(iPr)	9	D-Ala
Ganirelix	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	5	D-hArg	7	hArg	9	D-Ala
AzalineB	D-Nal	D-Phe	D-Pal	4	Phe	D-Phe	7	Lys(iPr)	9	D-Ala
Degarelix	D-Nal	D-Cpa	D-Pal	4	Aph	D-Aph	7	Lys(iPr)	9	D-Ala

Πίνακας 2: GnRH ανάλογα και μηχανισμός δράσεως.



σθητοποίηση των γοναδοτροπικών κυττάρων και μείωση του αριθμού των υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη (down-regulation), μειώνοντας έτσι την απελευθέρωση της LH και FSH (Kiesel and Runnebaum, 1992).

Η μείωση των επιπέδων της FSH και LH προκαλεί αναστολή των ανδρογόνων και μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων (Fauser et al., 2000).

Οι ανταγωνιστές δεσμεύουν αμέσως τους GnRH υποδοχείς (Gonzalez-Barcena et al., 1994; Nelson et al., 1995) με αποτέλεσμα τα επίπεδα της LH και FSH να ελαττώνονται μέσα σε διάστημα λίγων ωρών (Leroy et al., 1994; Albano et al., 1996; Albano et al., 1997; Albano et al., 1998). Οι υποδοχείς μένουν δεσμευμένοι όσο χορηγείται ανταγωνιστής και απελευθερώνονται μετά από τη διακοπή του ανταγωνιστή (Nagaraja et al., 2000).

Πρωτόκολλο χορήγησης αγωνιστών και ανταγωνιστών

Στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή η ελεγχόμενη πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (ΕΠΩ) αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες επιτυχίας. Στους κύκλους που η ΕΠΩ γίνεται μόνο με γοναδοτροπίνες, τα υψηλά επίπεδα LH έχουν αρνητική επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα (μείωση του ποσοστού γονιμοποίησης και κηύσεων, αύξηση των αποβολών). Η εισαγωγή των GnRH αγωνιστών

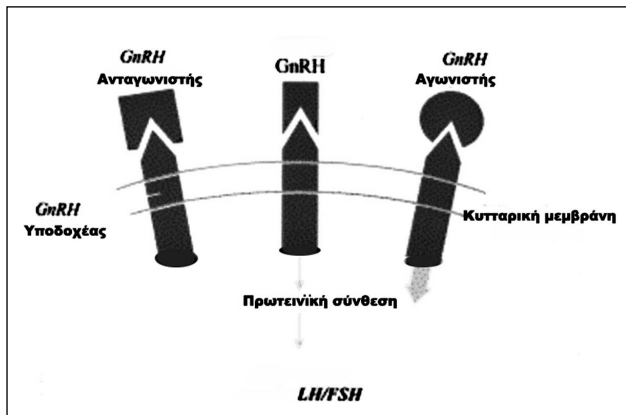
στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση στα τέλη της δεκαετίας του 80 βελτίωσε σημαντικά τα αποτελέσματα της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης. Οι ακυρώσεις των κύκλων μειώθηκαν σημαντικά και το ποσοστό των κλινικών κηύσεων αυξήθηκε σημαντικά (Homburg et al., 1988; Hughes et al., 1992).

Σήμερα κατά βάση χρησιμοποιούνται 2 πρωτόκολλα με τους αγωνιστές (Barlow, 1998). Το «μακρύ» πρωτόκολλο που εκμεταλλεύεται το μηχανισμό «down-regulation» και το «βραχύ» πρωτόκολλο που εκμεταλλεύεται το μηχανισμό «up-regulation».

Το μακρύ πρωτόκολλο στο οποίο ο GnRH αγωνιστής χορηγείται στην αρχή της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου και η απευαισθητοποίηση των υποδοχέων πραγματοποιείται προτού χορηγηθούν οι γοναδοτροπίνες (φάση διέγερσης) (Εικόνα 2).

Το μακρύ πρωτόκολλο θεωρείται σήμερα το πιο δημοφιλές πρωτόκολλο στα κέντρα εξωσωματικής σε όλο τον κόσμο. Τα μειονεκτήματα που παρουσιάζει το μακρύ πρωτόκολλο είναι: α) οι παρενέργειες λόγω υποοιστρογοναιμίας και β) οι αυξημένες ποσότητες γοναδοτροπινών (rFSH ή HMG) που απαιτούνται για τη φάση της διέγερσης (Felberbaum et al., 1995).

Στο βραχύ πρωτόκολλο ο GnRH αγωνιστής χορηγείται στην αρχή της φάσης διέγερσης και εκμεταλλεύεται την αρχική διεγερτική επίδραση που ασκείται στα γοναδοτροπικά κύτταρα της υπόφυσης (Εικόνα 3).



Εικόνα 1: GnRH και υποδοχείς.

Ο Daya σε μετα-ανάλυση που δημοσίευσε στο Cochrane Database Systematic Review καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το μακρύ πρωτόκολλο αποδίδει μεγαλύτερο αριθμό κλινικών κήσεων σε σχέση με το βραχύ πρωτόκολλο (Daya, 2000).

Όσον αφορά στους ανταγωνιστές, κατά βάση και εδώ χρησιμοποιούνται 2 πρωτόκολλα (Duijkers et al., 1998)(Εικόνες 4,5). Το πρωτόκολλο «εφάπαξ δόσης» (Γαλλικό πρωτόκολλο) όπου μια μόνο ενέσιμη δόση ανταγωνιστή (3mg υποδοριώς) (Olivennes et al., 1998) χορηγείται την έβδομη ημέρα διέγερσης. Το πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων (Itskovitz-Eldor et al., 2000) με δόση 0.25mg υποδοριώς ημερησίως. Το πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων χορηγείται συνήθως από την 5η ή 6η μέρα ή όταν το ωοθυλάκιο έχει διάμετρο 14-15mm και χορηγείται μέχρι την ημέρα της hCG.

Ο Olivennes και άλλοι ερευνητές απέδειξαν ότι τα δύο πρωτόκολλα αποδίδουν τον ίδιο αριθμό κλινικών κήσεων (Olivennes et al., 1994; Felberbaum et al., 1995; Olivennes et al., 1995).

Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν ανταγωνιστές εμφανίζουν ορισμένα πλεονεκτήματα (Albano et al., 2000; Euroean Orgalutran Study Group 2000; Euroean Middle East Orgalutran Study Group 2001; Albano et al., 2001) σε σύγκριση με τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν αγωνιστές και είναι τα κάτωθι:

- α) Δεν υπάρχει "flare up" φαινόμενο, η περίοδος θεραπείας είναι μικρότερη και χρησιμοποιούνται λιγότερες μονάδες γοναδοτροπινών για τη διέγερση (Reissmann et al., 1995; Olivennes et al., 1996; Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR), 1999; Olivennes et al., 2000; Olivennes et al., 2002).
- β) Λιγότερες παρενέργειες (όπως εξάψεις κ.λπ.) (Reissmann et al., 2000).

γ) Η πρόωμη έκκριση της LH είναι πολύ μικρότερη από 2% (Gordon, 2001; Diedrich et al., 1994; Broqua et al., 2002; Christin-Maitre et al., 2000).

Στις παρενέργειες από τη χρήση ανταγωνιστών στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ναυτία, πονοκέφαλοι και κόπωση (Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR), (Reissmann et al., 1995).

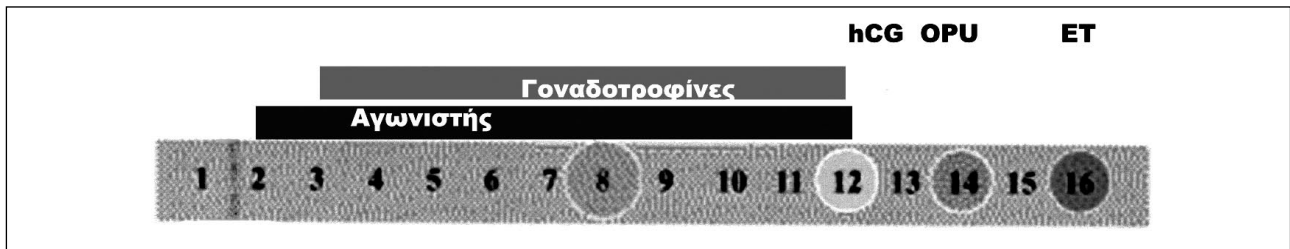
Τέλος, μέχρι σήμερα από τη χρήση GnRH αναλόγων έχουν γεννηθεί χιλιάδες παιδιά χωρίς να υπάρχει κάποια επίδραση στα παιδιά αυτά (Itskovitz-Eldor et al., 1998; Hanssens et al., 2000; Diedrich et al., 2001; Olivennes et al., 2001).

Κυήσεις σε πρωτόκολλα με GnRH αγωνιστές και GnRH ανταγωνιστές

Στη βιβλιογραφία σήμερα είναι αποδεκτό από όλους του ερευνητές ότι τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν GnRH ανταγωνιστές αποδίδουν λιγότερες κήσεις όταν συγκριθούν με πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν GnRH αγωνιστές και κυρίως στο μακρύ πρωτόκολλο (Ludwig et al., 2001; Al-Inany, 2001; Al-Inany and Aboulghar, 2002). Σε μετα-ανάλυση που περιλαμβάνεται στο Cochrane review υπάρχει στατιστικά σημαντικά μειωμένο ποσοστό κήσεων στα πρωτόκολλα με GnRH ανταγωνιστές συγκρινόμενο με το μακρύ πρωτόκολλο με GnRH αγωνιστή (OR 0.78, 95% CI 0.62-0.97). Από τις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα η μείωση των κήσεων στα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν ανταγωνιστές μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Αρχικά η διαφορά αποδόθηκε σε καμπύλες μάθησης των νέων



Εικόνα 2: GnRH αγωνιστής στο μακρύ πρωτόκολλο.



Εικόνα 3: GnRH αγωνιστής στο βραχύ πρωτόκολλο.

σχετικά πρωτοκόλλων που χρησιμοποίησαν τους GnRH ανταγωνιστές και σε ατέλειες στο σχεδιασμό των μελετών αυτών. Κατόπιν η διαφορά αυτών στα ποσοστά επιτυχίας αποδόθηκε στο ότι τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν GnRH αγωνιστές αποδίδουν μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων, υψηλότερη οιστραδιόλη την ημέρα χορήγησης της hCG, μεγαλύτερο αριθμό εμβρύων και κατά συνέπεια υψηλότερο ποσοστό κυήσεων.

Σε πρόσφατη προοπτική μας μελέτη αποδείξαμε ότι ούτε αυτή η εξήγηση είναι ικανοποιητική αφού με τον ίδιο αριθμό εμβρύων η διαφορά στο ποσοστό κυήσεων εξακολουθεί να υπάρχει ανάμεσα στα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν αγωνιστές και ανταγωνιστές (Loutradis et al., 2004).

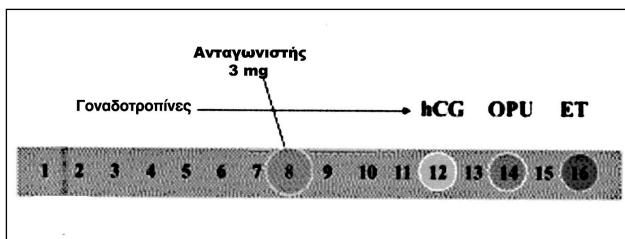
Η επίδραση των GnRH αναλόγων στην ωοθηκική λειτουργία, στο ενδομήτριο και κυρίως στο έμβρυο

δεν έχουν ακόμα πλήρως διευκρινισθεί (Lin et al., 1999; Mannaerts and Gordon, 2000; Seelig et al., 2002).

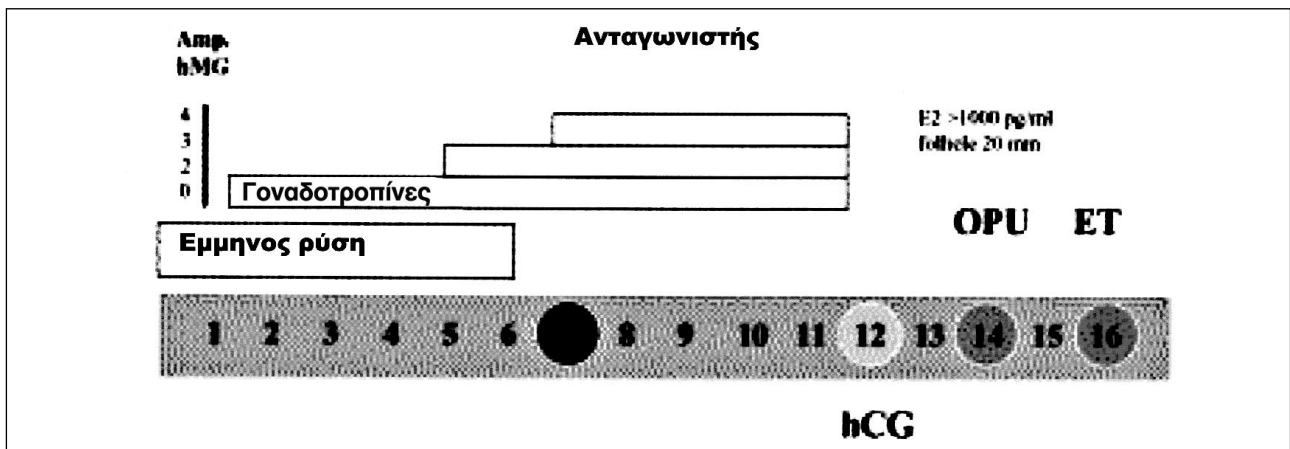
Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και GnRH αγωνιστές ή GnRH ανταγωνιστές

Η πρώτη μελέτη που χρησιμοποίησε για πρώτη φορά GnRH αγωνιστή στη βιβλιογραφία ήταν από τον Fleming το 1985 και τα αποτελέσματα ήταν άριστα. Επτά στις οχτώ ασθενείς με PCO συνέλαβαν (Fleming et al., 1985). Στην πορεία όμως περισσότερες μελέτες φάνερωναν ότι το πρόβλημα των πολυκυστικών ωοθηκών παρέμενε πρόβλημα και οι αγωνιστές έδιναν μια κάποια λύση που δεν απέδιδε σε όλες τις γυναίκες με PCO. Τέλος, μια μετα-ανάλυση από τον Hughes το 1992 αποδεικνύει ότι τα πρωτόκολλα με GnRH αγωνιστές και τα πρωτόκολλα χωρίς αυτούς δίνουν το ίδιο ποσοστό κυήσεων (Hughes et al., 1992).

Η χρησιμοποίηση των GnRH ανταγωνιστών σε γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες βασίζεται στη σκέψη ότι το ηλικίο LH / FSH μπορεί να μειωθεί σημαντικά. Η σκέψη αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι η έκκριση της LH επηρεάζεται περισσότερο



Εικόνα 4: GnRH ανταγωνιστής στο πρωτόκολλο εφάπαξ δόσης.



Εικόνα 5: GnRH ανταγωνιστής στο πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων.

από τους ανταγωνιστές σε σχέση με την FSH (Lubin et al., 1998; Albano et al., 2001). Επίσης η χρησιμοποίηση των GnRH ανταγωνιστών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υπερδιέγερσης των ωθηκών. Αυτή η φυσιολογική υπόθεση όμως στην πράξη για να αποδειχθεί χρειάζεται μεγάλη προοπτική μελέτη που ακόμα στη βιβλιογραφία δεν έχει δημοσιευθεί. Οι μικρές προοπτικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα δεν έχουν δείξει διαφορά σε ποσοστά κνήσεων σε γυναίκες με PCO που έχουν χρησιμοποιήσει GnRH ανταγωνιστές ή αγωνιστές σε πρωτόκολλο πρόκλησης.

Πτωχές απαντήτριες και GnRH αγωνιστές ή ανταγωνιστές

Ο ορισμός των πτωχών απαντητριών σε γυναίκες που εισέρχονται σε προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν είναι καλά διευκρινισμένος με αποτέλεσμα η ομάδα αυτή των γυναικών να διακρίνεται από μεγάλη ετερογένεια (Tarlatis et al., 2003; Loutradis et al., 2003).

Ο λόγος που φαίνεται ότι οι γυναίκες της ομάδας αυτής θα είχαν κάποια πλεονεκτήματα (Akman et al., 2000) από τη χρησιμοποίηση των GnRH ανταγωνιστών σε σχέση με τους αγωνιστές είναι το φαινόμενο «down regulation», η μεγάλη απευαισθητοποίηση και η καταστολή που παρατηρείται στα πρωτόκολλα με τους αγωνιστές (μακρύ πρωτόκολλο) (Muasher, 1993).

Το βραχύ πρωτόκολλο με GnRH αγωνιστές είναι το πρωτόκολλο που στη βιβλιογραφία φαίνεται να προτιμάται εκμεταλλευόμενο το "flare up" φαινόμενο για την κατηγορία αυτών των γυναικών (Padilla et al., 1996; Fasouliotis et al., 2000).

Στη βιβλιογραφία από τις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα φαίνεται ότι για τις πτωχές απαντήτριες τα πρωτόκολλα με τους ανταγωνιστές δίδουν τα ίδια αποτελέσματα όσον αφορά στις κνήσεις με τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν τους GnRH αγωνιστές στο βραχύ πρωτόκολλο (Chang et al., 2002).

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωθηκών (OHSS) και GnRH αγωνιστές ή ανταγωνιστές

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωθηκών (OHSS) είναι μια σοβαρή επιπλοκή της Ε.Π.Ω. Στα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν αγωνιστές εμφανίζεται αύξηση της συχνότητας του συνδρόμου αυτού (Ludwig et al., 2001).

Ο Ludwig και συν. απέδειξε ότι υπάρχει μείωση των

περιστατικών με OHSS σε πρωτόκολλα που χρησιμοποίησαν ανταγωνιστές (Jong et al., 1998; Ludwig et al., 2000).

Συμπεράσματα

- Η χρήση των GnRH αναλόγων έδωσε μεγάλη ώθηση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή μειώνοντας σημαντικά τις ακυρώσεις των κύκλων λόγω πρόωμης αιχμής της LH.

- Η χρήση των GnRH αναλόγων βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό των κλινικών κνήσεων και η ασφάλειά τους τόσο για τη γυναίκα όσο και για τα παιδιά που γεννήθηκαν είναι πλέον προφανής.

- Το μακρύ πρωτόκολλο με GnRH αγωνιστές παραμένει το πρωτόκολλο με την περισσότερη χρήση στα περισσότερα κέντρα εξωσωματικής σε όλο τον κόσμο.

- Οι GnRH ανταγωνιστές και το βραχύ πρωτόκολλο με αγωνιστές παραμένει εναλλακτική λύση σε διεγέρσεις που αφορούν ειδικές κατηγορίες ασθενών.

GnRH agonists or antagonists in ovarian stimulation

D. Loutradis, K. Stefanidis, A. Antsaklis and S. Michalas

Assisted Conception Unit, First Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Athens, Athens

Correspondence: K. Stefanidis, 152 Michalakopoulou str.,
115 27 Athens, Greece
Fax: + 30 210 7706988
E-mail: konstef@hol.gr

Summary

Ovarian stimulation is an important step in the success rate of in vitro fertilization (IVF) allowing multiple follicular growth, several oocytes and consequently more embryos. Blockade of pituitary gonadotrophin secretion occurs upon desensitization when a continuous GnRH stimulus is provided by means of an agonist or when pituitary receptors are occupied with a competitive antagonist. GnRH analogs prevent premature luteinization.

Four protocols have been designed for assisted reproduction technology (ART) treatment, long pro-

tocol and short protocol with GnRH agonist and multiple-dose protocol and single-dose with an antagonist. A review of GnRH-analogs applications in ART cycles are presented. Long protocol with GnRH agonist is the best protocol regarding to pregnancy rate.

Smaller doses of gonadotrophins, shorter stimulation period and lower ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) incidence are reported in literature using GnRH-antagonist compared to agonist.

Key words: GnRH agonists, GnRH antagonists, IVF

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: European Cetrorelix Study Group. *Hum. Reprod.* 15,526-531.
- Albano, C., Platteau, P. and Devroey, P. (2001) Gonadotropin-releasing hormone antagonist: How good is the new hope? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 13,257-262.
- Albano, C., Grimbizis, G., Smitz, J. et al. (1998) The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotrophin and the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil. Steril.* 70,357–359.
- Albano, C., Smitz, J., Camus, M. et al. (1997) Comparison of different doses of gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil. Steril.* 65,917–922.
- Albano C., Smitz, J., Camus, M. et al. (1996) Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausal gonadotrophin and gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Hum. Reprod.* 11,2114–2118.
- Al-Inany, H. and Aboulghar, M. (2001) Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD001750.
- Al-Inany H. and Aboulghar M. (2002) GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum. Reprod.* 17,874–885.
- Barlow, D.H. (1998) GnRH agonists and in vitro fertilization. *J. Reprod. Med.* 43, 3 Suppl. 245–251.
- Broqua, P., Riviere, P.J., Conn, P.M. et al. (2002) Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 301,95–102.
- Chang, P.L., Zeitoun, K.M., Chan, L.K. et al. (2002) GnRH antagonist in older IVF patients. Retrieval rates and clinical outcome. *J. Reprod. Med.* 47,253–258.
- Christin-Maitre, S., Olivennes, F., Dubourdieu, S. et al. (2000) Effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist during the LH surge in normal women and during controlled ovarian hyperstimulation. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 52,721–726.
- Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR) (1999). Cetrotide. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, CPMP/2979/98.
- Daya, S. (2000) Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in invitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane database of systematic reviews*, 1CD001299.
- Diedrich, K., Diedrich, C., Santos, E. et al. (1994) Suppression of the endogenous luteinising hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 9,788–791.
- Diedrich, K., Ludwig, M. and Felberbaum, R.E. (2001) The role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in in vitro fertilization. *Semin. Reprod. Med.* 19,213–220.
- Duijkers, I.J.M., Klipping, C., Willemsen, W.N.P. et al. (1998) Single and multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix in healthy female volunteers. *Hum. Reprod.* 13,2392–2398.
- European Middle East Orgalutran Study Group (2001) Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or 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.
- European Orgalutran Study Group (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. *Hum. Reprod.* 15,1490-1498.
- Fasouliotis, S.J., Simon, A. and Laufer, N. (2000) Evaluation and treatment of low responders in assisted reproductive technology : a challenge to meet. *J. Assist Reprod. Genet.* 17: 357-373.
- Fausser, B.C., Laven, J.S., de Jong, D. and Macklon, N.S. (2000) Gonadotrophin-releasing hormone antagonists: application in ovary-stimulating and sex-steroid dependent disorders. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 144,370–374.
- Felberbaum, R. and Diedrich, K. (1999) Ovarian stimula-

- tion for in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone analogues: agonists and antagonists. *Hum. Reprod.* 14,207–221.
- Felberbaum, R., Reissmann, T., Zoll, C. et al. (1995) GnRH antagonists in gynecology: initial results within the scope of controlled ovarian hyperstimulation. *Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch.* 35, Suppl 1,113–117.
- Felberbaum, R.E., Reissmann, T., Kupker, W. et al. (1995) Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonist cetrorelix in women with tubal infertility. *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* 61,151–161.
- Fleming, R., Black, W.P. and Coutts, J.R. (1985) Effects of LH suppression in polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 23,683–688.
- Gonzalez-Barcena, D., Buenfil, M.V., Procel, E.G. et al. (1994) Inhibition of luteinising hormone, follicle-stimulating hormone, and sex-steroid levels in men and women with a potent antagonist analogue of luteinising hormone-releasing hormone, cetrorelix SB-75. *Eur. J. Endocrinol.* 131,286–292.
- Gordon, K. (2001) Gonadotropin-releasing hormone antagonists implications for oocyte quality and uterine receptivity. *Ann. NY Acad. Sci.* 943,49–54.
- Hanssens, R.M., Brus, L., Cahill, D.J. et al. (2000) Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Hum. Reprod. Update*, 6 5,505–518.
- Homburg, R., Armar, N.A., Eshel, A. et al. (1988) Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ*, 297,1024–1026.
- Hughes, E.G., Fedorkow, D.M., Daya, S. et al. (1992) The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* 58,888–896.
- Itskovitz-Eldor, J., Kol S. and Mannaerts, B. (2000) Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum. Reprod.* 15,1965–1968.
- Itskovitz-Eldor, J., Kol, S., Mannaerts B. and Coelingh Bennink, H. (1998) First established pregnancy after controlled ovarian hyperstimulation with recombinant follicle stimulating hormone and the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462). *Hum. Reprod.* 13,294–295.
- Jong, D. de, Macklon, N.S., Mannaerts, B.M. et al. (1998) High dose gonadotrophin-releasing hormone antagonist (ganirelix) may prevent ovarian hyperstimulation syndrome caused by ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 13,573–575.
- Kiesel, L. and Runnebaum, B. (1992) Gonadotropin releasing hormone and analogs. *Physiology and pharmacology. Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch.* 32,22–30.
- Leroy, I., d'Acremont, M.F., Brailly-Tabard, S. et al. (1994) A single injection of gonadotrophin-releasing hormone GnRH antagonist cetrorelix postpones the luteinising hormone LH surge: further evidence for the role of GnRH during the LH surge. *Fertil. Steril.* 62,461–467.
- Lin, Y., Kahn, J.A. and Hillensjo, T. (1999) Is there a difference in the function of granulosa-luteal cells in patients undergoing in-vitro fertilisation either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? *Hum. Reprod.* 14,885–888.
- Loutradis, D., Stefanidis, K., Drakakis, P. et al. (2004) A modified gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. *Fertil. steril.* 82,5.
- Loutradis, D., Drakakis, P., Milings, S. et al. (2003) Alternative approaches in the management of poor response in controlled ovarian hyperstimulation. *Ann. NY Acad. Sci.* 997,112–119.
- Lubin, V., Charbonnel, B. and Bouchard, P. (1998) The use of gonadotrophin-releasing hormone antagonists in polycystic ovarian disease. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 12,607–618.
- Ludwig, M., Katalinic, A. and Diedrich, K. (2001) Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet.* 265,175–182.
- Ludwig, M., Felberbaum, R.E., Devroey, P. et al. (2000) 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.
- Mannaerts, B. and Gordon, K. (2000) Embryo implantation and GnRH receptor. *Hum. Reprod.* 15,1882–1883.
- Muasher, S.J. (1993) Treatment of low responders. *J. Assist. Reprod. Genet.* 10,112–114.
- Nagaraja, N.V., Pechstein, B., Erb, K. et al. (2000) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of cetrorelix, an LH-RH antagonist, after subcutaneous administration in healthy premenopausal women. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68,617–625.
- Nelson, L.R., Fujimoto, V.Y., Jaffe, R.B. and Monroe, S.E. (1995) Suppression of follicular phase pituitary-gonadal function by a potent new gonadotropin-releasing hor-

- mone antagonist with reduced histamine-releasing properties (ganirelix). *Fertil. Steril.* 63,963–969.
- Oberye, J.J., Mannaerts, B.M., Kleijn, H.J. and Timmer, C.J. (1999) Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part I. Absolute bioavailability of 0.25 mg of ganirelix after a single subcutaneous injection in healthy female volunteers. *Fertil. Steril.* 72,1001–1005.
- Olivennes, F., Belaisch-Allart, J., Emperaire, J.C. et al. (2000) Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization - embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing (LHRH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LHRH 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 8 pp. 1588–1591.
- Olivennes, F., Cunha-Filho, J.S., Fanchin, R. et al. (2002) The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum. Reprod. Update* 8,279–290.
- Olivennes, F., Fanchin, R., Bouchard, P. et al. (1996) Triggering of ovulation by a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in patients pretreated with a GnRH antagonist. *Fertil. Steril.* 66,151–153.
- Olivennes, F., Fanchin, R., Bouchard, P.H. et al. (1994) The single or dual administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetorelix in an in vitro fertilization embryo transfer programme. *Fertil. Steril.* 62,468–476.
- Olivennes, F., Fanchin, R., Bouchard, Ph. et al. (1995) Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetorelix on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum. Reprod.* 10,1382–1386.
- Olivennes, F., Alvarez, S., Bouchard, P. et al. (1998) The use of a GnRH antagonist Cetorelix in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 mg versus 2 mg. *Hum. Reprod.* 13,2411–2414.
- Padila, S.L., Dugan, K., Maruschak, V. et al. (1996) Use of the flare up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotrophins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil. Steril.* 65,796-799.
- Reissmann, T., Schally, A.V., Bouchard, P. et al. (2000) The LHRH antagonist cetorelix: a review. *Hum. Reprod. Update*, 6,322–331.
- Reissmann, T.H., Felberbaum, R, Diedrich, K. et al. (1995) Development and applications of luteinising hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum. Reprod.* 10,1974–1981.
- Ron-El, R., Raziel, A., Schachter, M. et al. (2000) Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Hum. Reprod. Update*, 6,318–321.
- Schally, A.V., Nair, R.M., Redding, T.W. and Arimura, A. (1971) Isolation of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone-releasing hormone from porcine hypothalami. *J. Biol. Chem.* 246,7230–7236.
- Seelig, A.S., Al-Hasani, S., Katalinic, A. et al. (2002) Comparison of cryopreservation outcome with gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists in the collecting cycle. *Fertil. Steril.* 77,472–475.
- Stojilkovic, S.S., Reinhart, J. and Catt, K.J. (1994) Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. *Endocr. Rev.* 18,46-70
- Tarlatzis, B.C., Zepiridis, L., Grimbizis, G. and Bonties, J. (2003) Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum. Reprod. Update*, 9,61-67.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 5/9/2004 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 20/9/2004