

# ***GnRH ανάλογα***

Στρατής Κολυμπιανάκης MD MSc PhD

Επίκουρος Καθηγητής

Μαιευτικής Γυναικολογίας και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Μονάδα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

**Γιατί χρησιμοποιούμε ανάλογα στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή?**

## Οι πρώτες μέρες της IVF



# Φυσικός κύκλος



**Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the **controlled ovulatory cycle****

**Trounson et al. Science 1981**

# Πρόωρη αιχμή της LH

Ακύρωση κύκλου

20%

Loumaye 1990 Hum Reprod



Andrew Schally

**Απομόνωση και σύνθεση της GnRH**

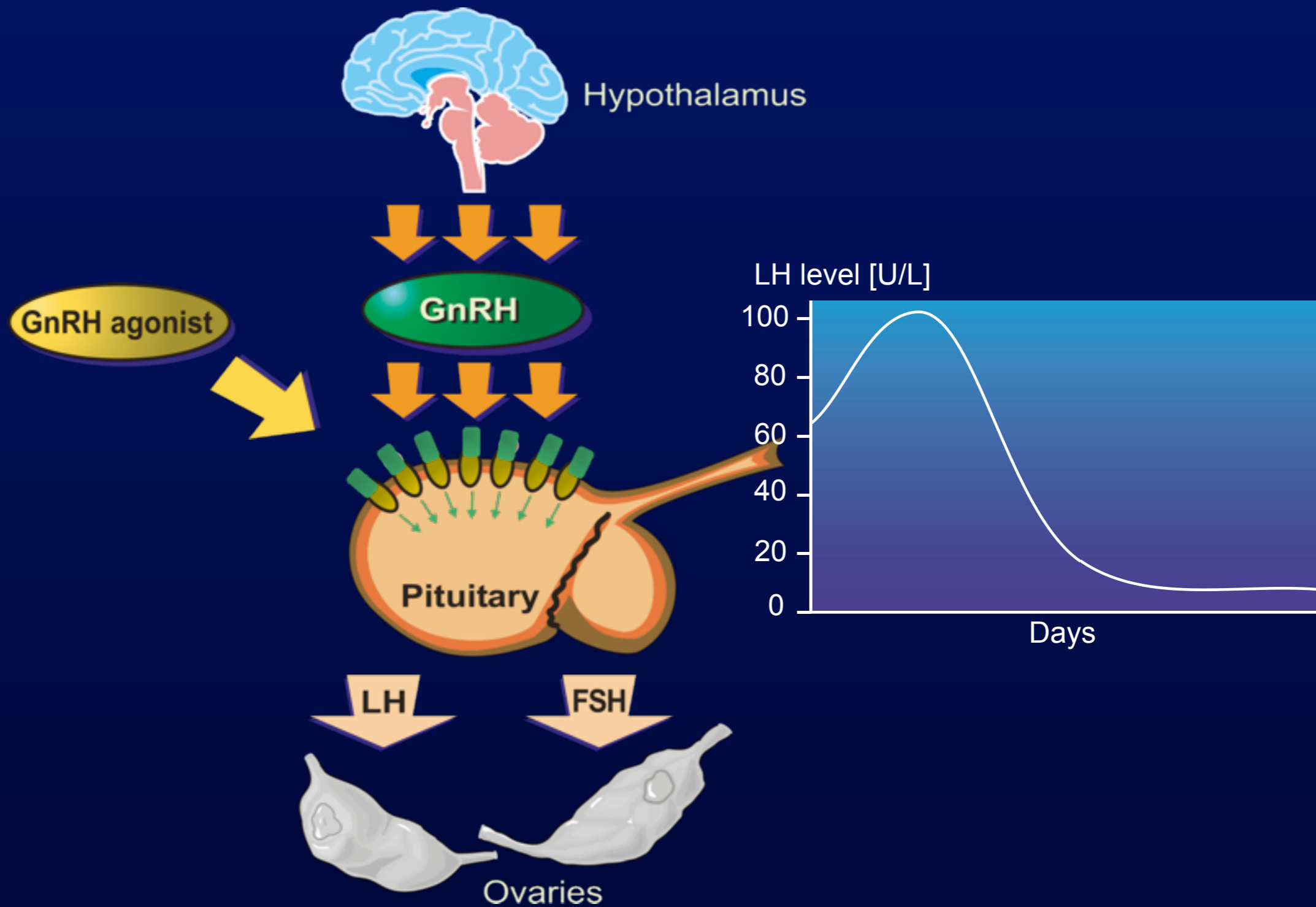


Roger Guillemin

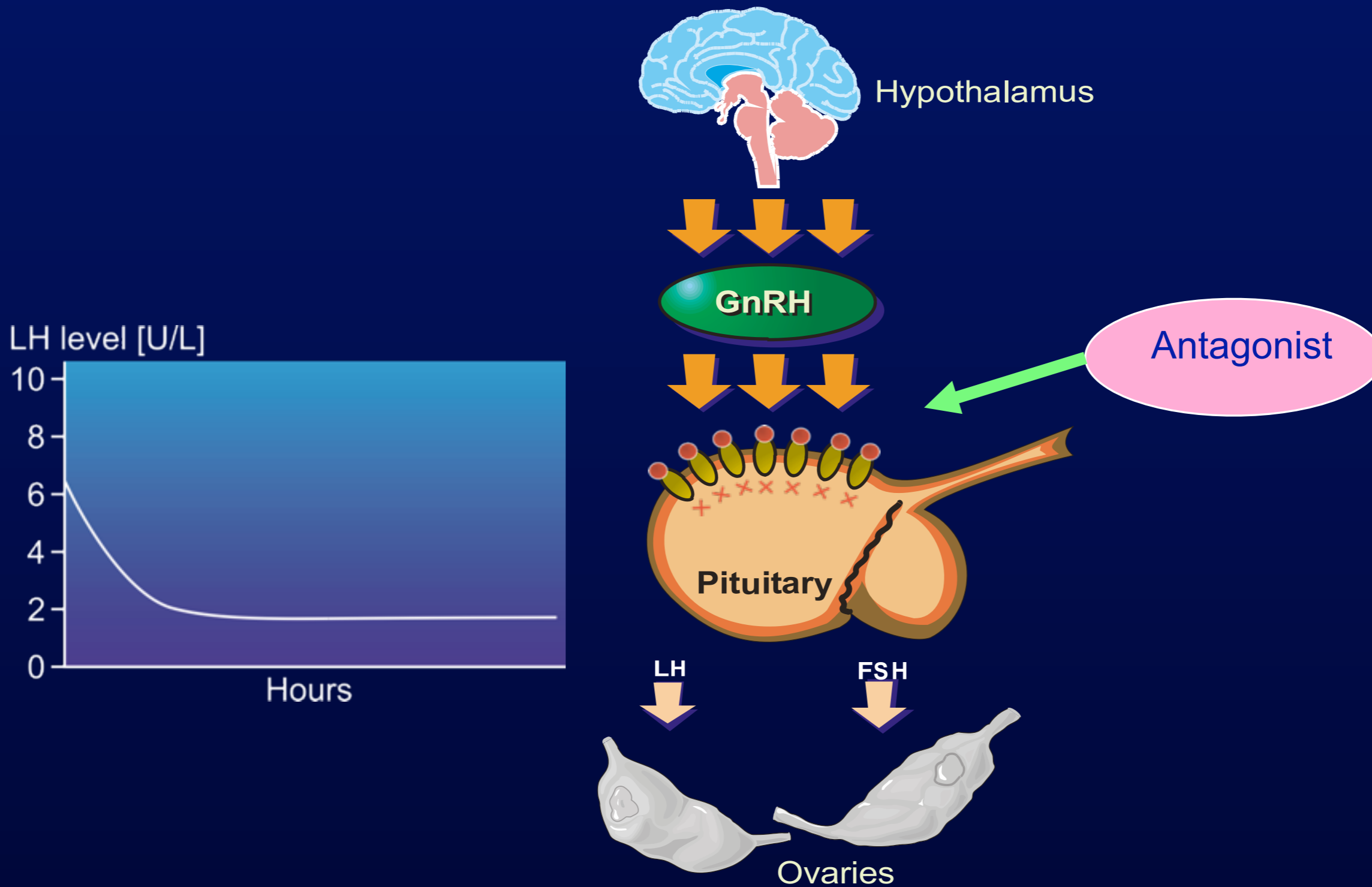
1977 Nobel Prize

Physiology or Medicine

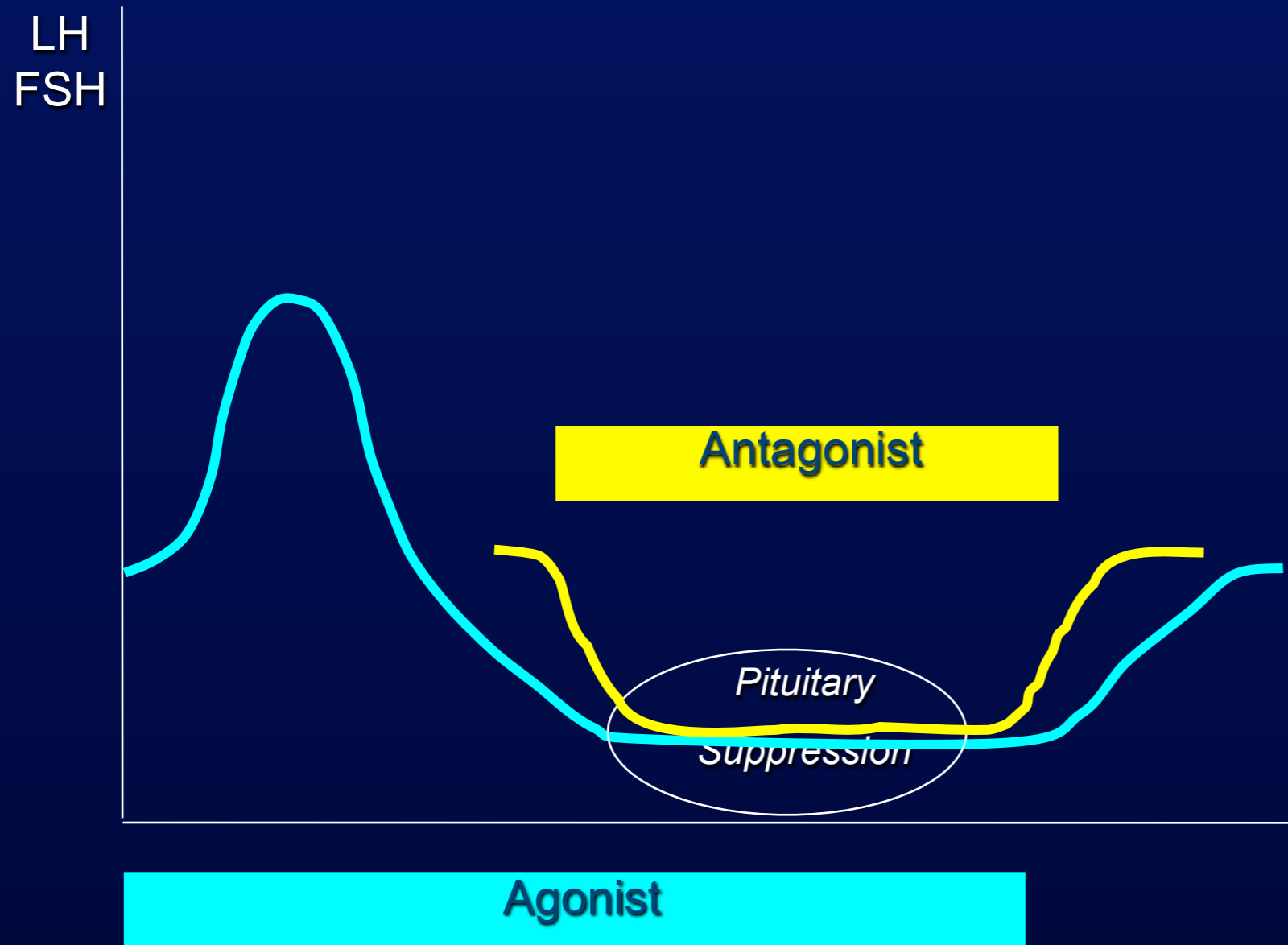
# Μηχανισμός δράσης αγωνιστών



# Μηχανισμός δράσης ανταγωνιστών



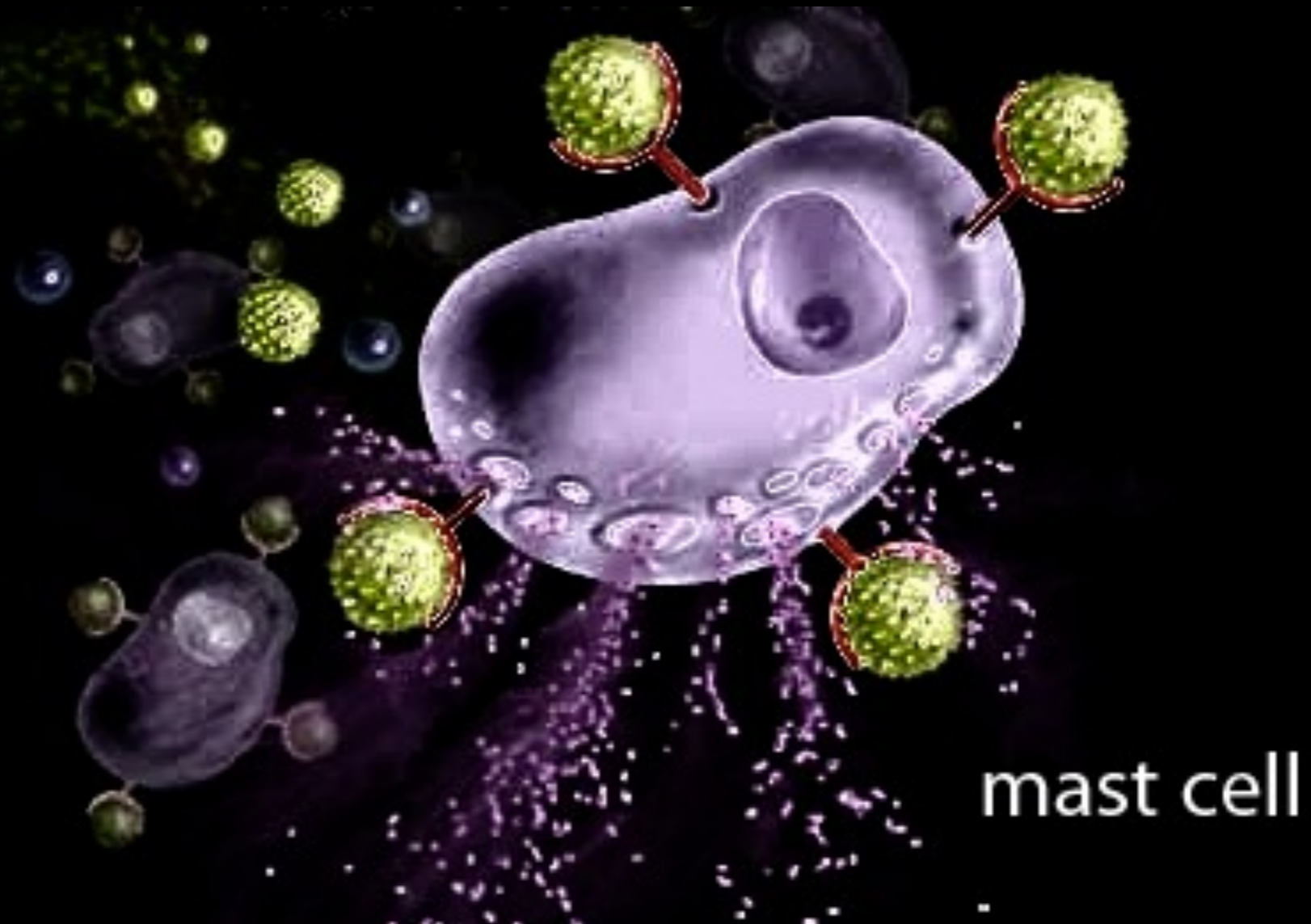
# Αγωνιστές - Ανταγωνιστές



- 1 Απουσία flare-up
- 1 Απουσία συμπτωμάτων υποιστρογοναιμίας
- 1 Βραχύτερη θεραπεία
- 1 Μειωμένη δόση γοναδοτροπινών
- 1 Ευελιξία
- 1 Γρήγορη αναστρεψιμότητα

Time

# GnRH Ανταγωνιστές



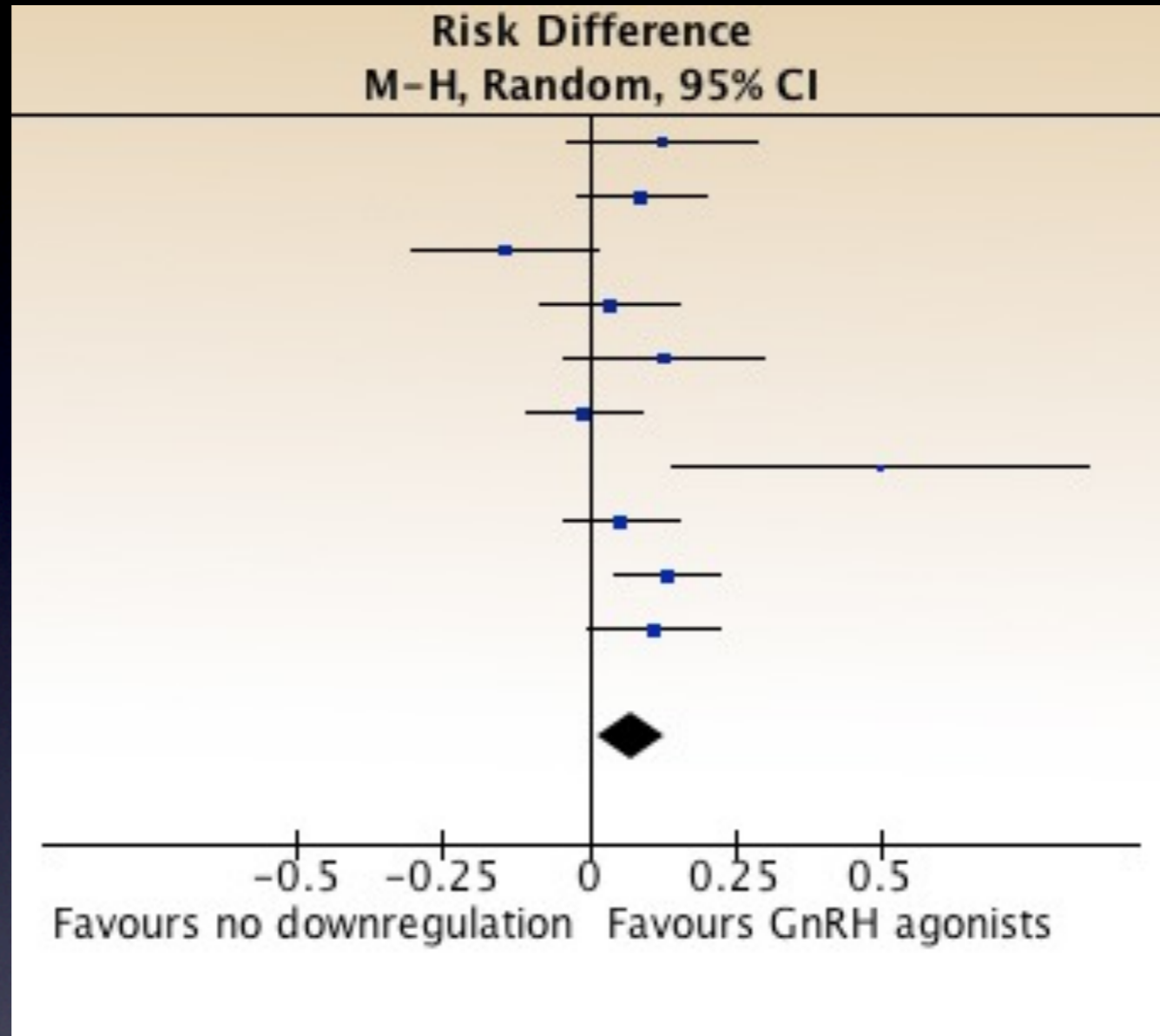
# GnRH Αγωνιστές

Fleming et al

BJOG1982

Porter et al.

Lancet 1984



Risk difference: 7.0  
(95%CI: 0.01 - 0.13)

Hughes et al. Fertil Steril 1992

80s



90s

Η εποχή των αγωνιστών

the gold standard



Long agonist protocol

Απαιτήσεις για το “gold standard”  
επίμηκες αγωνιστικό πρωτόκολλο



Ανάπτυξη κύστης ωοθήκης

Χρονοβόρο

Σύνδρομο υπερδιέγερσης



Μη φιλικό προς την ασθενή

Χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων

Ορθολογικό

# GnRH ανταγωνιστές

## Δοσολογικές μελέτες

Albano et al 1997 Fertil Steril

Olivennes et al 1998 Hum Reprod

The ganirelix dose-finding group 1998 Hum Reprod

**Albano et al 2000**

**Borm and Mannaerts  
2000**

# **Επιστροφή των ανταγωνιστών**

**Olivennes et al 2000**

**European and Middle  
East  
Orgalutran Study Group  
2001**

**Fluker et al 2001**

Houston we have a problem



# The Cochrane Database of Systematic Reviews

*The Cochrane Library, Copyright 2002, The Cochrane Collaboration*

---

Volume (Issue 2)

2002

[no page #]

---

## **Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception** [Review]

Al-Inany, H; Aboulghar, M

**5% χαμηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης  
με τους ανταγωνιστές**

**Δυσμενείς επιδράσεις των ανταγωνιστών**

στο επίπεδο του ωαρίου

στο επίπεδο του ενδομητρίου

στο επίπεδο ανάπτυξης του εμβρύου



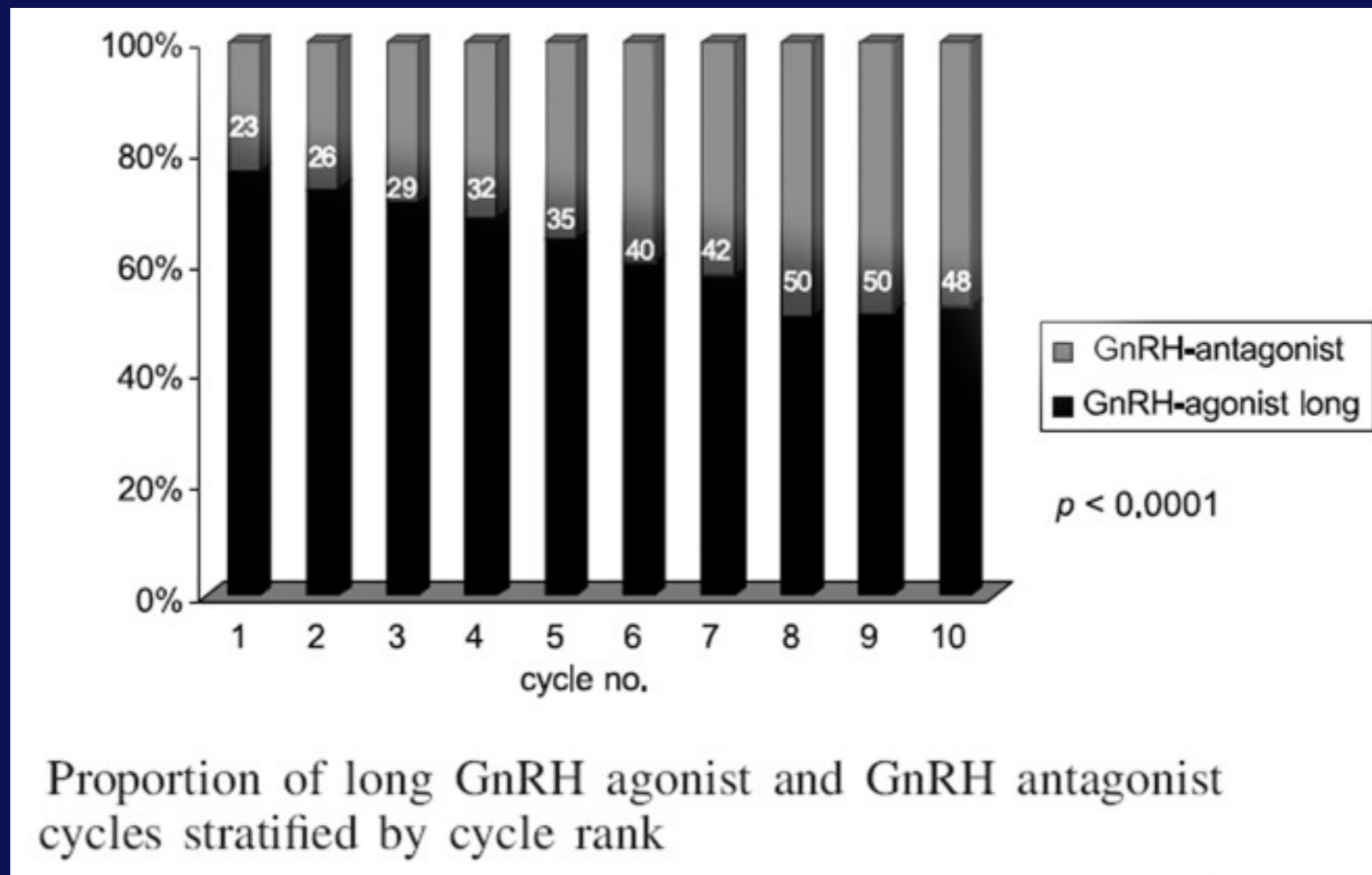
# GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice?

Data from the German national IVF registry. Griesinger et al. 2005 Hum Reprod

Age categories (years)	GnRH agonist (%)	GnRH antagonist (%)	<i>P</i>
18–30	28.5	25.4	< 0.0001
31–35	41.1	36.6	
36–40	26.3	30.1	
41–55	3.8	7.9	

# GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice?

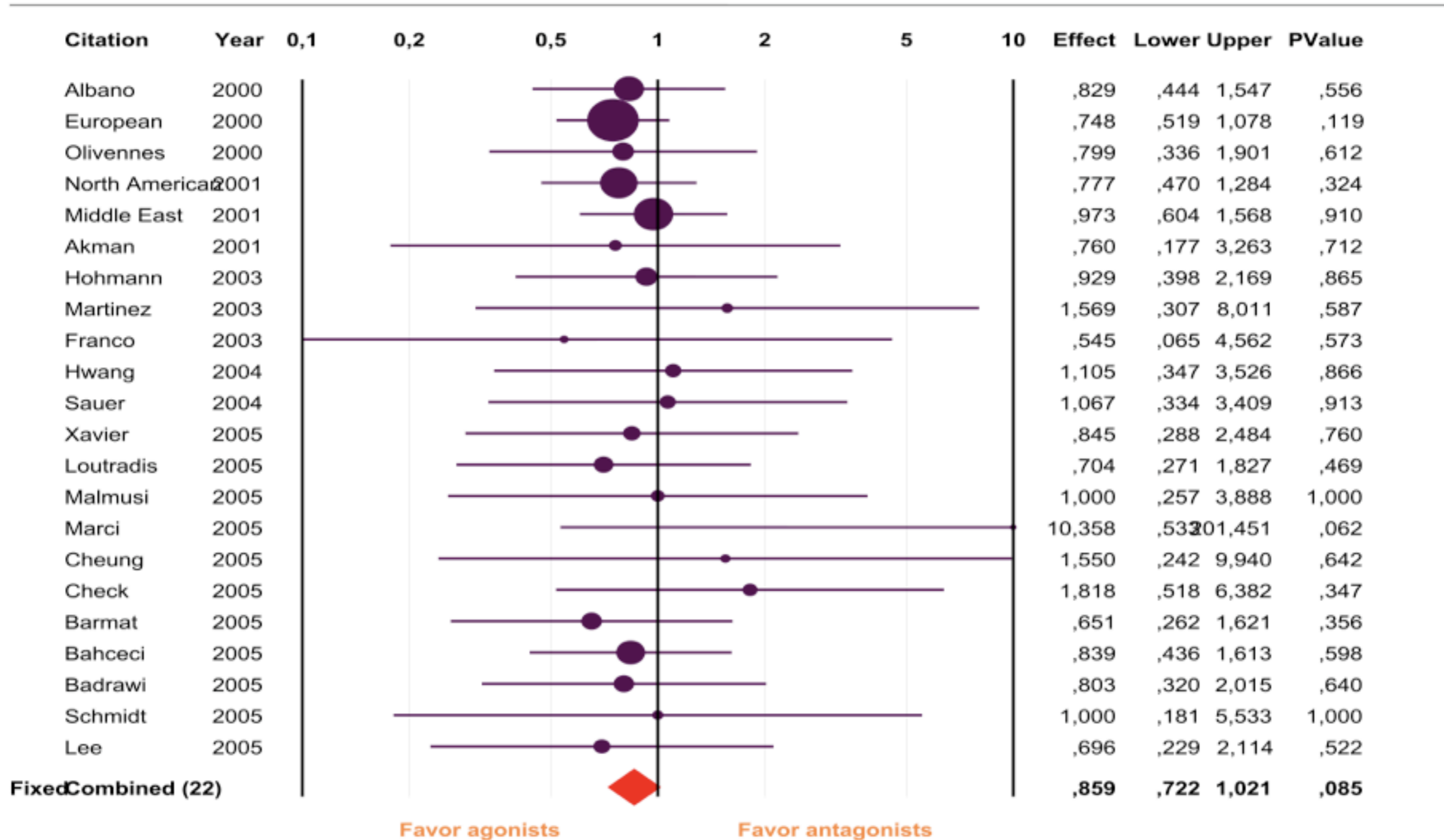
Data from the German national IVF registry. Griesinger et al. 2005 Hum Reprod



Το 2003, 1 στους 4 IVF κύκλους γινόταν με GnRH ανταγωνιστές

# ΓΕΝΝΗΣΗ ΖΩΝΤΑΝΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

Kolibianakis et al. Hum Reprod Update 2006



**Odds ratio:0.859**

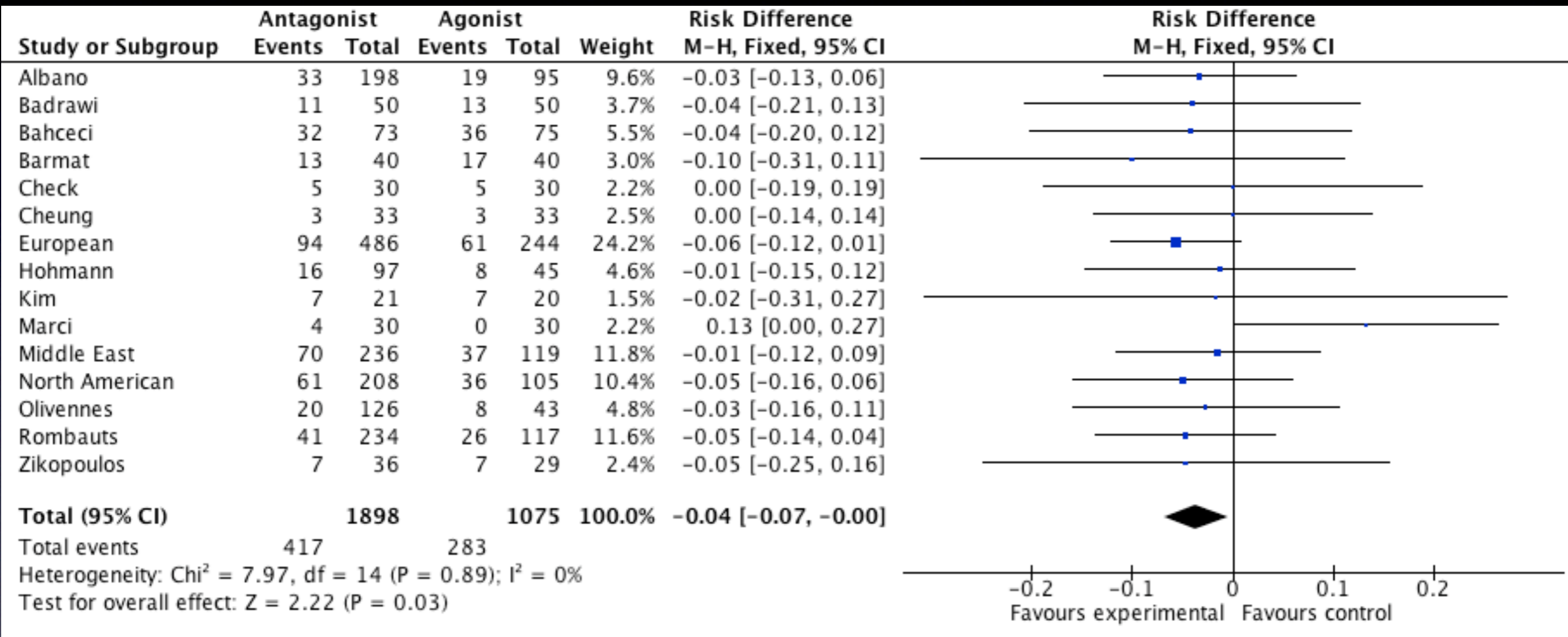
**p=0.085**

**Rate difference**

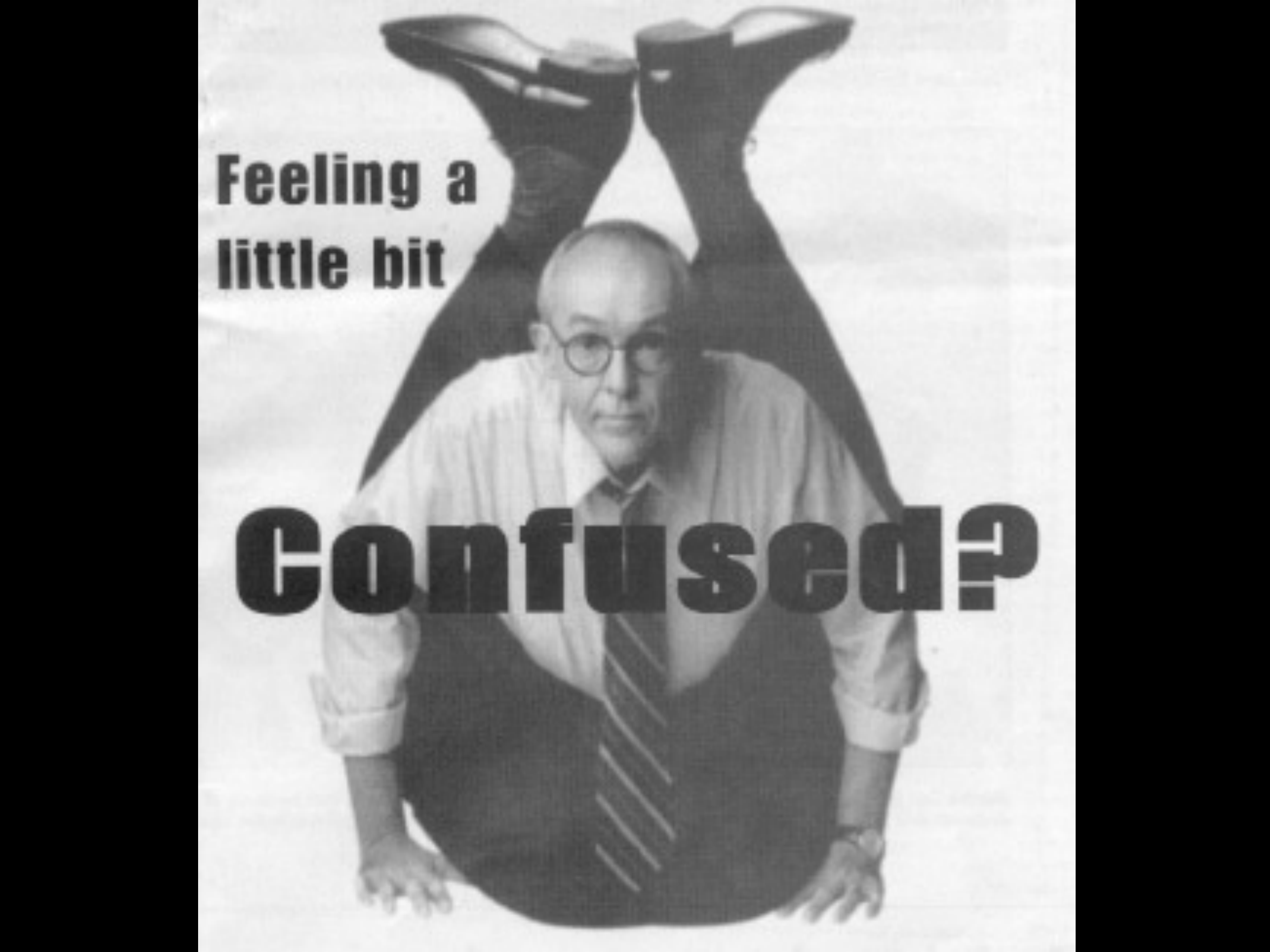
**2.7%**

# Al-Inany et al 2007

## Μετα-ανάλυση Cochrane για την χρήση ανταγωνιστών στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή



Ποσοστό γέννησης ζωντανού νεογνού/ Ποσοστό εξελισσόμενης εγκυμοσύνης  
 risk difference 0.4 (0.7 - 0.0)



**Feeling a  
little bit**

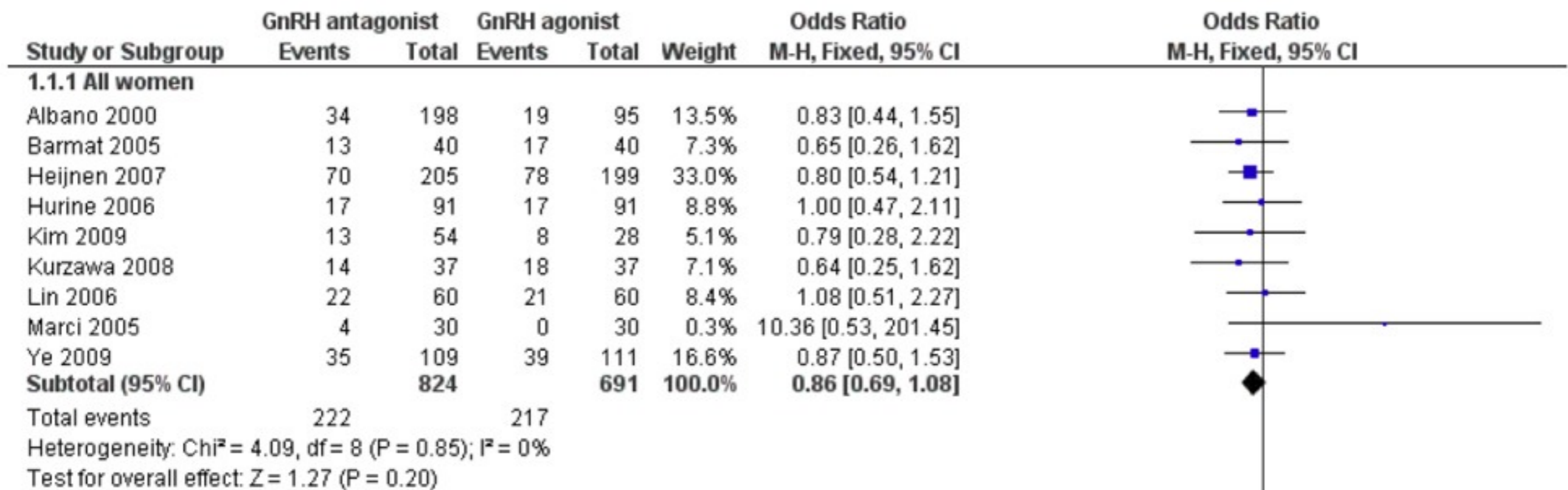
**Confused?**

# Μετα-ανάλυση Cochrane

## Αγωνιστές έναντι ανταγωνιστών

### Al-Inany et al 2011

#### Live birth rate per women randomised.



# Cochrane review, AlInany et al 2011

## Implications for practice

**Το πρωτόκολλο των ανταγωνιστών είναι ένα βραχύ και απλό**

**πρωτόκολλο**

**με συγκρίσιμα αποτελέσματα με τους αγωνιστές της GnRH**

**όσον αφορά τη γέννηση ζωντανού νεογνού**

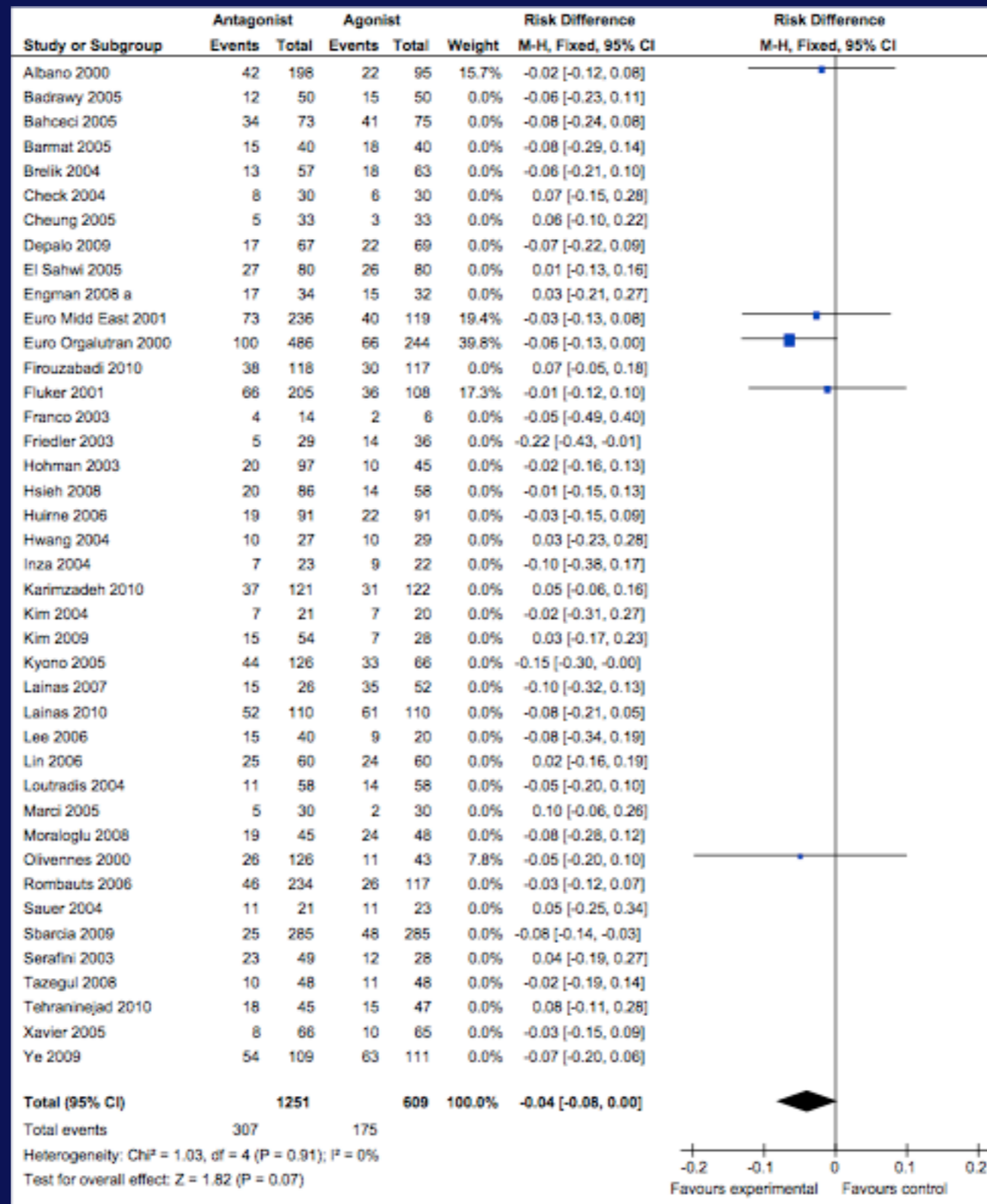
**Συνδέεται με στατιστικά σημαντική μείωση της πιθανότητας εμφάνισης  
συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών σε σύγκριση με το επίμηκες**

**αγωνιστικό πρωτόκολλο**

**και επομένως δικαιολογεί την μετάβαση από το επίμηκες αγωνιστικό  
πρωτόκολλο στο πρωτόκολλο ανταγωνιστών**

# Cochrane review, Agonists vs. Antagonists

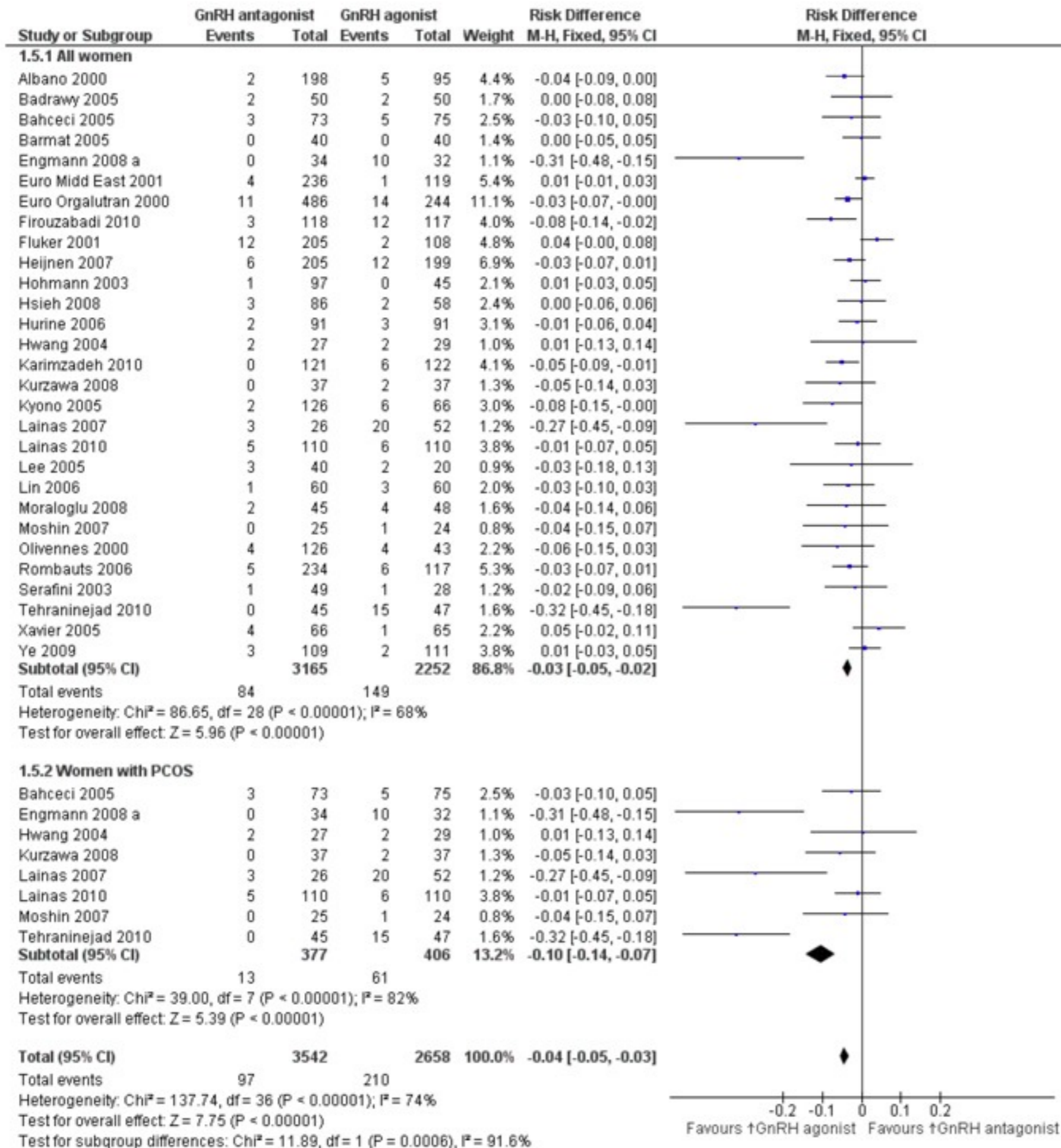
## Al-Inany et al 2011





Τα καινούρια ρούχα  
του αυτοκράτορα

## Ovarian hyperstimulation per woman randomised.



**Σοβαρό σύνδρομο  
υπερδιέγερσης των  
ωοθηκών**

Γενικός πληθυσμός

Risk difference  
4%

95% CI: +3 to +5

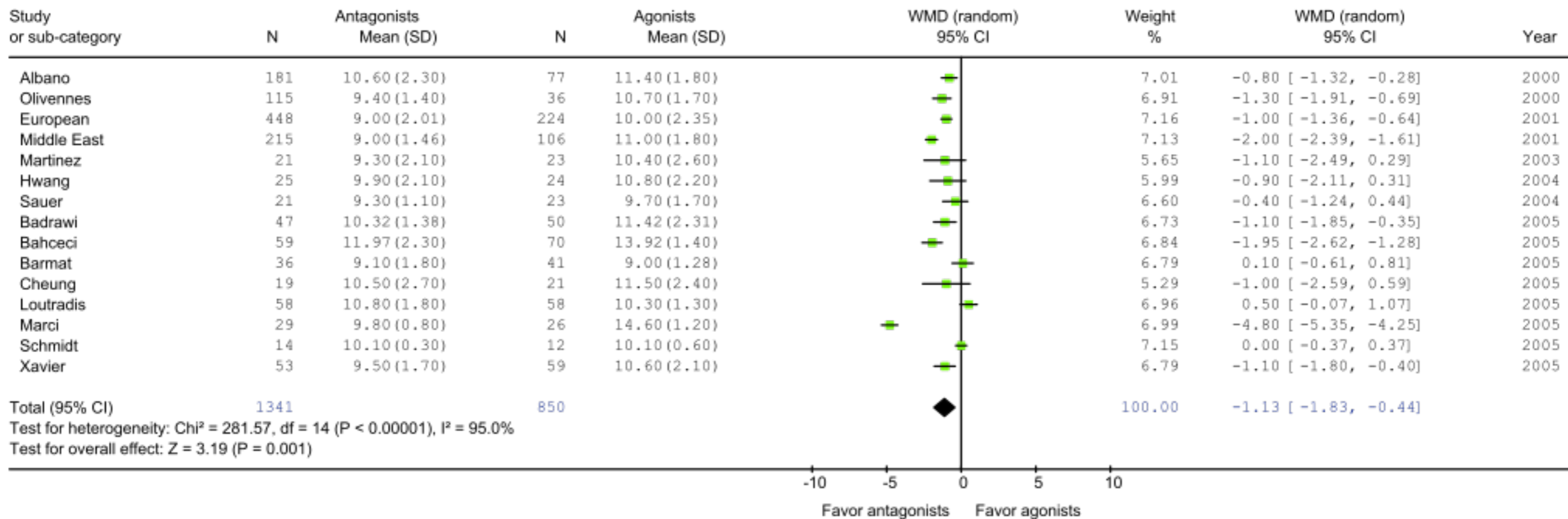
**Σύνδρομο  
πολυκυστικών  
ωοθηκών**

Risk difference  
10%

95% CI: +7 to +14

# Διάρκεια της θεραπείας με FSH

Review: GnRH Antagonists vs. GnRH agonists  
 Comparison: 05 Duration of stimulation  
 Outcome: 01 Duration of stimulation



**1.1 λιγότερες μέρες με ανταγωνιστές**  
 **$p < 0.001$**

Kolibianakis et al. Hum Reprod Update 2006

# Πέρα από την μετά-ανάλυση

**Φιλικότητα προς την ασθενή**

**Ορθολογική χρήση**

**Ασφάλεια**

# **Αγωνιστές**

Υποοιστρογοναιμία

Κύστη ωοθήκης

# **Ανταγωνιστές**

-

**Πέρα από την μετά-ανάλυση**

**Φιλικότητα προς την ασθενή**

**Ορθολογική χρήση**

**Ασφάλεια**

# Αγωνιστές

Επίμηκες πρωτόκολλο

Χορήγηση ενός φαρμάκου

για την παρεμπόδιση της αιχμής της LH

~ 3 εβδομάδες πριν ένα τέτοιο ενδεχόμενο είναι πιθανό

**Πέρα από την μετά-ανάλυση**

**Φιλικότητα προς την ασθενή**

**Ορθολογική χρήση**

**Ασφάλεια**

Δυνατότητα της επαγωγής ωχρινόλυσης

με χρήση αγωνιστή της GnRH

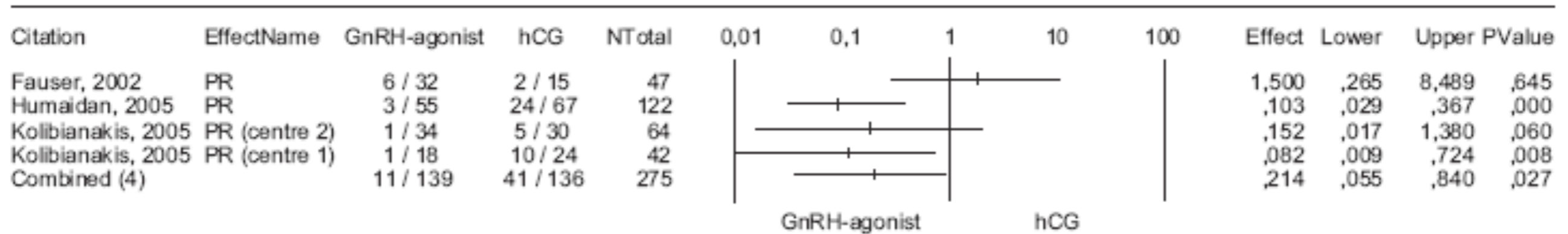
σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση  
συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών

**Ανταγωνιστές: ΝΑΙ**

**Αγωνιστές : ΟΧΙ**

# Αντικατάσταση της hCG από GnRH αγωνιστή

Pregnancy rate per randomised patient



Ανεπαρκής ωχρινική φάση

Σημαντική μείωση του ποσοστού εγκυμοσύνης

# Αντικατάσταση της hCG από GnRH αγωνιστή

**Μπορεί να σώσει ζωές!**

Γυναίκες υψηλού κινδύνου για OHSS  
Δότριες ωαρίων

**OHSS FREE CLINIC!**

**Μεταφορά των εμβρύων σε επόμενο κύκλο**

**Segmentation**

**Νέες αντιλήψεις  
στην διέγερση των ωοθηκών**

# Τροποποιημένος φυσικός κύκλος

Rongieres-Betrand et al Hum Reprod 1999

## Ήπια IVF

Heinen et al Lancet 2007

**GnRH ανταγωνιστές σε κύκλους διέγερσης των ωοθηκών  
για ενδομήτριο σπερματέγχυση**

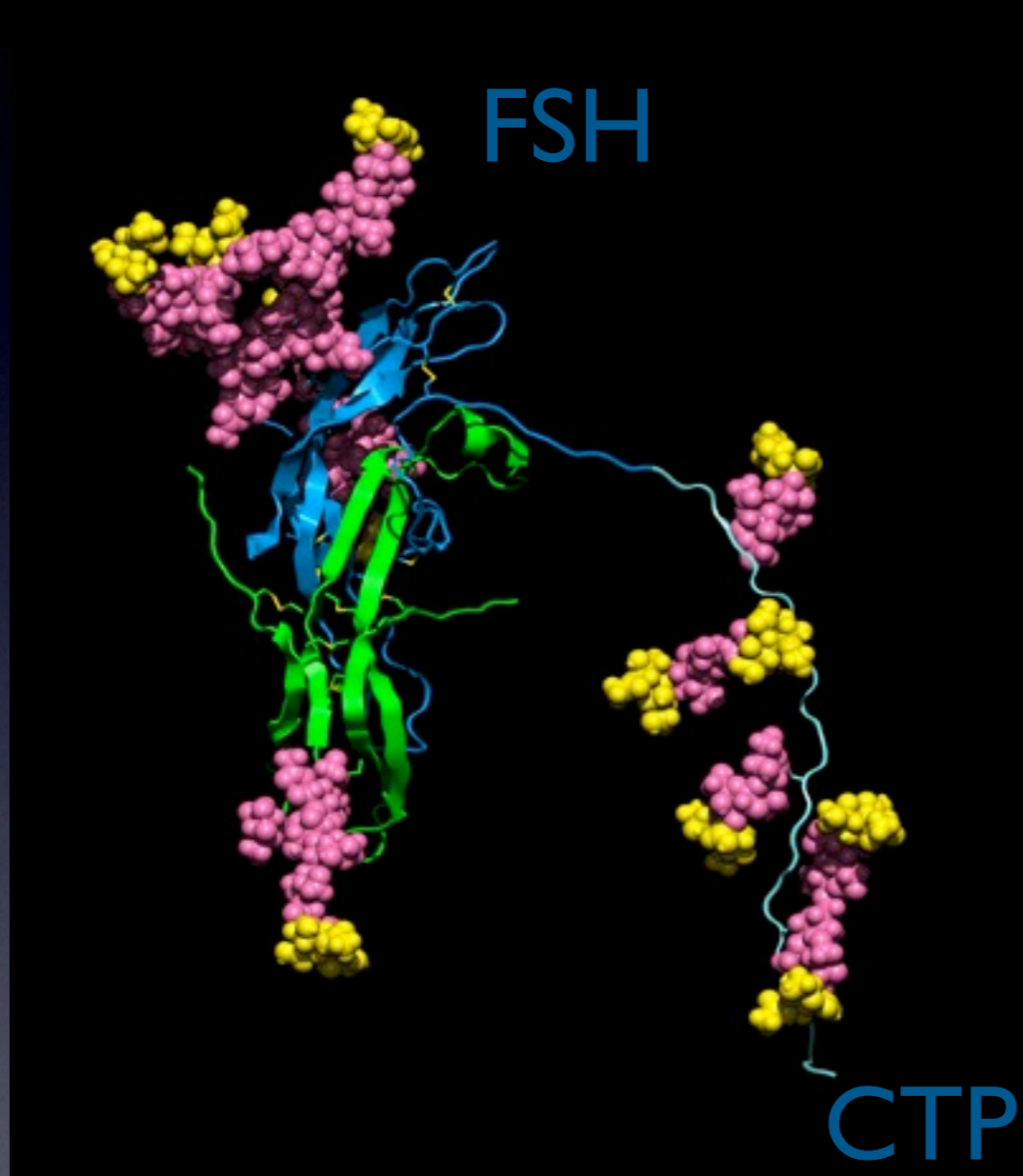
Kosmas et al Fertil Steril 2007

# Management of severe early OHSS by re-initiation of GnRH antagonist

Lainas et al 2007, 2009

Απλοποίηση της διέγερσης των ωοθηκών

# Corifollitropin alfa



A recombinant hybrid molecule of FSH and the carboxy terminal peptide (CTP) of the human chorionic gonadotropin-beta (hCG $\beta$ ) subunit.

The first of a proposed new class of gonadotropins (Sustained Follicle Stimulants) with different pharmacokinetic properties but similar pharmacodynamic features as recFSH.

Interacts only with the FSH receptor and not with the luteinizing hormone (LH) receptor.

# ΓηRH ανταγωνιστές 2011

