


ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»

«Σύγκριση πρωτοκόλλων αγωνιστών και ανταγωνιστών GnRH στην πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας στις πτωχές απαντήτριες»

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΗΣ Δ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ
Μοριακός Βιολόγος & Γενετιστής

Επιβλέπουσα: ΚΟΥΤΛΑΚΗ ΝΙΚΟΛΕΤΑ
Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής Γυναικολογίας Δ.Τ.Θ.

Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)

Ως εξωσωματική γονιμοποίηση ορίζεται η διαδικασία κατά την οποία το ωάριο γονιμοποιείται από σπερματοζωάριο «έξω από το σώμα» της γυναίκας.

- Αρχική εξέταση ζευγαριού
- Διέγερση ωοθηκών
- Έλεγχος της ωρίμανσης των ωοθυλακίων
- Χορήγηση hCG
- Συλλογή ωαρίων 36 ώρες μετά την hCG
- Προετοιμασία σπέρματος
- Γονιμοποίηση, Κλασική IVF - ICSI
- Καλλιέργεια εμβρύων μέχρι το στάδιο των 4-8 κυττάρων
- Μεταφορά των εμβρύων στη μήτρα (μετά 48 - 72 ώρες-βλαστοκύστη)
- Επιβεβαίωση ή όχι κύηση ύστερα από περίπου 15 ημέρες

Σ
Τ
Α
Δ
Ι
Α

Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, Μαντζός, 1994

Πτωχές Απαντήτριες

- 9-24% πτωχή απάντηση
- Έλλειψη κοινών αποδεκτού ορισμού της πτωχής απάντησης
- ESHRE Campus Workshop (2010)

Σύμφωνα με αυτή την οδηγία τουλάχιστον 2 από τις 3 συνθήκες πρέπει να ισχύουν:

- ✓ Ηλικία της γυναίκας ≥ 40 ετών ή κάθε άλλος παράγοντας κινδύνου για POR.
- ✓ Προηγούμενη πτωχή απάντηση (≤ 3 ωοκύτταρα με συμβατικά πρωτόκολλα διέγερσης)
- ✓ Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στα τεστ για τα αποθέματα ωαρίων (ORT, ovarian reserve test) (πχ. AFC $< 5 - 7$ ωοθυλάκια ή AMH $< 0.5 - 1.1$ ng/ml)

Σημείωση: 2 επεισόδια πτωχής απάντησης μετά από μέγιστη διέγερση είναι ικανά για να χαρακτηρίσουν την ασθενή ως πτωχή απαντήτρια ανεξάρτητα από την ηλικία και τα τεστ ORT.

Ferraretti et al., 2011

Αίτια πτωχής απάντησης

- **Ελαττωμένες ωοθηκικές εφεδρείες που οφείλονται σε**
 - ✓ αυξημένη ηλικία της γυναίκας
 - ✓ ενδομητρίωση
 - ✓ προηγούμενη ωοθηκική επέμβαση
 - ✓ αυξημένο BMI
 - ✓ κάπνισμα
- **Γενετικοί παράγοντες**
 - Συσχετισμός γονιδίων που κωδικοποιούν τον υποδοχέα της FSH (FSHR) με γονίδια που συσχετίζονται με το οιστρογονικό μονοπάτι πχ. Ser680Asn του FSHR γονιδίου (Ser/Ser έχουν την τάση να εμφανίζουν αντίσταση στην δράση της FSH)

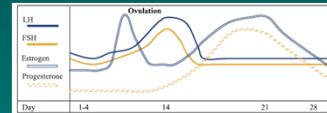
Badawy et al., 2011 και Louttridis et al., 2006

Σκοπός της εργασίας

Η σύγκριση πρωτοκόλλων αγωνιστών και ανταγωνιστών GnRH στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στις πτωχές απαντήτριες και η διεξαγωγή συμπεράσματος για το ποιο από τα υπό μελέτη πρωτόκολλα αποτελεί μέχρι σήμερα την καταλληλότερη οδό που μπορούν να επιλέξουν οι ασθενείς αυτές.

Ορμονικές μεταβολές, Άξονας Υποθαλάμου - Υπόφυσης - Γονάδες

Ένας τυπικός αναπαραγωγικός κύκλος διαρκεί 28 ημέρες.

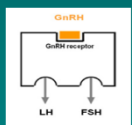


Η πρώτη φάση του κύκλου ονομάζεται παραγωγική φάση, στην αρχή της οποίας τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης είναι πολύ χαμηλά. Περίπου την 12η ημέρα παρουσιάζεται η αιχμή των οιστρογόνων, προκαλώντας την αύξηση της έκκρισης των γοναδοτροπινών LH και FSH που εμφανίζουν μέγιστη τιμή την 14η ημέρα. Αυτό έχει ως συνέπεια την ωοθυλακιορρηξία.

Κατά την δεύτερη φάση - ωχρινική φάση, τα επίπεδα των οιστρογόνων και προγεστερόνης αρχικά αυξάνονται κι έπειτα επανέρχονται σε χαμηλά επίπεδα, σηματοδοτώντας την έναρξη της επόμενης εμμήνου ρύσεως.

Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής, Ματακωτάκης, 2001, Μαιευτική και Γυναικολογία, Αντακλής, 2008 και Γυναικολογία, Καλαγορτζή, 1996 και Επανηλέ et al., 2002

GnRH

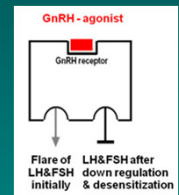


- ✓ Δεκαπεπτίδιο
- ✓ Συντίθεται στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου
- ✓ Προσδέεται στην επιφάνεια της υπόφυσης μέσω των υποδοχέων της GnRH-R1
- ✓ Πρόαγει την έκκριση των γοναδοτροπινών (LH και FSH)
- ✓ Κατά τη διάρκεια του κύκλου, η GnRH δεν είναι σταθερή αλλά εκκρίνεται κατά ώσεις
- ✓ Αποικοδομείται μέσω της πρωτεόλυσης μέσα σε λίγα λεπτά.

Cheng et al., 2003 και Flanagan et al., 1997
www.sunflowerhospital.in/Female-Fertility/GnRH-Agonist-and-Antagonist.html

GnRH αγωνιστές (GnRH-a)

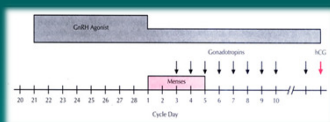
- Συνθετικά μόρια που προκύπτουν από την αντικατάσταση στις θέσεις 6 και 10 των αμινοξέων της φυσικής GnRH
- Προκαλούν το φαινόμενο της έξαρσης της LH/FSH (flare up effect)
- Συνεχής χορήγηση των αγωνιστών = απειαισθητοποίηση της υπόφυσης (down regulation) και ελάττωση της έκκρισης των ορμονών LH και FSH
- Αποφυγή πρώιμης ωχρινοποίησης με αποτέλεσμα καλύτερης ποιότητας και μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων



Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής, Ματακωτάκης, 2001 και Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, Μακείδης, 1994
www.sunflowerhospital.in/Female-Fertility/GnRH-Agonist-and-Antagonist.html

Πρωτόκολλα GnRH αγωνιστών

Το μακρύ πρωτόκολλο

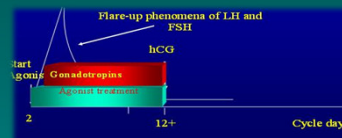


Έναρξη χορήγησης GnRH-α στην εκκριτική φάση του προηγούμενου κύκλου (21η ημέρα). Η χορήγηση των γοναδοτροπινών γίνεται την 2^η - 3^η ημέρα του κύκλου, ενώ συγχρόνως χορηγούνται τα ανάλογα έως ότου πραγματοποιηθεί η χορήγηση της hCG.

www.sunflowerhospital.in/Female-Infertility/GnRH-Agonist-and-Antagonist.html

Πρωτόκολλα GnRH αγωνιστών

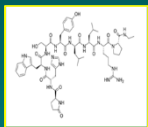
Το βραχύ πρωτόκολλο



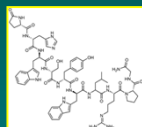
Η χορήγηση GnRH αγωνιστών γίνεται την 2^η ημέρα του κύκλου και οι γοναδοτροπίνες την 3^η ημέρα. Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη λαμβάνεται την 12^η ημέρα. Το βέλος δείχνει την έναρξη του φαινομένου της έξαρσης των γοναδοτροπινών LH και FSH όπως επίσης και την καταστολή τους.

www.ivf-worldwide.com/Education/stimulation-protocols.html

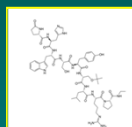
GnRH αγωνιστές



Λευπρολιδίνη
(Lupron, Eligard)



Τριπτορελίνη
(Decapeptyl,
Diphereline,
Gonapeptyl,
Trelstar)



Βουσερελίνη
(Suprefact, Suprecor)

en.wikipedia.org/wiki/GnRH_agonist

GnRH ανταγωνιστές (GnRH-ant)

- Συνθετικά μόρια που προκύπτουν από την αντικατάσταση στις θέσεις 1,2,3,5,6,8 και 10 των αμινοξέων της φυσικής GnRH
- Παρουσιάζουν αμιγώς ανταγωνιστική δράση → άμεση και παροδική καταστολή της υπόφυσης (κυρίως LH) και παραγωγής στεροειδών ορμονών (χωρίς να προηγείται η αρχική διέγερση της παραγωγής γοναδοτροπινών "Flare up effect")
- Αρχικά, παρουσίαζαν παρενέργειες, αλλά με τα τρίτης γενιάς ανάλογα οι αρνητικές αυτές επιπτώσεις έχουν ελαχιστοποιηθεί.



Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής, Μαιευτική, 2001 και Υποδομήρινη αναπαραγωγή, Μαιευδς, 1994
www.sunflowerhospital.in/Female-Infertility/GnRH-Agonist-and-Antagonist.html

Πρωτόκολλα GnRH ανταγωνιστών

Πρωτόκολλο πολλαπλών δόσεων

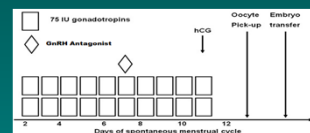


Η χορήγηση γοναδοτροπινών ξεκινά την 2^η ημέρα του κύκλου και ακολουθεί η χρήση των GnRH-ant την 6^η ημέρα του κύκλου (**fixed protocol**) ή όταν το ωοθυλάκιο φτάσει το μέγεθος των 14 mm (**flexible protocol**) μέχρι την ημέρα χορήγησης hCG.

www.rtf-worldwide.com/Education/Stimulation-protocols.html

Πρωτόκολλα GnRH ανταγωνιστών

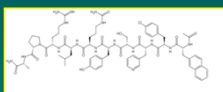
Πρωτόκολλο μίας δόσης



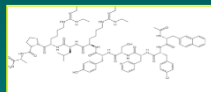
Η χορήγηση γοναδοτροπινών αρχίζει την 2^η ημέρα του κύκλου, ενώ οι ανταγωνιστές χορηγούνται την 7^η ημέρα. Όταν το ωοθυλάκιο αποκτήσει το κατάλληλο μέγεθος χορηγείται η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη. Εάν η διέγερση δεν επιτευχθεί συνεχίζεται η χορήγηση των ανταγωνιστών σε μικρότερη δόση μέχρι να ολοκληρωθεί η διέγερση οπότε και χορηγείται η hCG.

www.sunflowerhospital.in/Female-Infertility/GnRH-Agonist-and-Antagonist.html

GnRH ανταγωνιστές



Cetronelix
(Cetrootide)



Ganirelix
(Antagon)

en.wikipedia.org/wiki/Cetronelix και <http://en.wikipedia.org/wiki/Ganirelix>

Σύγκριση πρωτοκόλλων αγωνιστών και ανταγωνιστών GnRH

- 16 προοπτικές - τυχαίοποιημένες μελέτες από το 2001 - 2012 ανακτήθηκαν από τη βιβλιογραφία
- Ομαδοποιήθηκαν ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα διέγερσης σε 3 κατηγορίες :
 - i. **A ΟΜΑΔΑ** = 10 μελέτες σύγκρισης "flexible" πρωτοκόλλου GnRH ανταγωνιστών με το "microdose flare up" πρωτόκολλο αγωνιστών
 - ii. **B ΟΜΑΔΑ** = 4 μελέτες σύγκρισης "flexible" πρωτοκόλλου GnRH ανταγωνιστών με το μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστών
 - iii. **Γ ΟΜΑΔΑ** = 2 μελέτες σύγκρισης "fixed" πρωτοκόλλου GnRH ανταγωνιστών με το μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστών

Μελέτη	Αριθμός ασθενών		Προεγχείση		Συνολικά ποσότητα γενεοεργασίας		Αποκτήσιμα σπέρματα (n)		Απορα κλάση (%)		Κλινική κέρση (%)	
	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β
Alkman et al., 2001	34	34	Freeze (Cerebral)	Freeze (Cerebral)	59 κρυοβίαις	68 κρυοβίαις	45	55	35	20.8	23.2	26.31
D' Amato et al., 2004	85	60	CC plus Freeze CaFSI (Cerebral)	Freeze (Cerebral)	83.46 ± 105 κρυοβίαις	50.05 ± 111 κρυοβίαις	5.98 ± 113	3.84 ± 13	4.7	33	22.2	15.3
Schmidt et al., 2006	34	34	Freeze (Cerebral)	Freeze (Cerebral)	8758 2700 ± 150 κρυοβίαις 3360 135 ± 112 κρυοβίαις	8758 3858 ± 203.77 κρυοβίαις 3360 139 ± 97 κρυοβίαις	8.9 ± 0.9	9 ± 1.2	41.7	50	38.5	34.4
Malmusi et al., 2005	25	30	Freeze (Cerebral)	Sheet (Prostate)	4721 ± 1500 κρυοβίαις	6900 ± 1950 κρυοβίαις	1.5 ± 1.2	3.5 ± 1.4	44	30	21.4	25
Chang et al., 2006	33	32	Αποβλήσιμα Freeze (Cerebral)	Αποβλήσιμα Freeze (Prostate)	3195 ± 613 κρυοβίαις	3445 ± 703 κρυοβίαις	6.89 ± 3.00	5.42 ± 4.17	38.7	34.4	16.1	9.4
De Placido et al., 2006	66	67	Freeze (Cerebral) + FSF IGA	Sheet (Prostate) + FSF IGA	8758 42.31 ± 10.38 κρυοβίαις 428 7.13 ± 2.07 κρυοβίαις	8758 46.37 ± 8 κρυοβίαις 428 7.19 ± 2.05 κρυοβίαις	-	-	4 κρυοβίαις	5 κρυοβίαις	25.37	21.21
Schoolcraft et al., 2008	179	105	Freeze (Cerebral) + CaFSI (Cerebral)	Freeze (Cerebral)	58.3 ± 9.9 κρυοβίαις	52.5 ± 13 κρυοβίαις	12 ± 6	13 ± 5.3	9	4.7	-	-
Lainas et al., 2008	100	90	Freeze (Cerebral)	Sheet (Prostate)	4375 κρυοβίαις	4470 κρυοβίαις	-	-	39	22	16.1	7.8

Μελέτη	Αριθμός ασθενών		Προεγχείση		Συνολικά ποσότητα γενεοεργασίας		Αποκτήσιμα σπέρματα (n)		Απορα κλάση (%)		Κλινική κέρση (%)	
	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β	CaFSI-α	CaFSI-β
Tazegul et al., 2008	45	44	Freeze (Cerebral) + CaFSI (Cerebral)	Freeze (Cerebral)	Freeze 3467 ± 74.4 κρυοβίαις 128 87 ± 25 κρυοβίαις	Freeze 3071.6 ± 1207.1 κρυοβίαις 128 158 ± 21 ± 65.65 κρυοβίαις	6.61 ± 1.9	5.47 ± 1.45	9	6.6	22.7	24.4
Tehraninejad et al., 2009	35	35	Freeze (Cerebral)	Freeze (Cerebral)	41.97 ± 17.62 κρυοβίαις	41.96 ± 14.21 κρυοβίαις	4.66 ± 2.11	5.31 ± 3.8	2.85	0	25.7	25.7
Demiröl A, Gurgun T, 2009	45	45	Freeze (Cerebral)	Freeze (Cerebral)	4200 ± 770 κρυοβίαις	3675 ± 740 κρυοβίαις	-	-	11.1	6.7	15	28.6
Davar et al., 2010	45	40	Freeze (Cerebral) + Lamin	Freeze (Cerebral) + Lamin	42.1 ± 7.5 κρυοβίαις	42.1 ± 7.1 κρυοβίαις	3.8 ± 2.7	4.4 ± 2.7	22.2	12.2	4.4	12.2
Karimzadeh et al., 2011	79	80	Αποβλήσιμα CC plus Freeze CaFSI (Cerebral)	Αποβλήσιμα Microfilm (Prostate)	1791.6 ± 774.3 κρυοβίαις	3161.2 ± 886.05 κρυοβίαις	6.94 ± 5.4	4.3 ± 3.3	22.7	22.5	24.1	16.2
DiLuigi et al., 2011	26	28	Επιβλεπόμενα Freeze (Cerebral)	Αποβλήσιμα Microfilm (Prostate)	5793 ± 1279 κρυοβίαις	5677 ± 1373 κρυοβίαις	5.2 ± 4	5.4 ± 4.7	23.1	32.1	34.6	28.6
Kim et al., 2011	40	40	Freeze (Cerebral)	Freeze (Cerebral)	2025 ± 423 κρυοβίαις	1375 ± 438.3 κρυοβίαις	4.9 ± 2	4.8 ± 1.9	0	0	37.5	35.5
Papan et al., 2012	108	102	Αποβλήσιμα Freeze (Cerebral)	Αποβλήσιμα Freeze (Prostate)	1027.66 ± 1388.3 κρυοβίαις	3426.53 ± 1108.7 κρυοβίαις	3.64 ± 1.1	3.81 ± 0.9	22.6	15.4	25.6	35.8

Αποτελέσματα

Συνολική ποσότητα χορηγούμενων γοναδοτροπινών

ΟΜΑΔΑ Α

- 3 μελέτες [Malmusi et al., (2005), Davar et al., (2010), Karimzadeh et al., (2011)] έδειξαν στατιστική υπεροχή του πρωτοκόλλου GnRH-ant,
- 1 μελέτη [Demiröl A, Gurgun T, (2009)] έδειξε στατιστικώς χαμηλότερη ποσότητα υπέρ του πρωτοκόλλου των GnRH-a,
- 6 μελέτες [Akman et al., (2001), Schmidt et al., (2005), De Placido et al., (2006), Schoolcraft et al., (2008), Lainas et al., (2008), DiLuigi et al., (2011)] δεν έδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά

Αποτελέσματα

Συνολική ποσότητα χορηγούμενων γοναδοτροπινών

ΟΜΑΔΑ Β

- 1 μελέτη [D' Amato et al., (2004)] έδειξε στατιστικώς χαμηλότερη ποσότητα υπέρ του πρωτοκόλλου των GnRH-a
- 2 μελέτες [Tazegul et al., (2008), Kim et al., (2011)] έδειξαν στατιστικώς χαμηλότερη ποσότητα υπέρ του πρωτοκόλλου των GnRH-ant
- 1 μελέτη [Tehraninejad et al., (2009)] δεν έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά

Αποτελέσματα

Συνολική ποσότητα χορηγούμενων γοναδοτροπινών

ΟΜΑΔΑ Γ

- Η εργασία των Prapas et al., (2012) έδειξε στατιστικώς χαμηλότερη συνολική ποσότητα χορηγούμενων γοναδοτροπινών υπέρ του πρωτοκόλλου των GnRH-ant
- Στη μελέτη των Cheung et al., (2005) αν και η συνολική ποσότητα των χορηγούμενων γοναδοτροπινών ήταν μικρότερη στην ομάδα των ανταγωνιστών, η διαφορά δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα.

Αποτελέσματα

Αριθμός ανακτημένων ωοκυττάρων

ΟΜΑΔΑ Α

- 3 μελέτες [Akman et al., (2001), Malmusi et al., (2005), Davar et al., (2010)] παρουσιάζουν στατιστικώς μεγαλύτερο αριθμό με τη χρήση του πρωτοκόλλου των GnRH αγωνιστών
- 1 μελέτη [Karimzadeh et al., (2011)] παρουσιάζει στατιστικώς μεγαλύτερο αριθμό με τη χρήση των ανταγωνιστών
- 3 μελέτες [Schmidt et al., (2005), Schoolcraft et al., (2008), DiLuigi et al., (2011)] δεν έδειξαν κάποια στατιστική υπεροχή του ενός πρωτοκόλλου έναντι του άλλου.

Αποτελέσματα

Αριθμός ανακτημένων ωοκυττάρων

ΟΜΑΔΑ Β

- 1 μελέτη [D' Amato et al., (2004)] παρουσίασε ότι η χρήση των ανταγωνιστών έχει ως αποτέλεσμα την ανάκτηση στατιστικώς μεγαλύτερου αριθμού ωοκυττάρων έναντι του πρωτοκόλλου των αγωνιστών.
- Οι άλλες τρεις μελέτες τις ομάδας αυτής δεν κατάφεραν σημαντική στατιστική διαφορά όσον αφορά τον αριθμό των ανακτημένων ωοκυττάρων.

Αποτελέσματα

Αριθμός ανακτημένων ωοκυττάρων

ΟΜΑΔΑ Γ

- Η μελέτη των Prapas et al., (2012) έδειξε πως με τη χρήση των GnRH αγωνιστών επιτυγχάνεται στατιστικώς μεγαλύτερος αριθμός, σε σχέση με τους GnRH ανταγωνιστές
- Η άλλη μελέτη που ανήκει στην ίδια κατηγορία, δεν έδειξε υπεροχή του ενός πρωτοκόλλου έναντι του άλλου.

Αποτελέσματα

Ποσοστό άκυρων κύκλων

ΟΜΑΔΑ Α

- 7 μελέτες [Akman et al., (2001), Malmusi et al., (2005), Schoolcraft et al., (2008), Lainas et al., (2008), Demirel A, Gurgan T, (2009), Davar et al., (2010), Karimzadeh et al., (2011)] έδειξαν μειωμένο ποσοστό άκυρων κύκλων με τη χρήση των αγωνιστών, χωρίς όμως αυτά τα αποτελέσματα να επιβεβαιώνονται στατιστικά
- Σε 3 μελέτες [Schmidt et al., (2005), De Placido et al., (2006), DiLuigi et al., (2011)] επιτυγχάνεται μικρότερο ποσοστό άκυρων κύκλων με τη χρήση του GnRH-ant.

Αποτελέσματα

Ποσοστό άκυρων κύκλων

ΟΜΑΔΑ Β

- 1 μελέτη [D' Amato et al., (2004)] εμφάνισε στατιστικώς μικρότερο ποσοστό άκυρων κύκλων στην ομάδα των ανταγωνιστών
- Σε 2 μελέτες [Tazegul et al., (2008), Tehraninejad et al., (2009)] μολονότι τα ποσοστά των κύκλων που ακυρώθηκαν με τους GnRH-a ήταν μικρότερα, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.
- Στη μελέτη των Kim et al., (2011) κανένας άκυρος κύκλος δεν εμφανίζεται στην ομάδα των αγωνιστών, όπως επίσης και στην ομάδα των ανταγωνιστών που έλαβαν αντισυλληπτική θεραπεία, ενώ στην ομάδα των ανταγωνιστών εμφανίστηκε ένας άκυρος κύκλος

Αποτελέσματα

Ποσοστό άκυρων κύκλων

ΟΜΑΔΑ Γ

- Και οι δύο μελέτες [Rraras et al.,(2012), Cheung et al., (2005)] έδειξαν υπεροχή στα ποσοστά των άκυρων κύκλων με τη χρήση των GnRH αγωνιστών. Τα ποσοστά δεν έφτασαν τη στατιστική σημαντικότητα.

Αποτελέσματα

Ποσοστό κλινικής κήσης

ΟΜΑΔΑ Α

- 4 μελέτες [Akman et al., (2001), Malmusi et al., (2005), Demirel A, Gurgan T, (2009), Davar et al., (2010)] είχαν μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής κήσης στις ομάδες των αγωνιστών έναντι των ανταγωνιστών
- 5 μελέτες [Schmidt et al., (2005), De Placido et al., (2006), Lainas et al., (2008), Karimzadeh et al., (2011), DiLuigi et al., (2011)] εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής κήσης στις ομάδες των GnRH-ant. Τα ποσοστά κλινικής κήσης δεν έφτασαν τη στατιστική σημαντικότητα σε καμία από τις παραπάνω μελέτες.
- Για την μελέτη του Schoolcraft et al., (2008) δεν έχουμε στοιχεία.

Αποτελέσματα

Ποσοστό κλινικής κήσης

ΟΜΑΔΑ Β

- 2 μελέτες [D' Amato et al., (2004), Kim et al., (2011)] έδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής κήσης με τη χρήση ανταγωνιστών
- 1 μελέτη [Tazegul et al., (2008)] έδειξε ότι το πρωτόκολλο αγωνιστών υπερισχύει
- 1 μελέτη [Tehranejad et al., (2009)] έδωσε ίδια ποσοστά
- Τα ποσοστά αυτά δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά.

Αποτελέσματα

Ποσοστό κλινικής κήσης

ΟΜΑΔΑ Γ

- Οι Prrapas et al. (2012) έδειξαν ότι η χρήση του πρωτοκόλλου των GnRH-a πετυχαίνει στατιστικώς μεγαλύτερο ποσοστό κλινικής κήσης
- Οι Cheung et al., (2005) έδειξαν ότι η ομάδα των ανταγωνιστών είχε μεγαλύτερο ποσοστό κλινικής κήσης αν και μη στατιστικώς σημαντικά.

FSH vs hMG

ΜΕΛΕΤΕΣ	GnRH-a (FSH)	GnRH-ant (FSH)	GnRH-a (hMG)	GnRH-ant (hMG)	Αριθμός ανακτημένων ωορρίων (GnRH-a)	Αριθμός ανακτημένων ωορρίων (GnRH-ant)	Καλώς πετυχημένος έμβρυος (GnRH-a)	Καλώς πετυχημένος έμβρυος (GnRH-ant)	Επιβίωση (%) (GnRH-a)	Επιβίωση (%) (GnRH-ant)
Molteni et al., 2005	+	+	-	-	3.5 ± 1.4	2.5 ± 1.2	15†	0.3 ± 0.6	25	21.4
Cheung et al., 2005	+	+	-	-	5.62 ± 4.17	5.89 ± 3.02	-	-	9.4	16.1
De Pasquale et al., 2006	+	+	-	-	-	-	-	-	21.21	25.37
López et al., 2008	+	+	-	-	-	-	0 (0-1)	0 (0-1)	7.8	16.1
Prrapas et al., 2012	+	+	-	-	3.01 ± 0.9	2.64 ± 1.1	2.7 ± 1.0	2.14 ± 0.6	35.0	25.6
Tehranejad et al., 2009	-	-	+	+	5.31 ± 3.8	4.06 ± 2.31	2.19 ± 2.08	1.91 ± 1.12	29.7	29.7
Demiröl A., Gurgun T., 2009	-	-	+	+	-	-	Παράσιτος	Λαγέτρο	28.6	15

Συμπεράσματα

Συνολική ποσότητα χορηγούμενων γοναδοτροπινών

Μικρότερη απαιτούμενη λήψη γοναδοτροπινών με τους GnRH-ant → η πιπυχή απαντήτρια ακολουθεί θεραπεία μικρότερης διάρκειας → το συνολικό κόστος της θεραπείας είναι μικρότερο και επιπλέον αποφεύγονται παρενέργειες (σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών).

Αριθμός ανακτημένων ωοκυττάρων

Η χρήση των πρωτοκόλλων GnRH-ant επιφέρει παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά των αριθμό των ανακτημένων ωοκυττάρων σε σύγκριση με αυτών των GnRH-a.

Συμπεράσματα

Ποσοστά άκυρων κύκλων

Η πλειοψηφία των πρωτοκόλλων των GnRH-a έχουν χαμηλότερα ποσοστά άκυρων κύκλων σε σχέση με τα πρωτόκολλα των GnRH-ant στις πτωχές απαντήσεις.

Ποσοστά κλινικής κύησης

Τόσο η χρήση GnRH-ant όσο και των GnRH-a στα διάφορα πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης των πτωχών απαντητριών δεν φαίνεται να οδηγούν σε στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

Συμπεράσματα

- Τα πρωτόκολλα GnRH ανταγωνιστών αποτελούν μια εναλλακτική θεραπεία όσον αφορά τη συνολική χορηγούμενη δόση γοναδοτροπίνης
- Η ετερογένεια των πτωχών απαντητριών & η έλλειψη ενός κοινού ορισμού της πτωχής απάντησης → εμφάνιση στατιστικών σφαλμάτων
- Η χρήση μεγαλύτερου αριθμού πτωχών απαντητριών στις προοπτικές - τυχαιοποιημένες μελέτες είναι το επόμενο βήμα

Ευχαριστώ !!