



FERTILITY VISION 2019

# STIMULAČNÍ PROTOKOLY – A CO DÁL?!

MUDr. Marcel Štelcl, Ph.D.

ReproGenesis Brno

1. mezinárodní kongres asistované reprodukce a genetiky  
3.-4. 5., Hradec Králové, Česká republika



# STARÁ DOBRÁ KLASIKA

---

- Agonistický protokol, antagonistický protokol, flair up protokol.
- Různé studie, různé závěry – ve smyslu toho, který je z nich je „lepší“ a univerzálnější.
- Rewiew (*Deekshya, Ann Transl Med., 2015*):
  - Agonistický protokol - větší zisk oocytů.
  - Antagonistický - bezpečnost.
  - Clomifen, Letrozol – cost benefit u low responders.
- Potřebujeme vždy více vajíček? Freeze all strategy? PGT?
- Je stimulace za účelem zisku 8 – 14 oocytů (i více) ukončená agonistou GnRH definitivním vyřešením všech problémů ovariální stimulace nebo se můžeme posunout ještě dále?



# STANOVENÍ STIMULAČNÍ DÁVKY FSH





# STANOVENÍ STIMULAČNÍ DÁVKY FSH

- Subjektivní odhad – dnešní standard.



- Dávkování na podkladě AMH a hmotnosti pacientky s vyloučením subjektivních vlivů. (Andersen, 2017)

Sérová koncentrace AMH [pmol/l]	Denní dávka * (neměnná v průběhu stimulace)
<15	12 µg
15 – 16	0,19 µg/kg
17	0,18 µg/kg
18	0,17 µg/kg
19 – 20	0,16 µg/kg
21 – 22	0,15 µg/kg
23 – 24	0,14 µg/kg
25 – 27	0,13 µg/kg
28 – 32	0,12 µg/kg
33 – 39	0,11 µg/kg
≥40	0,10 µg/kg



## CO NÁM NA SOUČASNÝCH STIMULAČNÍCH PROTOKOLECH VADÍ?

---

- Vysoká hladina progesteronu v den aplikace hCG.
- Vysoká hladina estradiolu.
- Negativní efekt estradiolu na děložní sliznici je evidentní – prokázaná vyšší úspěšnost přenosu vitrifikovaných embryí, freeze all strategy.
- Nemají však vysoké hladiny E2 vliv na kvalitu oocytů - embryí?
- Nelze uspořádat studii tak, abychom eliminovali vliv vysokých hladin E2 na oocyty. Současné studie se shodují na tom, že COS nemá negativní vliv na kvalitu oocytů a embryí u lidí. Ale jak jsme se o tom přesvědčili, když všechny oocyty jsou ovlivněny E2?
- Pacienti s dobrou prognózou obvykle mají dostatek kvalitních oocytů a dobrou kvalitu embryí. Nemůže být však ještě lépe?



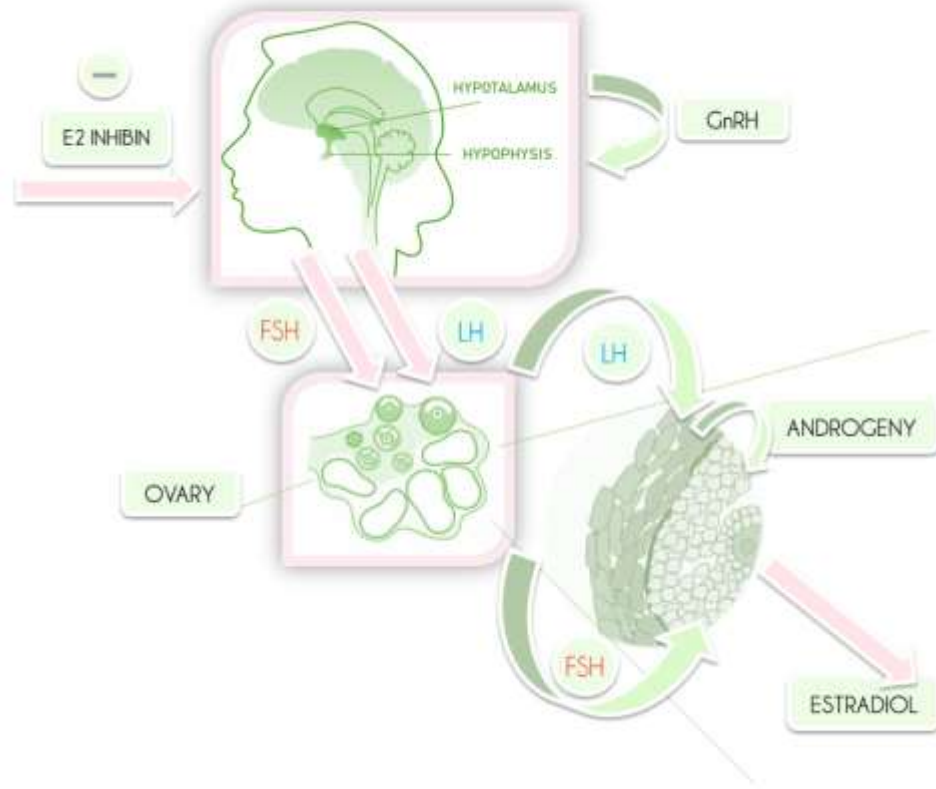
## JAK ELIMINOVAT SUPRAFYZIOLOGICKOU PRODUKCI E2?

---

- Podáním inhibitoru aromatázy (letrozolu) v průběhu FSH stimulace. Efekt není dostačující. Hladiny E2 často překračují hodnoty běžné v přirozeném menstruačním cyklu.
  
- NATOS.



# DVĚ BUŇKY, DVA HORMONY





# NATURAL OVARIAN STIMULATION (NATOS)

---

- Renato Fanchin, Hospital Foch, Suresnes.
- Stimulace FSH je doplněna podáváním antagonisty GnRH (vysoká dávka – 1.5 mg denně) hned od začátku stimulace.
- Podání agonisty vede ke snížení LH aktivity – blokování androgenní produkce v buňkách théky a tím vzniká nedostatek „substrátu“ pro produkci estradiolu v granulózových buňkách. Teorie dvou hormonů a dvou buněk.
- Hladiny estradiolu nepřekračují při takové stimulaci fyziologické úrovně běžné při přirozeném cyklu.
- Při overstimulaci zůstává možnost triggeringu agonistou GnRH a vyhnutí se OHSS.
- Nutnost ověření v řádné kontrolované klinické studii, vysoká cena (6x vyšší dávka antagonisty, aplikace po celou dobu stimulace).





# JDE TO I JINAK?

- Monoovulatoční druh x Polyovulatoční druh.
- Je FSH stimulací indukovaná polyovulace u monoovulatočního druhu správně? Nebo jen umožníme dorůst folikulům, které by „právem“ byly odsouzeny k atrezii?

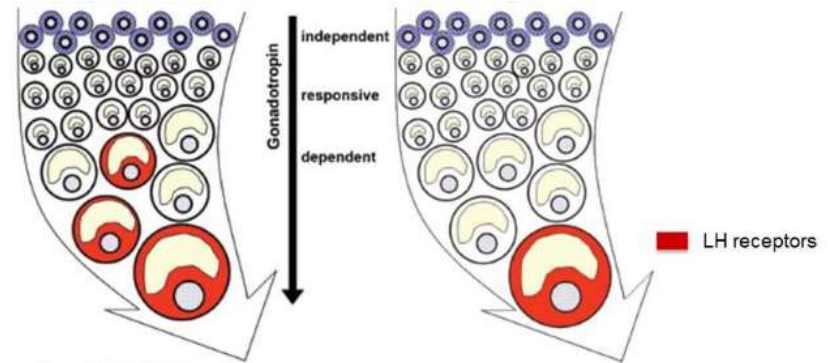
©Jana Myslivečková, archiv zoo





## JDE TO I JINAK?

- Robert Gilchrist, Robinson Institute, University of Adelaide, Austrálie.
- Oocyty produkované faktory **GDF9** a **BMP15** synergicky regulují vývoj folikulu.
- Rozdíl mezi mono- a polyovulatorním druhem spočívá v rozdílném poměru **GDF9/BMP15**. Čím vyšší tento poměr je, tím více je daný druh polyovulatorní.
- Odchytky v expresi (produkci) těchto faktorů jsou pozorovány u pacientek s POF nebo PCOS (pacientek s OHSS).
- Pokud by se nám podařilo potlačit sekreci **BMP15**, mohlo by více folikulů přirozeně dosáhnout stadia, kdy jsou přítomny LH receptory – více folikulů „uvidí“ LH peak.



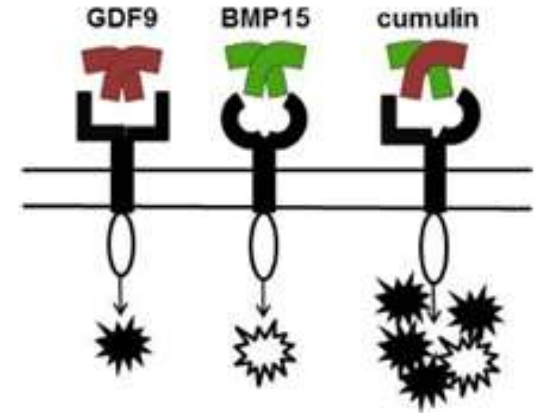
Reduced levels of BMP15:

Gilchrist RB, UIT 2016



## JDE TO I JINAK?

- Je možné terapeuticky modulovat působení **GDF9/BMP15**?
- Částečná imunizace proti BMP15 – již s úspěchem vyzkoušená ve veterinární medicíně u ovcí.<sup>1,2,3</sup>
- Přidání rekombinantního cumulinu (heterodimer GDF9-BMP15) do folikulární kultury. Zvýšení úspěšnosti *in vitro* maturace z malých antrálních folikulů (IVM).<sup>4</sup>
- Vytvoření nového léku – nízkomolekulární antagonista BMP15 pro p.o. podání<sup>5</sup>



Gilchrist RB, UIT 2016

<sup>1</sup> McNatty et al (2007), <sup>2</sup> Juengel et al (2013), <sup>3</sup> Juengel et al (2009), <sup>4</sup> Sigimura et al 2018, <sup>5</sup> McNatty et al (2014)



**DĚKUJI ZA  
POZORNOST**