

# **Elonva – Coriffolitropin-a**

## **Stimulacija ovulacije preparatom s produženim djelovanjem**

**Velimir Šimunić**

Optimalna stimulacija ovulacije preduvjet je uspješnog liječenja izvantjelesnom oplodnjom- IVF-om (in vitro fertilizacija). Cilj svake stimulacije ovulacije (SO) je potaknuti sinkrono sazrijevanje desetak folikula, temeljnih funkcionalnih jedinica u jajniku, koji sadrže zdravu jajnu stanicu. Stimulacija ovulacije planira se **personalno**, uzimajući u obzir niz parametara:

- **dob žene**
- **osobine menstruacijskog ciklusa**
- **debljina, odnosno ITM/BMI** (body mass index)
- **biljezi rezerve jajnika**
  - o AFC (antral follicular count)
  - o AMH (antimüllerov hormon)
- **prijašnji postupci IVF-a**
  - o broj jajnih stanica (oocita) i embrija
  - o event. sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)
  - o ovarian sensitivity index
- **vrste postupka koji se planira**
  - o standardni IVF/ICSI
  - o očuvanje osobne plodnosti
  - o donacija oocita
- **ostalo** (pušenje, lijekovi, endometrioza, operacije)
- **tehnološke mogućnosti** IVF centra.

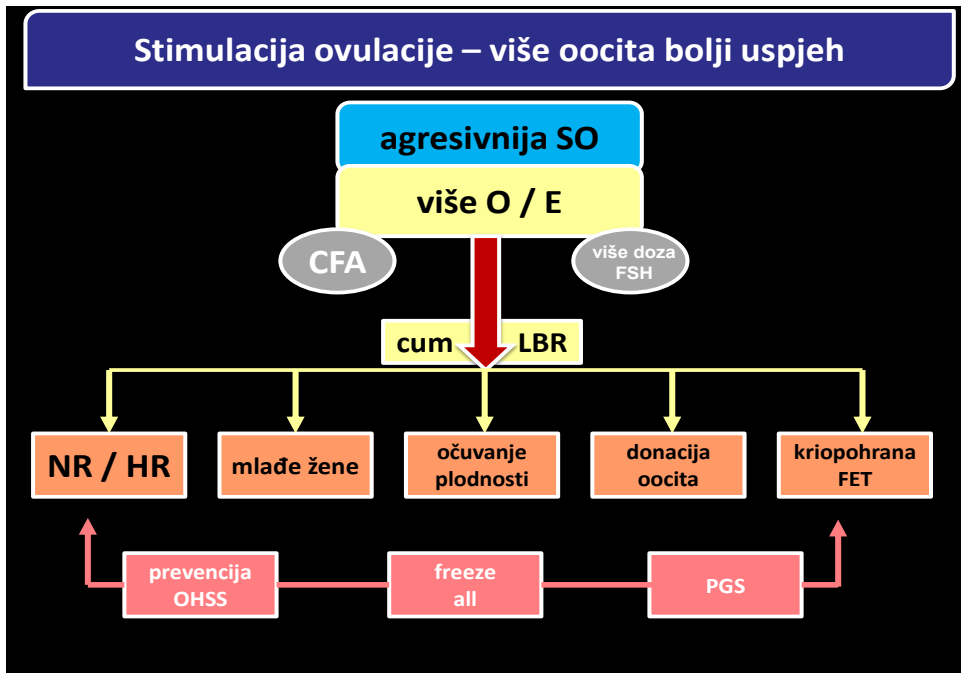
Lijekovi koji se koriste za SO jesu: r i u hp FSH (rekombinirani i urinarni high purified folikulostimulirajući hormon), coriffolitropin (CFA- Elonva), Pergoveris i drugi.

U SO uvijek treba koristiti takve protokole kojima se postiže optimalan cilj, uz minimalan rizik OHSS-a. Nikada želja za brzim uspjehom ne smije nadvladati razumnu umjerenost. Odgovorom jajnika na SO, pacijentice možemo kategorizirati na (engl. nazivi):

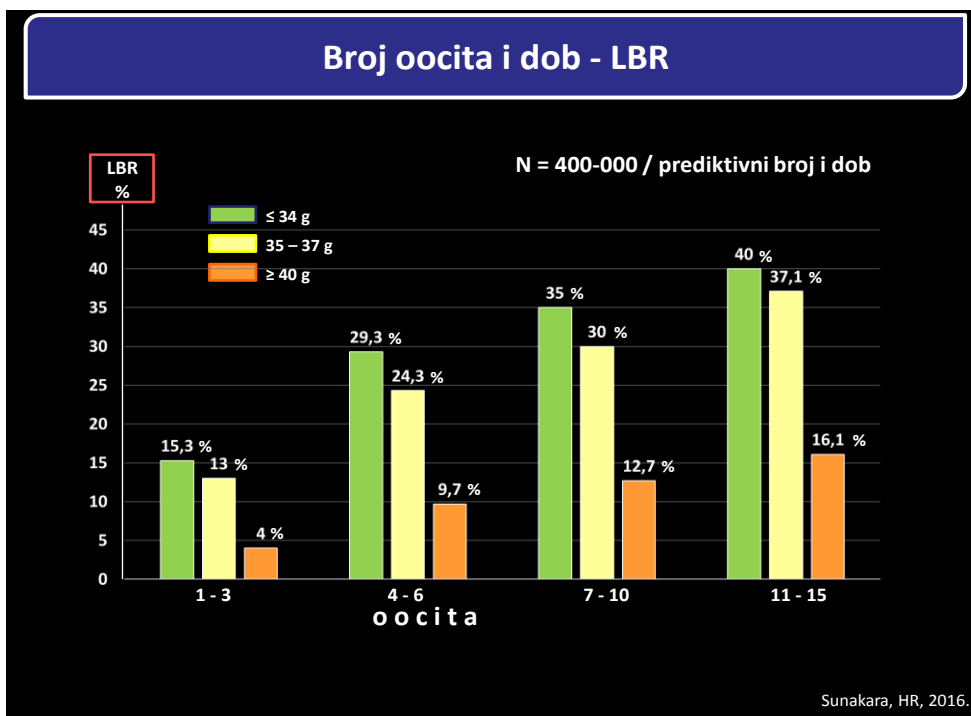
- **highresponders (HR)** >15 oocita
- **normoresponders (NR)**
  - o optimal 10-15 oocita
  - o suboptimal 4-9 oocita
- **hyporesponders (HyR)** > 3 oocite  
(više doze i duže FSH)
- **poorresponders (POR)** ≤3 oocite.

Glavni problemi u SO jesu pacijentice prenaplašenog odgovora (HR) i one slabog odgovora na stimulaciju ovulacije (POR).

Danas se najbolji rezultati postižu s većim brojem oocita i embrija, jer takav postupak omogućuje svježi embrio transfer (ET) i zamrzavanje, te FET (freeze embryo transfer). Tako se postiže visoki zbrojni (kumulativni) uspjeh u pogledu živorođene IVF djece- C LBR (cumulative live birth rate). To potvrđuju najnovija istraživanja (slike 1 i 3).

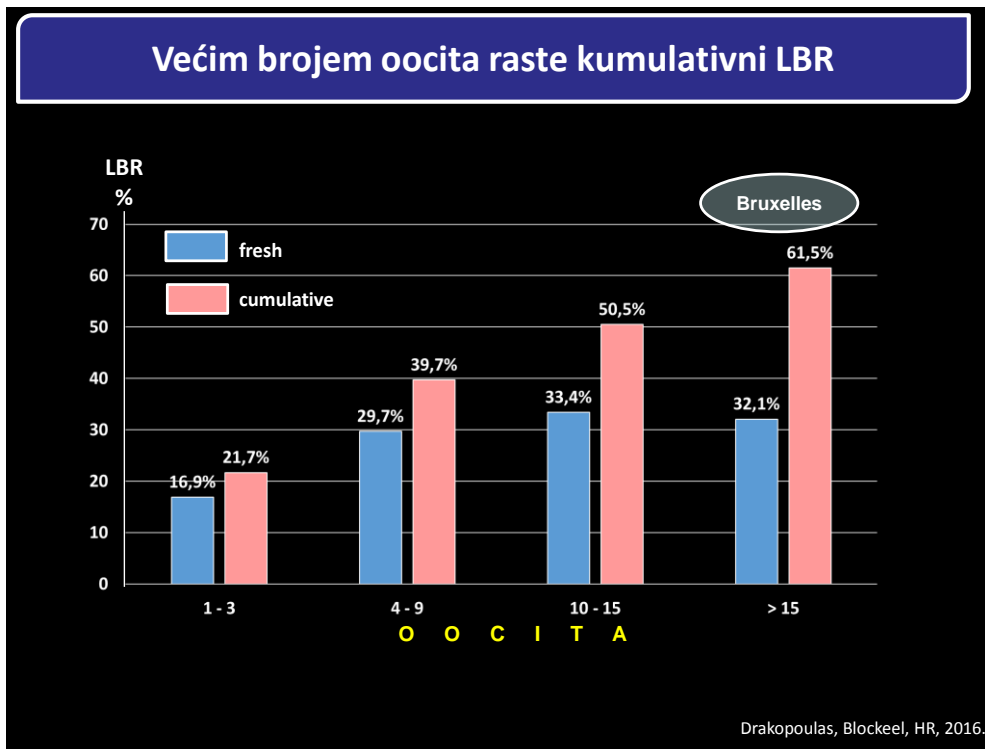


Slika 1

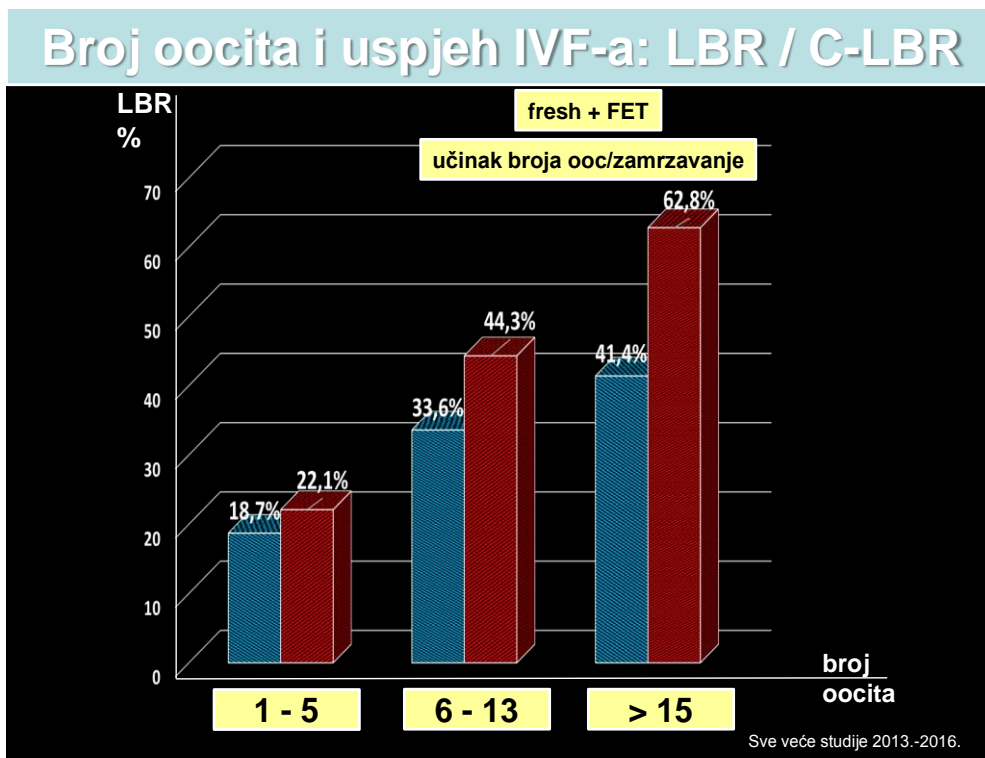


Slika 2

Svaka dodatna (ekstra)ocita može povisiti LBR za 5 do 8% (slike 3 i 4.)



Slika 3



Slika 4

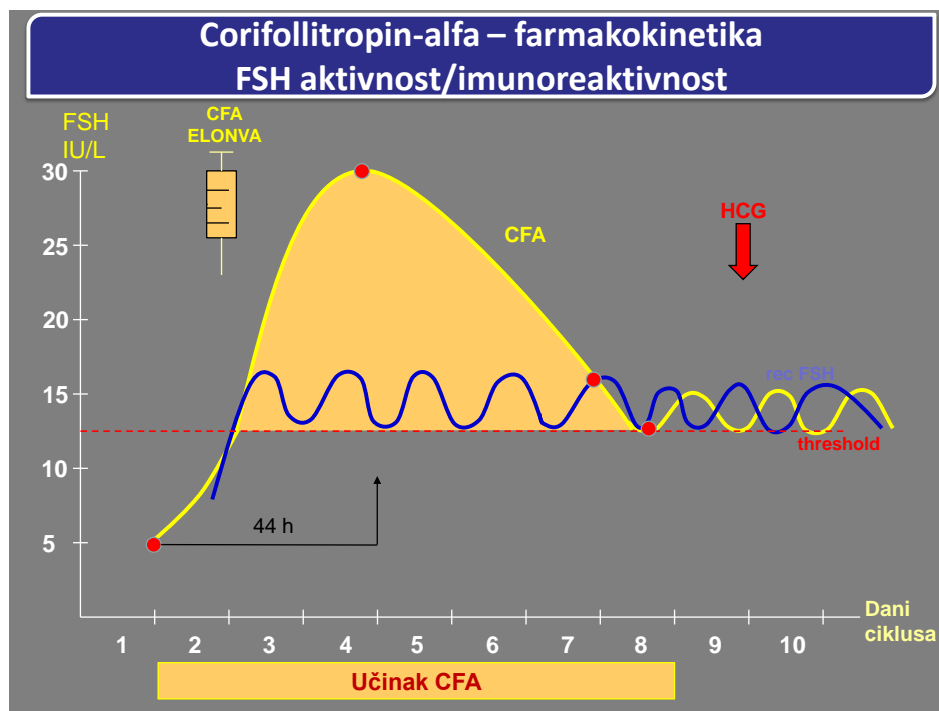
Za postizanje maksimalnog uspjeha IVF-om valja poštivati sve nove spoznaje i alate kako bi se izbjegao rizik OHSS-a. To jesu slijedeće preventivne mjere:

- **utvrđivanje rizika**
  - mlađa dob, policistični jajnici (PCOS), nizak BMI
  - AMH>25 mol/L i AFC>25
  - >20 folikula 11 i više mm u promjeru
  - Visoka razina estradiola ( $\geq 4000$  pg/ml)
  - >15 oocita
  - Ranije OHSS
- **sekundarna prevencija**
  - antagonisti u SO
  - redukcija HCG bolusa (trigger)
  - antagonist GnRH trigger (okidač za ovulaciju)
  - metformin uz SO (za PCOS)
  - Cabergolin – primjena nakon aspiracije oocita (ili triggera)
  - freeze all strategija (zamrzavanje svih zametaka i odustajanje od svježeg ET)
  - single embryo transfer (SET)

Najčešći oblik stimulacije ovulacije je svakodnevna primjena odabranih hormona i doze, uz inhibiciju endogenih hormona analogima GnRH (gonadotropin oslobađajući hormon). Nedavno smo utvrdili da 25% pacijentica bilježi pogreške kada si same apliciraju injekcije. Zbog toga ih je trećina u strahu i stresu, posebno ako su dislocirane i bez medicinske pomoći. Tada smo zaključili da za dio pacijentica nešto moramo promijeniti.

### **Elonva – Corifolitropin-alfa (CFA)**

Elonva – Corifolitropin-alfa (CFA) je rekombinantni hormon FSH koji je glavni poticaj za folikulogenezu. Ima produljeno djelovanje od 7 dana tako da nakon primjene, tjedan dana nije potrebna dodatna stimulacija ovulacije. Elonva je depo-preparat koji nakon potkožne primjene 2. ili 3. dan menstruacijskog ciklusa postiže vršnu koncentraciju u krvi za 44 sata. FSH aktivnost je viša od one koju postiže svakodnevnim primanjem rFSH.



Slika 5

Elonva brzo postiže djelotvornu koncentraciju (prag-treshold) koja je potrebna za povlašteni rast većeg broja folikula. Naravno broj tako regrutiranih folikula ovisi o njihovoj osjetljivosti na FSH, odnosno o pričuvi u jajniku (biljeg je AMH).

Odgovor jajnika na SO ovisan je o:

- broju malih folikula
- senzitivitetu receptora za FSH (u granulazi)
- kontroli lokalnih uvjeta
  - o oocita i njeni signali kvalitete
  - o TGF  $\beta$  superfamilija (hormoni i citokini) koja kontrolira zrijeenje i receptivnost
- dozi i razini (u krvi) FSH-a
- suradnji sa LH i teka stanicama.

Valja istaknuti da samo zdrava i kompetentna oocita može rukovoditi optimalnim sazrijevanjem folikula.

**Elonva** je u uporabi u dvije doze 100 i 150  $\mu\text{g}$  (mcg) a odabire se prema tjelesnoj težini i dobi pacijentice:

Pacijentica	Tjelesna težina	Doza CFA	Ekvivalent u r FSH
$\leq 36$ g	$\leq 60$ kg	100 mcg	100-150 IU/dnevno
Sve dobi	$> 60$ kg	150 mcg	200-250 IU/dnevno
• Žene starije od 36, a mršavije $\rightarrow$ moguća je doza 150 mcg			

Elonva se ne preporučuje u pacijentica sa: AFC  $> 20$ , AMH  $> 25$  pmol/L, PCOS i ranije OHSS-om. Danas, kada postoje postupci kojima se vrlo pouzdano može

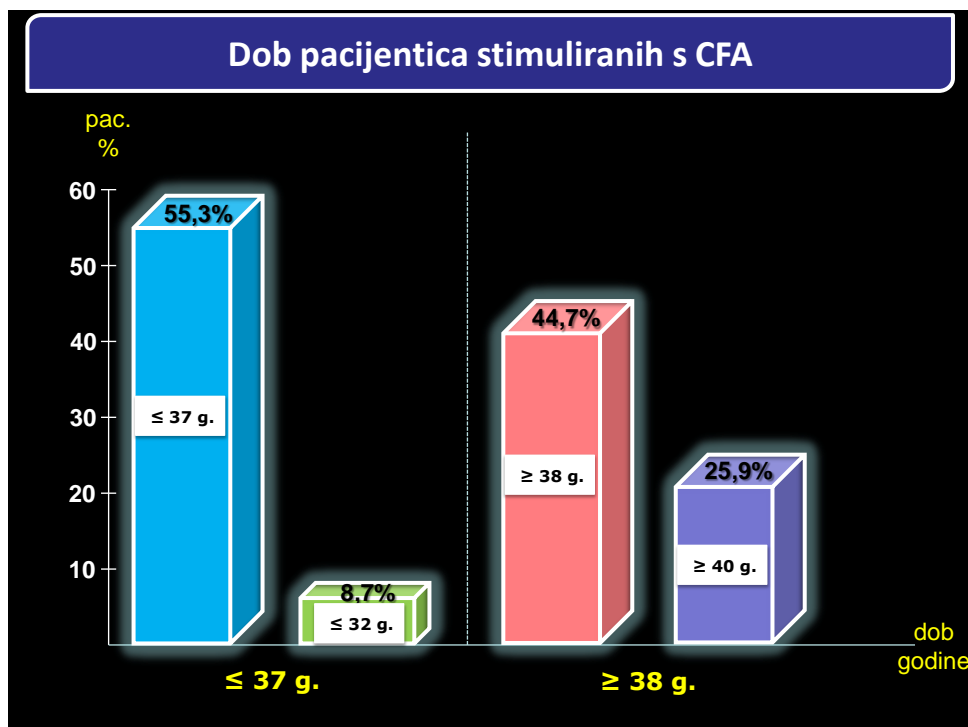
izbjeći hiperstimulacija jajnika (ali ne uvijek), kriteriji za isključivanje pacijentica mogu biti i blaži.

### Naša iskustva s Elonvom

U Poliklinici IVF Elonva- CFA koristimo gotovo 2 godine. Prošle godine u 35%, a ove u 65% pacijentica. Razlozi za takvu učestalost su jednostavnost, uspješnost i zadovoljstvo pacijentica. U prilog tome govori i ova retrogradna studija u kojoj smo usporedili Elonvu (208 ciklusa) sa svakodnevnom primjenom FSH (157 ciklusa). Uspoređeni su: broj oocita, zametaka, CPR (clinical pregnancy rate), nuspojave, zadovoljstvo pacijentica i ukupni trošak za SO.

Pacijentice obje istraživane skupine imale su podjednake demografske osobine.

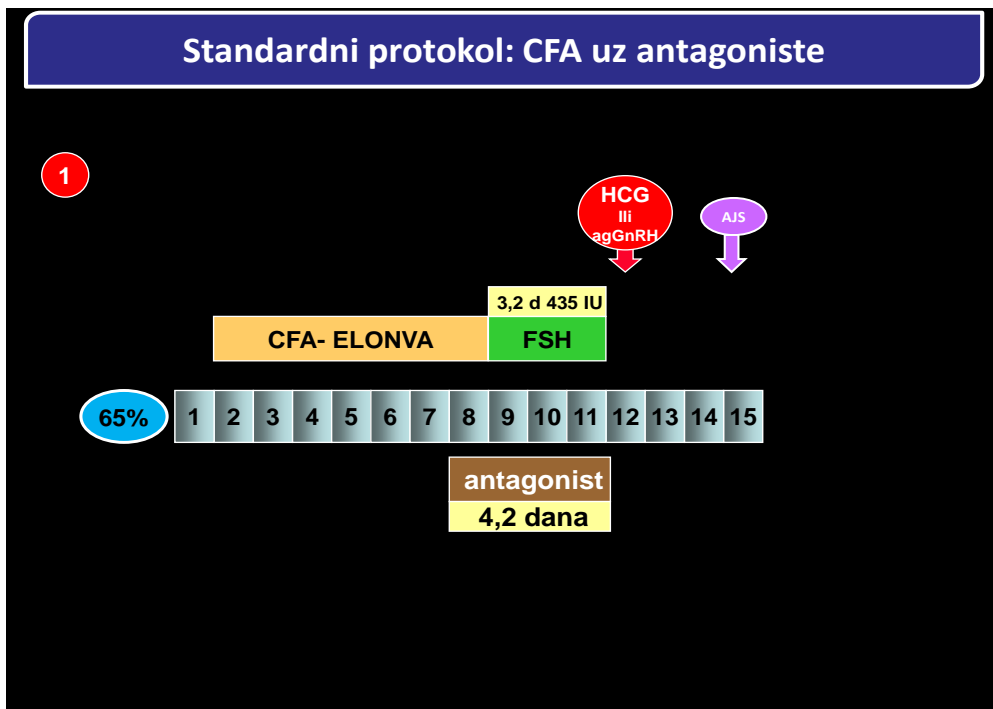
Pacijentice su bile prosječne dobi 37 godina (raspon 26-45 godina), a 44% je imalo 38 i više godina. Prosječno trajanje neplodnosti bilo je više od 5 godina, a ranije su imale više od 3 IVF postupka.



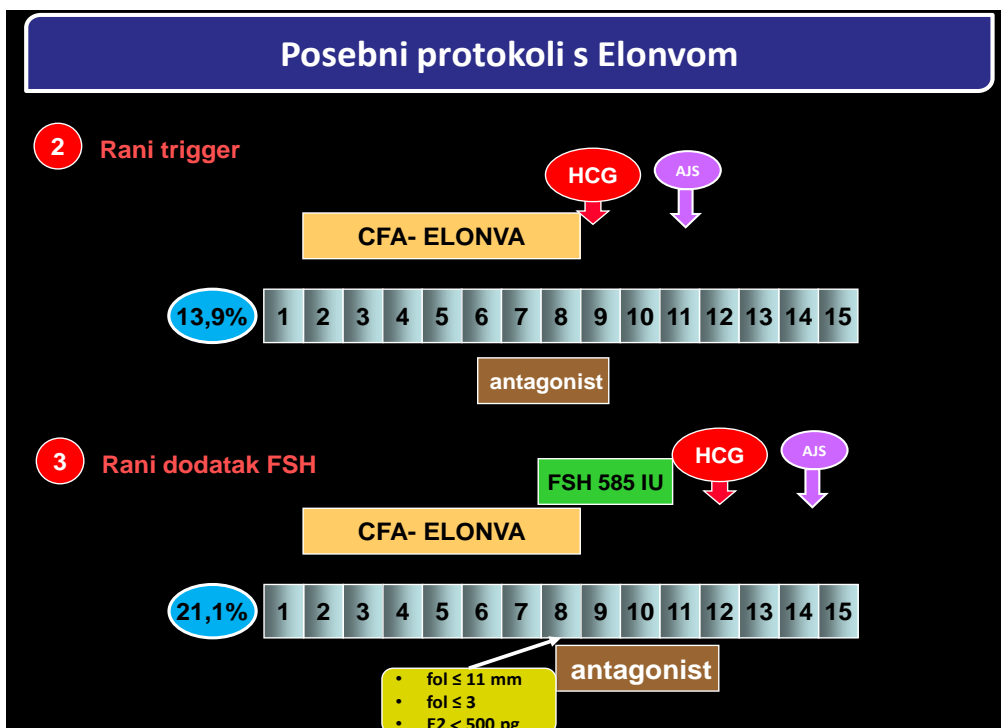
Slika 6

Dob i niže vrijednosti biljega ovarijske rezerve (AFC 10,2/AMH 9,6 pmol/L) kategorizira ih u skupinu „težih“ pacijentica sa predikcijom umanjenog uspjeha.

Doza Elonve u svih je bila 150 µg, a dnevna doza FSH između 225-300 IU (ovisno o osobinama pacijentica). Velika većina pacijentica primila je CFA 2.dan ciklusa, a inzistirali smo da injekciju aplicira stručna osoba. Protokole SO sa Coriffolitropin-a prikazujemo slikovno:



Slika 7



Slika 8

Od 208 pacijentica sa CFA-om 86% ih je dodatno dobivalo FSH kroz 3 do 4 dana (435-585 IU).

Sve liječene imale su SO uz **antagoniste GnRH**. Timing ovulacije (monitoriranje) obavljali smo od 6. dana ciklusa – UZV folikulometrija, sono AVC,

analiza endometrija, određivanje estradiola i progesterona. Ovulacijski okidač (maturacijski trigger) davali smo uz uobičajene kriterije (zrelost folikula, endometrija) u obliku HCG-a ili agGnRH-a (kod rizika za OHSS). Odustajanje od cjelokupnog postupka bilo je rijetko (8,6% vs. 13,4%), a razlozi su bili slab odgovor na SO, bolest, polip endometrija, rizik hiperstimulacije, nemogućnost oplodnje i dr.

Postupke koji su dovršeni (uz ET) prikazujemo u dvije tablice

Elonva: IVF/ICSI postupak		
Osobine	Elonva n=190	FSH n=136
Dana SO	9,6	9,4
Dodatno dana SO	3,5	-
Dodatna doza FSH	435 IU	uk. 2460 IU
Oocita br/raspon	7,2 (1-15)	5,9 (1-12)
Embrija	4,5	3,2
Good Q embrija	2,4 (53,3%)	1,7 (53,1%)
Kriopohrana pac/%	48 (25,3%)	22 (16,2%)
E u ET	1,9	1,6
<b>Oplodnja ICSI → 223 (68,4%)</b>		

Slika 9

Elonva: rezultati liječenja		
OSOBINE	ELONVA n=190	FSH n=136
Pacijentica s ET	190	136
CPR/cycle start	64 (31,4%)	40 (26,5%)
CPR/ET	33,7%	29,4%
CPR / ET		
≤ 37 g.	43 (40,9%)	30 (34,9%)
≥ 38 g.	21 (24,8%)	10 (20%)
≤ 32 g.	11 (61,1%)	7 (41,2%)
Blizanci	11 (17,5%)	5 (12,5%)
SAB	8 (12,7%)	7 (17,5%)
OHSS (M/S)	7 (3,7%)	6 (4,4%)
LBR	≈ 27%	
cum LBR	≈ 36,3%	

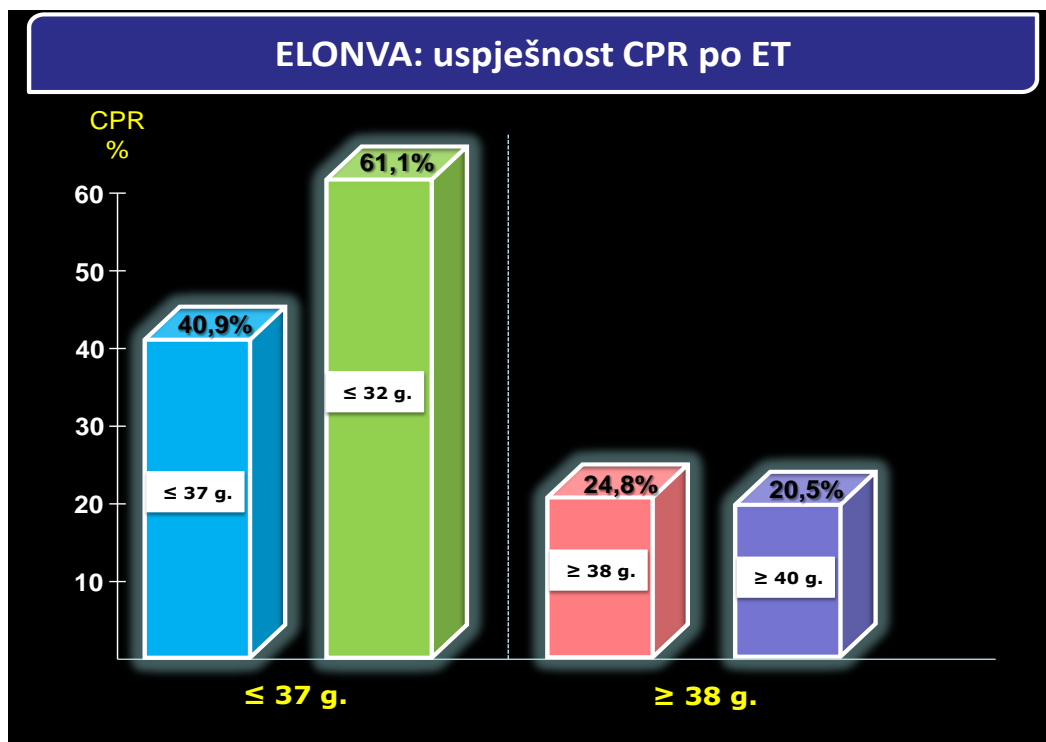
Poliklinika IVF

Slika 10



Uz SO Elonvom imali smo više (+1,3) jajnih stanica (7,2 vs. 5,9), embrija i zamrzavanja (25,3% vs. 16,2%). Stopa kliničkih trudnoća (CPR) ukupno je bila zadovoljavajuće visoka – 33,7% vs. 29,4%, a Elonvom u mladih žena čak 61,1%.

Učestalost spontanih pobačaja (SAB), blizanaca i hiperstimulacija (OHSS) bila je podjednaka i očekivana. Samo 2 pacijentice su hospitalizirane zbog težeg OHSS-a (0,5%)

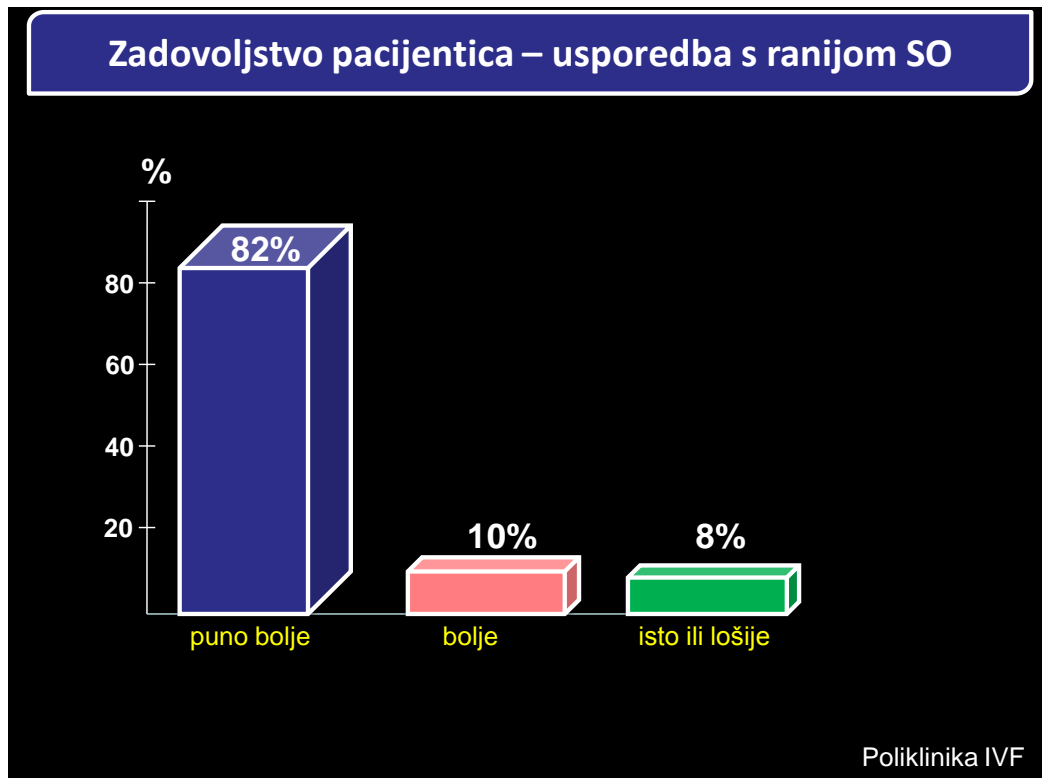


Slika 11

Smatramo da je posebno vrijedno istaknuti kvalitetu postupka u teških i starijih pacijentica, gdje je CPR u žena  $\geq 40$  g više od 20%.

Više od 92% pacijentica bilo je vrlo zadovoljno terapijom s Elonvom, zadovoljnije nego ranijim protokolima SO.

Protokoli s Elonvom su za  $\approx 2000$  kn jeftiniji od protokola svakodnevne primjene rFSH u ovoj studiji.



Slika 12