



Dr. Howles je v súčasnosti viceprezidentom Oddelenia medicínskych záležitostí týkajúcich sa fertility v Európe, založenom v ústredí spoločnosti Merck Serono v Ženeve. Predtým strávil 2,5 roka na Ďalekom Východe v Singapure, kde sa podieľal na klinickom zavedení rekombinantných gonadotropínov. V spoločnosti Serono sa podieľal na vývoji a klinickom zavedení prvého vysoko purifikovaného gonadotropínu odvodeného z moču, a potom rekombinantného h-FSH, h-LH, hCG a antagonistu GnRH, cetrorelixu. Pred pripojením sa k spoločnosti Serono v roku 1987 zastával funkciu hlavného endokrinológa a vedúceho odborníka na Bourn Hall Clinic v Cambridge, kde spolupracoval s profesorom R. G. Edwardsom a pánom Patrickom Steptoeom. Výskum Dr. Howlesa sa zameriava na folikulárny vývin riadený gonadotropínmi a najnovšie na identifikáciu charakteristiky pacientky ako prognostického faktora ovariálnej odpovede po FSH stimulácii. Publikoval viac ako 55 recenzíí a článkov v oblasti reprodukčnej endokrinológie a je spoluautorom dvoch učebníkov o reprodukčnej medicíne. Je dlhodobým členom Európskej spoločnosti pre humánnu reprodukciu a embryológiu (ESHRE) a členom Americkej spoločnosti pre reprodukčnú medicínu (ASRM).

Dr. Howles is currently Vice President of Medical Affairs Fertility, Europe, based in the Merck Serono headquarters, Geneva. Before this he spent 2.5 years in the Far East based in Singapore, where he was involved in the clinical introduction of recombinant gonadotrophins. Whilst working with Serono, he was involved in the development and clinical introduction of the first highly purified urinary derived gonadotrophin and, subsequently, recombinant h-FSH, h-LH, hCG and the GnRH antagonist, cetrorelix. Before joining Serono in 1987, he had held the post of Senior Endocrinologist and Chief Scientist at Bourn Hall Clinic, Cambridge, where he worked with Professor R G Edwards and Mr. Patrick Steptoe. Dr. Howles' research interests include the gonadotrophin control of follicular development and more recently identification of patient characteristics as prognostic factors of ovarian response following FSH stimulation. He has published over 55 reviews and papers on reproductive endocrinology, co-edited two major textbooks on reproductive medicine. He is a long-term member of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM).

## Colin M Howles, M.D., Ph.D., FRCR, CBiol MSB

### Colin M Howles

### Pokrok v stimulácii gonadotropíni v asistovanej reprodukcii Advances in gonadotrophin stimulation regimens for ART

V spontánnom menštruačnom cykle obvykle dozreje len jeden zo skupiny 10-20 folikulov a v čase ovulácie sa z neho uvoľní zrelý oocyt. Cieľom stimulácie v IVF protokoloch je prekonáť výber dominantného folikulu a umožniť rast viacerým folikulom. Nadmerný počet získaných oocytov v kombinácii s prebiehajúcou tehotnosťou môže vystaviť ženu riziku vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS). Na druhej strane vedieť predpokladať nedostatočnú ovariálnu odpoveď by umožnilo lekárom proaktívne zvládnuť dve veci: liečebný cyklus aj očakávania pacientok. Uvedená situácia sa oveľa častejšie vyskytuje u žien v pokročilom maternálnom veku, kedy je znížený nielen počet, ale aj kvalita oocytov. V súčasnosti je úspešná liečba týchto pacientok najväčšou výzvou v programoch IVF.

Je však komplikované predpokladať odpoveď pacientky na liečbu, zvoliť správnu dávkhu rekombinantrného humánneho r-hFSH a získať "akceptovateľný" počet oocytov (5-14) na IVF. Za účelom predikcie ovariálnej odpovede pacientky na farmaká a individualizácie štartovacej dávky exogénneho FSH sa sledovali rôzne klinické, endokrinné, ultrazvukové a v poslednom čase aj genetické parametre. V predikčných modeloch sa hodnotilo niekoľko premenných so striedavým úspechom. Identifikovali a vyvinuli sme algoritmus, ktorý používa ľahko dostupné údaje o pacientke: bazálnu hladinu FSH v sére vo včasnej folikulárnej fáze, body mass index (BMI), vek a bazálny počet antrálnych folikulov (AFC). Použitie tohto algoritmu v pilotnej štúdii nás povzbudilo v ďalšej práci na vývoji tohto modelu pre rutinné klinické využitie. V súčasnosti sa skúmajú ďalšie markery ovariálnej rezervy, ako je AMH. V budúcnosti nám aj genetické biomarkery poskytnú cenné údaje, ktoré sú potrebné na individualizáciu liečby.

U žien v pokročilom maternálnom veku je jednoznačne znížený nielen počet, ale aj kvalita oocytov. V tejto prednáške zhrňmiem dostupné dôkazy použitia rôznych doplnujúcich prípravkov na zvýšenie počtu rekrutovaných folikulov a zlepšenie integrity cytoplazmy v uvedenej skupine žien. Súčasné štúdie napríklad naznačujú, že suplementácia androgénov môže byť jednou z oblastí výskumu ďalších kontrolovaných randomizovaných štúdií.

In a spontaneous menstrual cycle, only one follicle, out of a cohort of 10-20, usually completes maturation and ovulates to release a mature oocyte. The aim of FSH stimulation in ART protocols is to overcome the selection of a dominant follicle and to allow the growth of multiple follicles. An excessive number of retrieved oocytes combined with an ongoing pregnancy can put the patient at risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). At the other extreme, being able to predict a poor ovarian response would enable clinicians to manage both the treatment cycle and the patients' expectations proactively. This latter situation is much more common in women of advanced maternal age, where not only the number but also the quality of oocytes, is reduced. Today, successful treatment for these patients continues to be a major challenge in ART programs.

Being able to 'predict' a patient's response to treatment and hence select the correct dose of recombinant human r-hFSH to retrieve an 'acceptable' number of oocytes (5-14) for ART, is, however, complex. To predict each patient's ovarian response to pharmaceutical agents and to individualize the starting dose of exogenous FSH, various clinical, endocrine, ovarian ultrasonographic and more recently genetic characteristics have been explored. Several putative patient variables have been assessed together in prediction models with varied success. We have identified and developed an algorithm that uses readily available patient-specific: baseline serum FSH in the early follicular phase, body mass index (BMI), age, and antral follicle count (AFC) assessed at baseline. The use of this algorithm in a pilot study has encouraged us to further work on the development of this model for routine clinical use. Currently, other markers of ovarian reserve, such as AMH, are being explored, but in the future genetic biomarkers will also provide valuable aids to treatment individualization.

In women of advanced maternal age, there is a clear reduction in the number of oocytes but also in their quality. In this lecture I will also review the available evidence for the use of various supplementary agents as a means of augmenting follicular recruitment and cytoplasmic integrity, so as to improve the prognosis for these women. For example, recent studies indicate that androgen supplementation may be one area to explore further controlled randomized studies.