



DR. MICHEL RIO

V roku 1970 ukončil štúdium na lekárskej fakulte Univerzity v Rennes. 1970 – 1978 pracoval v Univerzitnej nemocnici na pozícii „assistant“ a „chef de clinique“. 1979 – 1980 pracoval ako asistent v Hospital Tenon v tíme profesora Salat – Baroux, kde sa špecializoval na mikrochirurgické operácie v liečbe sterility. 1984 – 2001 pracoval ako vedúci lekár na Clinique Mutualiste „La Sagesse“ v Rennes, kde založil Centrum IVF. V r. 2001 založil Centrum IVF na Clinique Du Mail La Rochelle. V r. 2004 bol odborným poradcom pri zakladaní Centra IVF v GYN – FIV. 2006 založil Centrum IVF v Dakare – Senegal. Je autorom a spoluautorom odborných publikácií zameraných na liečbu sterility a aktívnym účastníkom medzinárodných konferencií.

He has been graduated on Medical School of University in Rennes in 1970. 1970 – 1978: he has been worked in University Hospital on the post of „assistant“ and „chef de clinique“. 1979 – 1980: he has been worked as an assistant in Hospital Tenon in the team of Professor Salat – Baroux, where microsurgical operations in the treatment of sterility were his specialty. 1984 – 2001: he has been worked on Clinique Mutualiste „La Sagesse“ in Rennes, where he has found the IVF Centre. 2001: he has found the IVF Centre on Clinique Du Mail La Rochelle. 2004: he was an expert adviser at the foundation of the IVF Centre in GYN – FIV. 2006: he has found the IVF Centre in Dakar – Senegal. He is an author and co-author of scientific publications focused on the treatment of sterility and active participant of international conferences.

OD HMG PO REKOMBINANTNÉ GONADOTROPÍNY; AKÉ Miesto Má LH? / DU HMG AU GONADOTROPHINES RECOMBINANTES; QUELLE PLACE POUR LA LH?

História ovariálnej stimulácie sa začala používaním prvých gonadotropínov získaných z moču tehotných kobyl, ktoré boli veľmi rýchlo nahradené ľudskými gonadotropínnimi získanými z moču meno-pauzálnych žien /HMG, HCG/.

V polovici osemdesiatych rokov hlbšia znalosť fyziológie, hlavne úloha FSH a LH vo folikulogenéze, ktorú popísal Gougeon, umožnila zavedenie nových stimulačných schém. Súčasne sa s pokrokom biotechnológie zahájilo používanie nových hormonálnych preparátov – vysoko purifikované urofolitropíny /HMG HP/.

V roku 1997 bol uvedený na trh prvý rekombinantný gonadotropín /r-FSH/ - Gonal F, ktorý modifikoval stratégiu a filozofiu stimulačných protokolov a vyzdvihoval prínos samotného FSH v stimulácii ovulácie. Súčasne sa nastolila otázka významu LH prítomného v urofolitropínoch a absentujúceho v rekombinantných gonádotropínoch. Rôzne štúdie potvrdzovali úspešnosť minimálne rovnakú u oboch skupín, niektoré divergencie pretrvávali a nechávali nezodpovedané otázky:

Aký vplyv má aktivita LH pochádzajúca z HCG, ktorý je súčasťou gonadotropínov HMG HP:

- na kvalitu prostredia oocytu?
- na kvalitu embryí?
- na úspešnosť cyklu IVF?

Záver:

- gonádotropíny HMG majú pozitívny vplyv na dozrievanie oocytov a kvalitu endometria
- napriek nižšiemu počtu získaných oocytov možno konštatovať, že pomer embryí optimálnej kvality je vyšší v skupine gonádotropínov HMG
- implantation rate a pregnancy rate je vyšší v skupine gonádotropínov HMG
- na tieto závery nadväzuje zaradenie nového rekombinantného gonádotropínu, ktorý obsahuje r-FSH a r-LH do stimulačných protokolov

A history of ovarian stimulation has begun by the use of the first gonadotrophins obtained from the urine of pregnant mares, which were very rapidly replaced by human gonadotrophins obtained from the urine of menopausal women /HMG, HCG/.

More profound knowledge of physiology in the middle of the eighties, particularly the role of FSH and LH in the folliculogenesis, which was described by Gougeon, has enabled the introduction of a new stimulation schemes. Simultaneously with the progress of biotechnology has begun the use of a new hormonal preparations – highly purified urofollitrophins /HMG HP/.

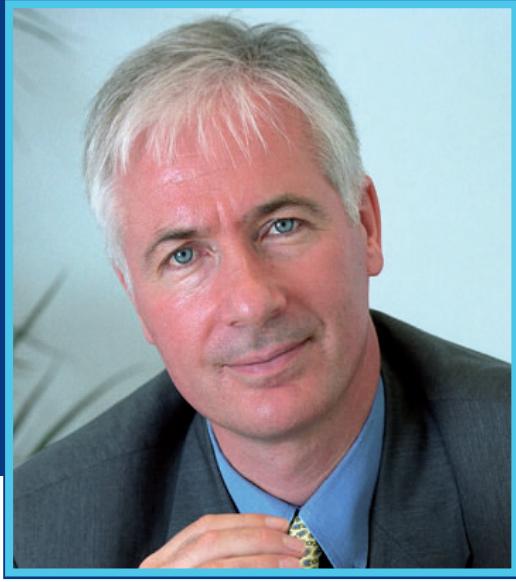
Marketing authorisation was granted in 1997 to the first recombinant gonadotrophin /r-FSH/ - Gonal F, which has modified the strategy and philosophy of stimulation protocols and has highlighted a benefit of FSH itself in the ovulation stimulation. Simultaneously has been raised an issue of importance of LH present in urofollitrophins and absent in recombinant gonadotrophins. Various studies confirmed at least equal successfulness in both groups, however some divergences have continued and following questions remained open:

What influence has LH activity coming from HCG, which is a part of gonadotrophins of HMG HP:

- on oocyte surroundings quality?
- on embryo quality?
- on successfulness of IVF cycle?

Conclusion:

- the HMG gonadotrophins have positive influence on oocyte maturation and endometrium quality
- in spite of lower count of obtained oocytes it may be stated that the rate of embryos of optimal quality is higher in the group of HMG gonadotrophins
- implantation rate and pregnancy rate are higher in the group of HMG gonadotrophins
- inclusion of the new recombinant gonadotrophin, which involves r-FSH and r-LH, in stimulation protocols, is related to these conclusions



DR. COLIN M HOWLES, PHD., FRCR.

Dr. Colin Howles je v súčasnosti vedúcim Oddelenia medicínskych záležitostí týkajúcich sa fertility v Európe, založenom v ústredí spoločnosti Merck Serono v Ženeve. Dr. Howles predtým pracoval v oblasti klinického vývoja a 2,5 roka strávil na Ďalekom Východe v Singapure. V tom čase precestoval túto oblasť, najmä severnú Áziu, Čínu a Japonsko, kde sa podieľal na klinikom zavedení rekombinaných gonadotropínov. Pred odchodom do Singapuru zastával rôzne pozície v spoločnosti Serono International vo vedení firmy v Ženeve vrátane predsedníctva v dozornej rade pre Serono Symposia International. Koncom 80. až 90. rokov minulého storočia, keď Dr. Howles pracoval v spoločnosti Serono, podieľal sa na vývoji a klinikom zavedení prvého vysoko purifikovaného gonadotropínu odvodeného z moču (u-FSH HP), a potom rekombinaného h-FSH (follitropin alfa), h-LH, hCG a antagonistu GnRH, cetrorelix. Pred pripojením k spoločnosti Serono v roku 1987 zastával post hlavného endokrínologa a vedúceho odbornca 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 gonadotropínm a najnovšie na identifikáciu pacientovej charakteristiky ako prognostického faktora ovariálnej odpovede po stimulácii prostredníctvom FSH v liečebných cykloch OI a ART. Dr. Howles publikoval viac ako 50 prehľadov a článkov v oblasti reprodukčnej endokrinológie, je spoluautorom dvoch rozsiahlych učebníčkov o reprodukčnej medicíne a prednášal po celom svete. Je členom niekolkých spoločností pre zdravotníckych odborníkov a dlhodobý členom Európskej spoločnosti pre humánnu reprodukciu a embryológiu (ESHRE) a členom Americkej spoločnosti pre reprodukčnú medicínu (ASRM).

Dr. Colin Howles is currently Head of Medical Affairs Fertility, Europe, based in the Merck Serono headquarters, Geneva. Prior to this Dr. Howles worked in Clinical Development and spent 2.5 years in the Far East based in Singapore. He traveled extensively around the region during that time especially to N Asia, China and Japan where he was involved in the clinical introduction of recombinant gonadotrophins. Before moving to Singapore, he held various positions within Serono International at the head office in Geneva, including Chairman of the Advisory Board for Serono Symposia International. During the late 1980s and 1990s whilst working with Serono, Dr. Howles was involved in the development and clinical introduction of the first highly purified urinary derived gonadotropin (u-FSH HP) and, subsequently, recombinant h-FSH (follitropin alfa), h-LH, hCG and the GnRH antagonist, cetrorelix. Before joining Serono in 1987, he 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 in OI and ART treatment cycles. Dr. Howles has published over 50 reviews and papers in the field of reproductive endocrinology, co-edited two major textbooks on reproductive medicine and has lectured widely around the world. He is affiliated to several societies for healthcare professionals and is a long-term member of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM).

INDIVIDUALIZÁCIA LIEČBY – NOVÁ PARADIGMA / TREATMENT INDIVIDUALISATION: THE NEW PARADIGM

V spontánnom meštračnom cykle ukončí obvykle dozrievanie len jeden jediný folikul z kohorty 10 -20 folikulov, ktorý sa počas ovulácie uvoľní ako zrelý oocyt. Cieľom FSH stimulácie pri ART protokoloch je prekonáť tento výber dominantného folikulu a umožniť rast viacerým folikulom. Nadmerný počet získaných oocytov v kombinácii s prebiehajúcim tehotenstvom môže vystaviť ženu riziku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS). Na druhej strane, vedieť predpokladať nedostatočnú ovariálnu odpoveď, by umožnilo lekárom proaktívne zvládnuť oboje – liečebný cyklus aj očakávania pacientky. Uvedená situácia sa častejšie vyskytuje u žien v pokročilom maternálnom veku, kedy je znížený nielen počet, ale aj kvalita oocytov. V súčasnosti zostáva úspešná liečba týchto pacientok najväčšou výzvou v ART programoch.

Dokázať 'predpokladat' odpoveď pacientky na liečbu, a teda zvoliť správnu dávku rekombinaného humánnego r-hFSH s cieľom získať 'akceptovateľný' počet oocytov (5-14) pre ART, je však komplikované. Na to, aby sa dala predpokladať ovariálna odpoveď na farmaceutické prípravky každej pacientky a prispôsobiť počiatocná dávka exogénneho FSH boli sledované rôzne klinické, endokrinné, ovariálne ultrazvukové, v poslednej dobe aj genetické parametre. V rôznych predikčných modeloch bolo hodnotených niekoľko domnelých premenných s rozličnými výsledkami. Identifikovali a vyvinuli sme algoritmus, ktorý používa ľahko dostupné údaje, špecifické pre pacientku: bazálna sérová hladina FSH vo včasnej folikulárnej fáze, body mass index (BMI), vek, a počet antrálnych folikulov (AFC) stanovený na začiatku. Použitie tohto algoritmu v pilotnej štúdii nás povzbudilo do ďalšej práce na vývoji tohto modelu pre rutinné klinické využitie. V súčasnosti sa skúmajú ďalšie markery ovariálnej rezervy ako je AMH, do budúcnosti nám však vhodné údaje potrebné na individualizáciu liečby poskytnú genetické biomarkery.

U žien v pokročilom maternálnom veku je jasný vzostup aneuploidických embryí, čo je najpravdepodobnejšie spôsobené suboptimálnym cytoplazmatickým dozrievaním (vrátane zníženej kapacity mitochondrií oocytu vytvoriť dostatočné množstvo energie potrebnej na oplodenie a delenie bunky). V tejto prednáške tiež zhrňiem dostupné dôkazy použitia rôznych doplňujúcich prípravkov na zlepšenie náboru folikulov a cytoplazmatickej integrity za účelom zlepšenia prognózy týchto žien. Napríklad, súčasné štúdie naznačujú, že suplementácia androgénu môže byť jednou z oblastí výskumu vo vhodne randomizovaných štúdiach.

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 increase in aneuploid embryos and this is most likely due to suboptimal cytoplasmic maturation (including reduced capacity of oocyte mitochondria to generate sufficient quantities of energy required for fertilisation and cell division). 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 in properly controlled randomized studies.



DR. HELMY A. SELMAN, PHD.

Dr. Helmy Selman získal svoj titul B.Sc. v roku 1979 na univerzite v Tante, Faculty of Science – v Egypte, Ph.D obhájil v roku 1994 v Ríme na Fakulte Biologických vied, na univerzite La Sapienza. Od roku 1992 sa venuje reprodukčnej biológii a metódam asistovanej reprodukcie (ART). V súčasnosti sa fokusuje najmä na gonadotropíny, kvalitu oocytov, embryí a vitrifikáciu embryí. Je autorom a spoluautorom mnohých vedeckých publikácií. Momentálne je šéfom IVF laboratória "Policlinico di Perugia" – v Taliansku, vedeckým riaditeľom centra Primigenia, v Umbertide, v Taliansku a riaditeľom IVF laboratória Praxi Provita, v Ríme, v Taliansku.

Dr. Helmy Selman obtained his B.Sc. 1979: Faculty of Science -Tanta University (Egypt), and then he is Ph.D in 1994 (Faculty of Biological Science.- La Sapienza University-Roma Italy). Since 1992 his interest is Reproductive Biology and Assisted Reproductive Technologies. Currently his major interest is focused on Gonadotropin and oocyte and embryo quality, and oocyte and embryo vitrification. He is an author and co-author of several scientific publications. Actually he is the head of IVF laboratory of the "Policlinico di Perugia" – Italy, Scientific director of Primigenia Center, Umbertide –Italy, and IVF lab director Praxi Provita, Roma-Italy.

VPLYV SPÔSOBU GLYKOZYLÁCIE FSH NA KVALITU OOCYTOV A KLINICKÉ VÝSLEDKY / EFFECT OF FSH GLYCOSYLATION PATTERNS ON OOCYTE QUALITY AND CLINICAL OUTCOME

Napriek zlepšeným výsledkom a významným inováciám v ART, počet tehotenstiev na získaný oocyt zostáva nadále príliš nízky. Hlavným limitujúcim faktorom úspešnosti ART je kvalita oocytov. V stimulovaných cyklach zostáva významným problémom získanie oocytov s adekvátnou zrelostou. Tento problém môže spočívať v nájdení a identifikácii "správnych oocytov", t.j. kompetentných oocytov. Vývojová kompetencia sa získava počas folikulogenézy, keď oocyt rastie a následne počas obdobia dozrievania oocytu. Kontrolovaná ovarálna hyperstimulácia alebo len získavanie nezrelých oocytov pre in vitro dozrievanie narúša tento proces, čo vedie k zníženiu vývojovej kompetencie oocytov. Či už sa používa pri ART humánny FSH (hFSH) alebo rekombinantný FSH (rFSH) na rôzne režimy ovarálnej stimulácie s cieľom získať vyšší počet oocytov, ich účinnosť na kvalitu oocytov zostáva témou na diskusiu. Existuje dokázaný rozdiel medzi spôsobom glykozylácie hFSH a rFSH, pričom humánna molekula obsahuje škálu izofóriem jasne posunutých smerom viac ku kyslým/glykozylovaným formám. To môže ovplyvniť kvalitu oocytov a klinický výsledok u stimulovaných pacientov.

Niekolko štúdií potvrdilo výskyt významných zmien v spôsobe glykozylácie FSH počas určitých fyziologických období, vrátane puberty a menštruačného cyklu. Kyslé, t.j. viac glykozylované FSH izoformy sa tvoria počas folikulárnej a neskorej luteálnej fázy, keď sú hladiny E2 nízke, zatiaľčo menej kyslých izoformy FSH sa tvoria uprostred cyklu keď sú hladiny E2 vysoké. Tento posun smerom k tvorbe a sekrecii viac kyslých/sializovaných FSH molekúl v luteálno-folikulárnom prechode cyklu môže predstavovať významný mechanizmus regulácie intenzity FSH stimulu počas náborovej fázy a môže mať vplyv na kvalitu vybraných oocytov ako aj na ich včasné vývojové štádiá.

V tejto štúdiu sme teda vyhodnocovali prototypy ovarálnej stimulácie podľa spôsobu glykozylácie FSH, vplyv na kvalitu oocytov a klinické výsledky, pričom sme použili kyslý (Fostimon/Fostipur (IBSA, Švajčiarsko) a menej kyslý FSH (Gonal-F, Merck-Serono, Švajčiarsko). Vyhodnocovali sme účinnosť a efektívnosť troch rôznych stimulačných prototypov, kombinovaných sekvenčných prototypov s kyslou a menej kyslou FSH stimuláciou v porovnaní s kyslým a menej kyslým FSH samotným na kvalitu oocytov a kvalitu embryí, ako aj počet tehotenstiev a implantácií. Spôsob glykozylácie FSH ovplyvňuje výsledok ovarálnej stimulácie; použitie kombinovaného sekvenčného prototypu s kyslým hFSH a menej kyslým rFSH zlepšuje výsledok IVF.

Záverom, v súčasnosti už existuje klinická skúsenosť s použitím rôzne glykozylovaných FSH produktov, aby sa získali rôzne typy odpovedí na stimuláciu (1-4). Podľa nášho názoru si takýto prístup určite zaslúži pozornosť a ďalšie prospektívne štúdie.

In spite of improved results and important innovations in ART, pregnancy rate per retrieved oocyte remains far too low. A major limiting factor in ART success rate is oocyte quality. In stimulated cycles the achievement of oocytes with proper maturation state remains a major problem. The problem may lie with finding and identifying the "right oocytes", i.e. competent oocytes. Developmental competence is acquired during folliculogenesis when oocyte grows and, thereafter, during the period of oocyte maturation. Controlled ovarian hyperstimulation or just collection of immature oocytes for in vitro maturation perturbs this process resulting in reduced developmental competence of the oocytes. Either human-derived FSH (hFSH) or recombinant FSH (rFSH) are used in ART for different ovarian stimulation regimens with the aim to increase oocyte yield, however their efficacy on oocyte quality still remains a matter of debate. There is evidenced difference between hFSH's and rFSH's glycosylation pattern, where the human-derived molecule is shown to contain a range of isoforms clearly shifted toward more acidic/glycosylated types. This may affect the oocyte quality and clinical outcome in stimulated patients.

Several studies have documented the occurrence of significant changes in FSH glycosylation pattern during certain physiological conditions including puberty and the menstrual cycle. Acidic, i.e. more glycosylated, FSH isoforms are produced during follicular and late luteal phases when the E2 level is low whereas less acidic FSH isoforms are produced during mid-cycle when the E2 level is high. This shift towards the production and secretion of more acidic/sialylated FSH molecules in the luteal-follicular transition of the cycle may be an important mechanism to regulate the intensity of the FSH stimulus during the recruitment phase and may be of impact on the quality of the enrolled oocytes as well as in their early development stages.

Accordingly, in this study we evaluate ovarian stimulation protocols based on FSH glycosylation pattern: impact on oocyte quality and clinical outcome, utilizing acidic (Fostimon/Fostipur (IBSA, Switzerland) and less acidic FSH (Gonal-F, Merck-Serono, Switzerland). We evaluated the efficiency and the efficacy of the three different stimulation protocols, combined sequential protocol of acidic and less acidic FSH stimulation compared to acidic or less acidic FSH alone, on oocyte and embryo quality, and pregnancy and implantation rates as well. FSH glycosylation pattern affects the ovarian stimulation outcome; using a combined sequential protocol of acidic hFSH and less acidic rFSH improves the IVF outcome.

In conclusion, there is already some clinical experience on the use of differently glycosylated FSH products to obtain different patterns of response to the stimulation (1-4). In our opinion such approach is definitely worth due attention and further prospective studies.



Dr. János Urbancsek je profesor a vedúci oddelenia asistovanej reprodukcie na oddelení pôrodnictva a gynékologie Lekárskej fakulty Semmelweisovej univerzity v Budapešti. Lekárske vzdelanie získal na Lekárskej fakulte Semmelweisovej univerzity v Budapešti (1982) a školil sa v odbore pôrodnictva a gynékologie tiež v Budapešti (1982-1986) a v odbore gynäkologickej endokrinológie a reprodukčnej medicíny v Heidelbergu (1987-1992) a v Norfolku (1992). K jeho vedeckým titulom patrí titul MUDr. (Budapešť 1982, Heidelberg 1989), PhD. (Budapešť 1991) a DrSc. (Budapešť 2006). Hlavné oblasti jeho záujmu zahŕňajú asistovanú reprodukciu, endokrinologické zmeny počas stimulovaných cyklov, použitie GnRH-analógov na ovariálnu stimuláciu, intraovariálnu reguláciu vývoja folikulov (inhibín, IGF, leptín).

Dr. Urbancsek sa podielal na práci popredných národných a medzinárodných profesionálnych organizácií: generálny tajomník (1994-1999), viceprezident (1999 – 2009) Maďarskej spoločnosti asistovanej reprodukcie (HSAR), člen výboru humánej reprodukcie Ministerstva zdravotníctva (2001 – dnes), člen poradného výroba (1996-1998) a vykonaného výboru (2001 - 2005) Európskej spoločnosti pre humánnu reprodukciu a embriológiu (ESHRE). Od roku 2008 reprezentuje svoju krajinu vo výbore národných zástupcov ESHRE. K jeho hlavným grantom patrí: nemecký akademický výmenný program (DAAD), Bonn (1987-1989), výbor Európskych spoločenstiev, Brusel (1993), Nadácia Alexandra von Humboldta, Bonn (1999-2000), Széchenyiho profesúra, Budapešť (1998-2001), Széchenyiho grant, Budapešť (2002-2005). Dr. Urbancsek organizoval mnohé národné a medzinárodné konferencie a sympózia. Publikoval množstvo článkov v národných a medzinárodných časopisoch, kapitoly v knihach v anglictine a dve knihy v maďarčine.

Dr. János Urbancsek is professor and head of the Division of Assisted Reproduction, Department of OB/GYN, Semmelweis University, Faculty of Medicine in Budapest. He has graduated the Semmelweis University, Medical School in Budapest (1982) and was trained for OB/GYN also in Budapest (1982-1986) and for Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine in Heidelberg (1987-1992) and in Norfolk (1992). His scientific recognitions are MD (Budapest 1982, Heidelberg 1989) PhD (Budapest, 1991) and DSc (Budapest, 2006). The main fields of his interest are assisted reproduction, endocrinological changes during stimulated cycles, use of GnRH-analogues for ovarian stimulation, intraovarian regulation of follicle development (inhibin, IGF, leptin). Dr. Urbancsek has been participating in the work of leading bodies of national and international professional organizations: secretary general (1994-1999), vice president (1999 – 2009) of the Hungarian Society of Assisted Reproduction (HSAR), member of the Committee of Human Reproduction of the Ministry of Health (2001 – present), member of the advisory committee (1996-1998) and of the executive committee (2001 - 2005) of the European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE). He represents his country in the Committee of National Representatives of ESHRE since 2008. His major grants were: German Academic Exchange Program (DAAD), Bonn (1987-1989), Commission of the European Communities, Bruxelles (1993), Alexander von Humboldt Foundation, Bonn (1999-2000), Széchenyi Professorship, Budapest (1998-2001), Széchenyi Grant, Budapest (2002-2005). Dr. Urbancsek has organized many national and international conferences and symposiums. He has published numerous articles in national and international journals, book chapters in english and two books in hungarian language.

PROF. DR. JÁNOS URBANCSEK, PHD., DRSC.

ČO JE PRINCÍPOM VÝBERU U-FSH ALEBO R-FSH PRI ART: NAJNOVŠIE KLINICKÉ DÔKAZY V PRÍPADE ŽIEN PODSTUPUJÚCICH KONTROLOVANÚ OVARIÁLNU STIMULÁCIU NA INTRACYTOPLAZMATICÚ INJEKCIU SPERMIÍ (ICSI) / WHAT'S THE PRINCIPLE FOR SELECTING U-FSH OR R-FSH IN ART: RECENT CLINICAL EVIDENCES IN WOMEN UNDERGOING CONTROLLED OVARIAN STIMULATION FOR INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION (ICSI)

Gonádotropíny sa od roku 1980 používajú v programoch asistovanej reprodukcie na indukovanie multifolikulárneho rastu a v poslednom desaťročí sú úspešne zavedli vysoko purifikované humánné urinárne hormóny stimulujúce folikuly (u-hFSH). V niektorých európskych krajinách je od roku 1997 dostupný nový urinárny FSH (Fostimon®, IBSA). Tento produkt je výsledkom novej purifikačnej metódy stĺpcovej ionexovej chromatografie. Tento prípravok má špecifickú aktivitu <6000 IU/mg proteinu a stupeň čistoty 90 %. Táto vysoká úroveň biologickej potencie a bezpečnosti umožňuje, aby sa Fostimon podával intramuskulárne aj subkutánne. Napriek klinicky dokázanej bezpečnosti a účinnosti boli nedávno navrhnuté rekombinantné FSH (rFSH) ako bezpečnejšie a klinicky výhodnej v porovnaní s u-hFSH. Na potvrdenie klinickej účinnosti a bezpečnosti u-hFSH (Fostimon® - IBSA) a r-FSH (Gonal-F®-Serono), obidvoch prípravkov podávaných subkutánne, sa uskutočnila randomizovaná štúdia zahŕňajúca ženy podstupujúce kontrolovanú ovariálnu stimuláciu na intracytoplazmatickú injekciu spermíí (ICSI). Pre túto štúdiu bolo vybraných 150 pacientok vo veku od 18 do 39 rokov s normálnou bazálou hladinou FSH (< 10 IU) a indexom telesnej hmotnosti <30 kg/m². Po štandardnom dlhom protokole s použitím analógov GnRH boli pacientky randomizované budú na užívanie Fostimoru alebo Gonalu-F v úvodnej dávke 225 IU počas 5 dní. Dávka sa potom upravila podľa ovariálnej odpovede. Obidva lieky sa podávali subkutánne. Primárny parametrum bol celkový počet získaných oocytov. Sekundárne parametre brali do úvahy celkovú dávku FSH (IU); počet dní stimulácie prostredníctvom FSH a dĺžku stimulácie; činitel' potlačenia; sérovú koncentráciu estradiolu v deň podania injekcie hCG; počet folikulov >14 mm v deň podania injekcie hCG. Tiež sa hodnotila kvalita oocytov vrátane pomeru fertilitácie (1. deň); pomeru štiepenia; pomeru blastocyst; počtu zrelých oocytov (3. stupeň-metáfaza II) a injikovaných oocytov. Medzi týmito dvomi liečebnými skupinami sa porovnával počet transferovaných a zmrzených embryí; klinický pomer gravidít (na stimulovaný cyklus, na získanie oocytov a na transfer embryí) a pomer implantácie, ako aj pomer pôrodov a pomer živých narodených plodov na cyklus, na získanie oocytov a na klinickú graviditu. Bezpečnosť sa stanovila na základe hodnotenia nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas štúdie (čas nástupu, závažnosť, trvanie a potrebný postup/liečba); výskytu rizika OHSS a hodnotenia lokálnej tolerovateľnosti na mieste podania injekcie.

Since 1980 gonadotrophins have been used in assisted reproduction programs to induce multifollicular growth and in the past decade the highly purified human urinary follicle stimulating hormones (u-hFSH) have been successfully adopted. Since 1997, a new urinary FSH (Fostimon®, IBSA) has been made available in some European countries. This product is the result of a new purification ion-exchange chromatography column method. This preparation has a specific activity of <6000 IU/mg protein and a purity grade of 90%. These high levels of biological potency and safety allow Fostimon to be administered by both the intramuscular and subcutaneous routes. In spite of their efficacy and safety clinically proven, more recently recombinant FSHs (rFSH) have been proposed as being safer and clinically advantageous over u-hFSH. In order to confirm the clinical efficacy and safety of u-hFSH (Fostimon® - IBSA) and r-FSH (Gonal-F®-Serono) both preparations given by subcutaneous route, a randomized study in women undergoing controlled ovarian stimulation for Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) has been carried out.. One-hundred and fifty patients aged 18-39 with normal basal FSH (< 10 IU) and body mass index <30 kg/m² where selected for the study. After a standard, long down-regulation protocol using GnRH analogues, patients were randomised to receive either Fostimon or Gonal-F at the initial dosage of 225 IU for 5 days. Then the dose was adjusted according to the ovarian response. Both drugs were administered by the subcutaneous route. The primary end-point was the total number of oocytes retrieved. The secondary end-points took into consideration the total dose of FSH (IU); the number of days of FSH stimulation and the duration of stimulation; the cancellation rate; the oestradiol serum concentration on the day of hCG injection; the number of follicles >14 mm on the day of hCG injection. Moreover, the oocyte quality was assessed including fertilization rate (Day 1); cleavage rate; blastocyst rate; number of mature oocytes (grade III-metaphase II) and of injected oocytes. The number of transferred and frozen embryos; the clinical pregnancy rate (per stimulated cycle, per oocyte retrieval and per embryo transfer) and the implantation rate, as well as the delivery rate and live birth rate per cycle, per oocyte retrieval and per clinical pregnancy has been compared between the two treatment groups.

Safety was evaluated by evaluation of adverse events occurring during the study (time of onset, severity, duration and action/treatment required); by the incidence of OHSS risk and by the assessment of the local tolerability at the injection site.