

Az Egészségügyi Minisztérium s z a k m a i p r o t o k o l l j a

a meddőségi ellátás - asszisztált reprodukciójáról (In Vitro Fertilizáció)

Készítette: a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium

Bevezetés

Definíció: in vitro fertilizációnak (IVF) minősül minden olyan beavatkozás, amelynek során a petesejtet az ováriumból eltávolítjuk és laboratóriumi körülmények között („in vitro”) termékenyítjük meg. A megtermékenyítéshez a spermiumot legtöbbször maszturbáció útján nyerjük, de a beavatkozásokat el lehet végezni fagyasztott mintából vagy sebészi úton nyert spermiummal is. A beavatkozás végén megtermékenyült petesejt, vagy osztódó embrió kerül vissza szervezetbe (legtöbbször az uterusúrho, ritkábban a tubába). Az in vitro fertilizációnak viszonylag rövid története van. Az elmúlt három évtized során viszont nagyon dinamikus fejlődött ez a terület, és mára már kb. 2 000 000 gyermek születése köszönhető neki világszerte. Magyarországon a születendő gyermekek kb. 1,5-2%-a IVF kezelést követően fogan. Más európai országokban ez az arány 1,5-4,5% között mozog. Meddőség kb. a próbálkozó párok 10-15%-át érinti. Nagy részüknek persze nem IVF-ra van szüksége, hanem egyéb meddőségi kezelésre, de folyamatosan nő az IVF-ra váró párok száma is. Az IVF protokoll célja, hogy segítse az asszisztált reprodukcióval foglalkozó szakemberek napi munkáját és, hogy a különböző asszisztált reprodukciós centrumokban hasonló szempontok szerint történjen a párok kivizsgálása és ellátása. Szintén célkitűzése a protokollnak, hogy a folyamatosan megjelenő tanulmányokból kiszűrje a napi gyakorlat számára a legfontosabb eredményeket, és ezáltal tovább tudja emelni az ellátás színvonalát és eredményességét. A protokoll összeállításakor figyelembe vettük a szakirodalomban elérhető ide vonatkozó cikkek következtetéseit, ill. a különböző szakmai társaságok ajánlásait. A protokollt elsősorban az IVF-val foglalkozó szakembereknek szánjuk, de hasznos lehet minden olyan nőgyógyásznak, aki meddőséggel foglalkozik. A protokoll nem tér ki az IVF-ön kívüli egyéb meddőségi kezelésekre.

Tartalom:

I. Alapvető megfontolások

IVF indikációi

IVF ellenjavallatai

II. Diagnózis

A) Első IVF kezelés előtt szükséges vizsgálatok

B) Ismételt IVF előtt szükséges vizsgálatok

III. Kezelés

Az IVF kezelés lépései:

1. a petefészek működés szuppressziója
2. a petefészek működés stimulációja („normal responder”, „poor responder”)
3. petesejtleszívás
4. fertilizáció (IVF, ICSI)
5. asszisztált hatching (AH)
6. embrió transzfer
7. luteális fázis támogatása
8. cryopreservatio
9. PGD
10. egyéb speciális ART beavatkozások

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

VII. Melléklet

I. Alapvető megfontolások

In vitro fertilizáció indikációi: - petevezető eredetű meddőség (mindkét petevezető hiánya, vagy elzáródása, kiterjedt kismencedei adhéziók, sikertelen tuba plasztika, korábbi ismételt extrauterin graviditás) - súlyos endometriózis, mely adhéziók révén a petevezetők funkcióját rontja

- enyhe endometriózis esetében sikertelen egyéb kezelést követően (stimuláció plusz inszemináció 3-4 alkalommal)

- súlyos férfi eredetű meddőség

- elégtelen petefészek működés, mely donor petesejt használatát igényli

- ovulációs zavar, melynek stimulációs kezelése inszeminációval kombinálva vagy nélküle nem vezetett terhességhez (3-6 ciklus)

- genetikai rendellenesség, mely preimplantációs genetikai vizsgálat elvégzését igényli

- idiopathiás meddőség, melynek stimulációs kezelése inszeminációval kombinálva vagy nélküle nem vezetett terhességhez (3-4 próbálkozás)

- csökkent petefészek működés (idősebb reprodukciós kor [38 év felett], 35 év felett rossz ovárium működésre utaló hormonális eredmények)

A protokollnak ebben a pontjában és máshol előforduló életkorra történő utalások szakmai körökben elfogadott általános elvek szerint történtek. Kellően indokolt, speciális körülmények között ettől el lehet térni.

In vitro fertilizáció ellenjavallatai:

- a kezelés során használatos gyógyszerek használatának bármilyen kontraindikációja
- a kezeléshez szükséges beavatkozások elvégzésének ellenjavallata (pl.: punkcióhoz javasolt narkózis kontraindikációja)
- terhesség belgyógyászati kontraindikációja (pl.: súlyos cardiovascularis betegség)
- fertőző betegség akut stádiuma. Krónikus, hordozó stádiumban megfelelő tájékoztatás és belgyógyászati konzultáció után elvégezhető
- ismeretlen eredetű (nem kellően diagnosztizált) emlő daganat
- olyan anatómiai eltérés, mely a kezelés biztonságos kivitelezését akadályozza (pl.: ováriumok rendellenes pozíciója, mely a punkciót nem teszi lehetővé)
- olyan anatómiai defektus mely a kezelés sikerességét kizárja (pl.: terhesség kihordására alkalmatlan méh [kivéve, ha dajkaterhességről van szó], ováriumok hiánya [kivéve, ha donor petesejt felhasználására kerül sor])
- nem kivizsgált, kezelt cervix dysplasia
- beleegyező nyilatkozat vagy az adatszolgáltatáshoz hozzájárulás hiánya a pár valamelyik tagjától
- relatív ellenjavallat a nő 45 év feletti kora, mert ennyi idősen a teherbeesés valószínűsége minimális (< 1%)

II. Diagnózis

IVF kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok:

A. Első IVF előtt az alábbi vizsgálatok elvégzése szükséges

1. *Az ováriumok funkcionális vizsgálata* („ovarian reserve testing”) elvégzése javasolt (leginkább FSH, LH, ösztradiol a ciklus 3. napján) [lásd Meddőség kivizsgálás I/4]

2. *Spermiumanalízis* [lásd Meddőség kivizsgálás I/6]

3. *Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata* [lásd Meddőség kivizsgálás I/8]

4. *Hüvelyváladék vizsgálata* (szűrés Chlamydia trachomatisra, klinikailag indokolt esetben a váladék bakteriológiai vizsgálata)

5. *Cytológia:*

- egy éven belüli negatív cytológia szükséges - amennyiben korábbi cervix dysplasia gyakoribb szűrést tesz szükségessé, 6 hónapon belüli negatív eredmény szükséges

6. *Szerológiai vizsgálat:*

- a pár mindkét tagjánál egy éven belüli negatív hepatitis B, C ill. HIV szűrés

- bár a gyermekkori védőoltások eredményeként Rubeola védettségnek jelen kellene lenni, ilyen irányú szűrővizsgálat elvégzése javasolt, mivel a nem védett páciens immunizálható

- vércsoport vizsgálat a pár nőtagjánál, amennyiben ő Rh(-) a férfinél is

7. *Belgyógyászati kivizsgálás:*

- amennyiben a páciens olyan krónikus belgyógyászati problémában szenved, mely a teherbeesést, vagy egy sikeres terhesség kihordását befolyásolhatja, belgyógyász szakorvos véleményét a beavatkozás elvégezhetőségéről, ill. terhesség kihordásáról ki kell kérni

- a petesejtleszíváshoz szükséges minimális kivizsgálást az intézeti protokolloknak megfelelően kell elvégezni. Javasolt hat hónappal nem régebbi vérvizsgálat, ill. májfunkciós vizsgálatok megléte

8. *Adminisztratív, jogi feltételek:*

- Erről részletesen az Eütv és a 30/1998. (VI. 24.) NM rendelet rendelkezik (1-es melléklet)

B. Ismételt IVF kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok:

1. *Az ováriumok funkcionális vizsgálata* („ovarian reserve testing”) elvégzése javasolt (leginkább FSH, LH, ösztradiol a ciklus 3. napján) [lásd Meddőség kivizsgálás I/4]:

- amennyiben valaki az életkorához és hormonértékeihez képest váratlanul rosszabbul reagált megelőző kezelésben

- amennyiben a korábbi teszt óta legalább egy év eltelt

- amennyiben a korábbi vizsgálat óta az adnexumokat is érintő műtéti beavatkozás, vagy gyógyszeres kezelés (chemoterápia, sugárterápia) történt

2. *Spermiumanalízis* [lásd Meddőség kivizsgálás I/6]:

- amennyiben a korábbi teszt óta legalább egy év eltelt (változó spermiumkép, ill. súlyos oligozoospermia esetén 6 hónap)

- amennyiben a korábbi próbálkozás óta olyan urológiai beavatkozás, vagy gyógyszeres kezelés volt, mely a spermiumtermelődést befolyásolhatta

3. *Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata* [lásd Meddőség kivizsgálás I/8]:

- amennyiben a korábbi vizsgálat óta a méhüreget is érintő beavatkozás történt (terhesség, vetélés, szülés, műtét)
- amennyiben a ciklusok lefolyásában olyan változás következett be, mely felveti valamilyen patológiás tényező (myoma, polyp, stb.) jelenlétét

- amennyiben bármilyen vizsgálat (fizikális vizsgálat, UH vizsgálat) felveti kóros folyamat jelenlétét

4. *Hüvelyváladék vizsgálata* (szűrés Chlamydia trachomatisra ha az előző eredmény 3 hónapnál régebbi, klinikailag indokolt esetben a váladék bakteriológiai vizsgálata)

5. *Cytológia:*

- egy éven belüli negatív cytológia szükséges - amennyiben korábbi cervix dysplasia gyakoribb szűrést tesz szükségessé, 6 hónapon belüli negatív eredmény szükséges

6. *Szerológiai vizsgálat*

- a pár mindkét tagjánál egy éven belüli negatív hepatitis B, C ill. HIV szűrés

7. *Belgyógyászati kivizsgálás:*

- amennyiben a páciens olyan krónikus belgyógyászati problémában szenved, mely a teherbeesést, vagy egy sikeres terhesség kihordását befolyásolhatja, belgyógyász szakorvos véleményét a beavatkozás elvégezhetőségéről, ill. terhesség kihordásáról ki kell kérni

- a petesejtleszíváshoz szükséges minimális kivizsgálást az intézeti protokolloknak megfelelően kell elvégezni. Javasolt hat hónapnál nem régebbi vérvkép, ill. májfunkciós vizsgálatok megléte

8. *Adminisztratív, jogi feltételek:* az előző beavatkozás óta legalább három hónapnak kell elteltie.

III. Kezelés

Az IVF kezelés lépései

1. Petefészek működés szuppressziója
2. Petefészek működés stimulációja (normal responder, poor responder)
3. Petesejtleszívás
4. Fertilizáció (IVF, ICSI)
5. Asszisztált hatching (AH)
6. Embrió transzfer
7. Luteális fázis támogatása
8. Cryo ciklus
9. Preimplantációs genetikai dioagnózis (PGD)
10. Egyéb speciális ART beavatkozások

1. *Szuppresszió:*

- Az IVF kezelések többségét a petefészek működésének szuppressziója előzi meg. Ez több célt is szolgál. A kezelés lefolyása programozhatóvá válik, domináns tüsző ill. cista képződés ritkább, ill. a tüszők „szinkronizációja” megfelelőbb. A szuppresszió a választott protokollnak megfelelően történhet orális antikoncepciennel (14-28 nap), napi adagolású GnRH analóggal, depot GnRH analóggal, GnRH antagonistával, vagy ösztradiollal. Stimulációs kezelés elindítható szuppressziós előkezelés nélkül is.

2. *Stimuláció:*

- A petefészek stimulációjának a célja, hogy a kezelés végén ideális esetben 8-12 petesejttel tudjon az embriólogia labor dolgozni. A stimulációs protokollnak minél inkább testre szabottnak kell lennie. Ez mind a stimulációs protokoll megválasztását, mind a felhasznált stimuláló szerek típusát, dózisát érinti. Vannak, akik jól reagálnak a stimulációra („normál válasz”, „normal responder”), és vannak, akik nehezen stimulálhatóak („rossz válasz”, „poor responder”). Normál válasz várható 40 évesnél fiatalabb nőknél, jó petefészek funkciók mellett (FSH < 10 IU/l). Gyenge válasz várható 40 éves kor felett, rossz petefészek funkcióra utaló vizsgálatok mellett (FSH > 10 IU/l), korábbi rossz válasz esetén (kevés [≤ 3] petesejt, alacsony ösztradiol szint [< 400 pmol/l], korábbi leállított ciklus, korábbi ciklusban nagy dózisú gonadotropin [> 300 IU/nap] használata). A következőkben a különböző stimulációs protokollok részletes leírása következik. A protokollok a várható válasznak (normál vagy rossz) megfelelően külön vannak választva.

A) *Várható jó válasz („normal responder”) esetén:*

Luteális long GnRH analóg protokoll

Ha a betegnek rendszeres ciklusai vannak:

1. A ciklus 21. napján vagy az ovulációt követő (LH teszt vizeletből) 7. napon a páciens megkezdi a GnRH analóg adagolását (pl.: 0,5 mg Suprefact s.c., vagy 0.1 mg Decapeptyl s.c.).
2. 10-14 nappal a GnRH analóg elindítása után, szuppresszió ellenőrzése UH vizsgálattal +/- szérum ösztradiol meghatározással.
3. Amennyiben az ovárium működés szupprimált, a GnRH analóg dózisát felére csökkenti a páciens, és elindítja a gonadotropin adagolását.
4. Öt nap stimuláció után follikulometria +/- szérum ösztradiol meghatározás.
5. A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a stimulációra adott válasz függvényében.

6. Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb, 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
7. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

Lutealis long GnRH analóg protokoll

Ha a beteg oligo- vagy anovulációs:

1. A kezelés spontán vérzéssel, vagy annak hiányában megvonásos vérzés meghozásával (progeszteron készítmény adását követően) indul.
2. A spontán vérzés, vagy megvonásos vérzés 2-3 napjától orális antikonceptív (OAC) szedése indul. A tabletta 7-10 napjától, a választott GnRH analóg is elindul.
3. Míg az OAC szedése 10-12 napig tart, a GnRH analógot a páciens tovább folytatja. 10-12 nap GnRH analóg adagolás után szuppresszió ellenőrzése következik.
4. Amennyiben az ovárium működés szupprimált, a stimuláció a fentihez hasonló módon történik.

Luteális long protokoll depot GnRH analóg felhasználásával

1. Az utolsó depot GnRH analóg adását követően 3 héttel szuppresszió ellenőrzése.
2. Amennyiben a petefészek működése szupprimált, a stimuláció gonadotropin adagolással elindulhat.
3. A kezelés és a gonadotropin dózisának változtatása a fentiekhez hasonlóan történik.

GnRH antagonist felhasználása

1. A kezelést megelőzheti előkezelés OAC-sel, vagy spontán, vagy megvonásos vérzéssel is elindulhat.
2. OAC használata esetén a gonadotropin stimuláció az utolsó tablettát követő 4-5. napon indul. Spontán, vagy megvonásos vérzés esetén a 2-3. napon indulhat a kezelés.
3. Az első ultrahang vizsgálat öt nap stimuláció után szükséges. A vizsgálat eredményének függvényében a gonadotropin dózisa csökkenthető, vagy emelhető.
4. Ennél a stimulációnál GnRH antagonist segítségével akadályozzuk meg a korai LH surge-öt. Ez történhet az úgynevezett flexibilis, vagy fix protokoll alapján. A flexibilis séma alapján a GnRH antagonistát akkor kell elindítani, amikor a legnagyobb tüsző 14-15 mm-es átmérőt ér el, és az ösztradiol 1400-1600 pmol/l-es szintet ér el. A fix séma szerint a GnRH antagonistát a stimuláció 6 napján kell elindítani.
5. GnRH antagonist adható napi dózisban (hazai elérhetőség pl.: Cetrotide 0,25 mg), vagy egyszeri 3 mg-os dózisban, majd az antagonist 5. napjától, ha szükséges, további 0,25 mg-os adagokban. A GnRH antagonistát a hCG injekció napján is adni kell.
6. Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb, 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
7. GnRH antagonist használata mellett az ovulációhoz vezető folyamat GnRH analóggal is kiváltható. GnRH analóg használata mellett kevesebb a hiperstimuláció.
8. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.
9. A GnRH antagonist elindításakor nem szükséges a gonadotropin dózisának emelése, vagy a stimuláló szerek kiegészítése LH tartalmú készítménnyel.

B) Várható rossz válasz esetén az alábbi stimulációs protokollok használata javasolt:

1. GnRH short protokoll
2. GnRH ultrashort protokoll
3. GnRH stop protokoll
4. Clomiphene citrát és gonadotropinok kombinációja, GnRH antagonist kiegészítéssel
5. Nem stimulált ciklus („natural cycle”)

GnRH short és ultrashort protokoll:

1. Amennyiben a GnRH analógot a folliculáris fázis elején indítjuk el, az az első 4-5 nap során a hypophysisből FSH és LH felszabadulását eredményezi, és hozzájárul a stimulációhoz. Ezt követően a hatása módosul, és a korai LH surge-öt akadályozza meg. A folliculáris fázis eleji stimuláló hatást használják ki a különböző rövid protokollok.
2. A kezelés indulhat OAC előkezeléssel, az utolsó tablettát követő 4-5. napon, vagy a spontán, vagy a megvonásos vérzés 2-3. napján.
3. A stimuláció első napján csak GnRH analógot kap a páciens (pl.: 0,5 mg Suprefact, vagy 0.1 mg Decapeptyl).
4. Ultrashort protokoll használata esetén a GnRH-t négy napon át kapja a páciens változatlan dózisban, míg a gonadotropin stimuláció a GnRH analóg második napján indul.
5. Short protokoll esetén, a harmadik napon a GnRH analóg dózisa a felére csökken, és folytatódik egészen a hCG injekció napjáig. A gonadotropin stimuláció a GnRH analóg 2. napján indul.
6. Öt nap gonadotropin stimuláció után folliculometria +/- szérum ösztradiol meghatározás. A folliculometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.
8. Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
9. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

GnRH analóg stop protokoll

1. A GnRH analóg adagolása a luteális long protokollhoz hasonlóan a luteális fázisban (21. nap, vagy pozitív vizelet LH teszt-et követő 7. napon) indul.
2. 10-12 nap GnRH adagolás után szuppresszió ellenőrzés. Amennyiben az ultrahang vizsgálat ovárium cisztát nem igazol, és az ovárium működése szupprimált, a GnRH analóg további adagolása abbamarad, és a gonadotropin stimuláció elindul.
3. Öt nap gonadotropin stimuláció után follikulometria +/- szérum ösztadiol meghatározás.
4. A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.
5. Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
6. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

Clomiphene plusz gonadotropin protokoll

1. A clomiphene citrát egy szelektív ösztrogén receptor modulátor, mely negatív feed-back mechanizmuson keresztül emeli a hypophysisből felszabaduló FSH és LH mennyiségét, és ezzel növeli a stimuláció hatékonyságát.
2. A kezelés indulhat OAC előkezeléssel az utolsó tablettát követő 4-5. napon, vagy a spontán, vagy megvonásos vérzés 2-3. napján.
3. Clomiphene citrátot öt napon át napi 100 mg-os dózisban kapja a páciens.
4. A gonadotropinok eleinte vagy másnaponta, vagy két nap késéssel naponta adhatóak.
5. Az első follikulometria 7 nap stimulációt követően történik meg.
6. A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.
7. A kezelés hatékonyságát emeli, ha a spontán LH surge-öt GnRH antagonistával megakadályozzuk. A GnRH antagonistát akkor kell elindítani, amikor a legnagyobb tüsző 14-15 mm-es átmérőt ér el, és az ösztadiol 1400-1600 pmol/l-os szintre jut.
8. Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5.000-10.000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
9. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

Spontán ciklus IVF

1. Azoknál a pácienseknél, akiknél spontán tüszőérés van, de nagy dózisu gonadotropin (> 300 IU/ nap) stimuláció ellenére is csak kevés (≤ 2) tüsző érését sikerül elérni, IVF kezelés saját spontán ciklusukban is megkísérelhető.
2. Ilyen esetben, a páciens a ciklus hosszának függvényében, a ciklus 7-10 napján jelentkeznek az első UH kontrollra.
3. Amennyiben a tüsző eléri a 17 mm-es átmérőt, 5,000-10,000 IU hCG im. adandó (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) a punkcióra való felkészülésként.
4. A spontán LH surge kivédése céljából GnRH antagonistát használható a korábban említett szempontok szerint.
5. A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

A fent részletezett stimulációs protokollok irányadóak. Egy-egy páciens ellátása során, a minél jobb kimenetel érdekében módosíthatóak.

3. Follikulus punkció

1. Follikulus punkció ultrahangvezérlés mellett, a hüvelyen keresztül, steril körülmények között történik.
2. A beavatkozás elvégzéséhez célszerű, de nem kötelező narkózis használata.
3. A beavatkozás elvégzésének tárgyi feltételei: hüvelyi ultrahang tüvezetővel, hüvelyi beavatkozáshoz szükséges eszközök (speculum, golyófogó, törlok, stb.), steril fiziológiás sóoldat a hüvely kiöblítéséhez, aspirációs apparátus, megfelelő tápoldatok.
4. A follikulus punkció napján a páciens éhgyomorral érkezik. Amennyiben a beavatkozásnak nincs kontraindikációja, az az alábbiak szerint zajlik le:
 - a beavatkozás előtt a tüszők jelenlétének ultrahangos kontrollja
 - a húgyhólyag kiürítése
 - az aspirációs apparátus működésének ellenőrzése
 - a páciens elhelyezése kőmetsző helyzetben
 - intravénás narkózis beállítása
 - a hüvely kiöblítése fiziológiás sóoldattal
 - kétoldali, ultrahang vezérelt follikulus aspiráció
 - a szűrások helyének ellenőrzése
 - narkózis megszüntetése
 - 1-2 óra obszerváció
 - a kezelőorvos a stabil állapotban levő páciens és kísérőjét elbocsátja

4. Fertilizáció

1. A petesejtleszívás során nyert petesejtek megtermékenyítésére steril laboratóriumi körülmények között a beavatkozást követően 2-8 órával kerül sor.
2. A megtermékenyítés történhet hagyományos inszeminációval, amikor petesejtenként kb. 100 000 megfelelően előkészített spermiumot a tenyészedénybe cseppentünk.
3. A fertilizációs folyamat is történhet asszisztálva. Intracytoplazmatikus spermium injekció (ICSI) jelentheti a megoldást az alábbi esetekben:
 - amennyiben a spermium szám, vagy minőség (asthenozoospermia, teratozoospermia) nem megfelelő
 - ha a spermiumszám jó, de korábbi ciklus során a megtermékenyülés nem volt megfelelő (fertilizációs ráta < 40%)
 - ha olyan speciális körülmény áll fenn, amely rosszabb fertilizációt sejtet (idős páciens [>40 év], magas FSH, kevés petesejt [≤ 3], súlyos endometriózis, korábbi sikertelen inszeminációs kezelések [fertilizációs zavar nem zárható ki])
 - fagyasztott spermium felhasználása
 - sebészi úton nyert spermium felhasználása

5. Asszisztált hatching (Level I):

1. A beágyazódási folyamat fontos része, az embriót körülvevő zona pellucida elvékonyodása, és az embrió kiszabadulása, amely folyamat enzimikus és mechanikai hatásra megy végbe („hatching”). Ez a folyamat elősegíthető (mechanikusan, kémiai úton, lézerrel), és így bizonyos esetekben az implantáció esélyei növelhető.
2. Asszisztált hatching elvégzése javasolt:
 - amennyiben a zona pellucida vastag ($> 15 \mu\text{m}$)
 - több (> 2) sikertelen korábbi IVF beavatkozás
 - 35 év feletti életkor
 - magas ciklus 3. napi FSH ($> 10\text{IU/l}$)
 - gyenge minőségű, fragmentált embriók
 - fagyasztásból felengedett embriók
3. Az asszisztált hatching kis mértékben emeli a monozygóta ikerterhesség előfordulását

6. Embrió transzfer

1. A fertilizáció során nyert embriók a petesejtleszívás utáni 2, 3 vagy 5. napon ültethetőek vissza. A visszaültetett embriók számát úgy kell meghatározni, hogy a kezelés lehetőleg terhességgel végződjön, de minél kisebb valószínűséggel alakuljon ki többesterhesség. Jó prognózisú pácienseknél (fiatal, normál ovárium működés, jó stimulációs eredmény, jó szerkezetű embriók, plusz embriók cryoprezervációra, első vagy második ciklus) két embrió visszaültetése javasolt, egyéb esetben három. Háromnál több embrió visszaültetése vagy idősebb (> 40 év) pácienseknél, vagy nagy számú sikertelen beavatkozás esetén mérlegelendő. 3-4 embrió visszaültetése esetén a páciens tájékoztatni kell a többesterhesség lehetőségéről, és csak megfelelő tájékoztatását követően, beleegyezésével történhet meg a beavatkozás.
2. Az embrió transzfer során a visszaültetendő embriókat a méhüreg középső harmadába célszerű juttatni. A transzfer eredményességét növelheti, ha előre lemérjük a távolságot az uterus közepéig, ahová az embriókat szeretnénk juttatni, ha a transzfert megelőzően egy „próba transzferrel” annak könnyű kivitelezhetőségét felmérjük, és ha a transzfert UH kontroll mellett végezzük. A visszaültetés során törekedni kell arra, hogy az minél atraumatikusabb legyen, ezért lehetőleg műszerek (golyófogó, tágítók) használatát mellőzni kell. A transzferhez nem szükséges szedálás, kivéve, ha a szedálással járó relaxáció nélkül az nem kivitelezhető.
3. A transzfert követően 0,5-1 órával a páciens megfelelő instrukciókkal otthonába távozzon.

1. Luteális fázis támogatása (Level I):

1. Részben a kezeléshez felhasznált gyógyszerek miatt (GnRH analóg), részben a folliculus punkció miatt, a petesejtleszívást követően célszerű a ciklus második felét hormonálisan támogatni. Ez történhet progeszteron készítménnyel, vagy a sárgatestek működésének serkentésével.
2. Progeszteron készítmény adható orális, transzvaginális vagy intramusculáris úton. Klinikai tanulmányok az orális készítményeket placébóval egyenértékűnek találták. Transzvaginális és muskuláris progeszteron készítmények egyforma hatékonyak, és a placébónál jobb eredményekre vezetnek.
3. A progeszteron szubsztitúciót a luteo-placentáris váltásig célszerű folytatni, mely a terhesség 8-9. hetére megtörténik.
4. HCG injekció a sárgatest működését serkenti a luteális fázisban. Mivel alkalmazása során ovárium túlstimuláció léphet fel, ezért felhasználása a progeszteron készítményekhez képest háttérbe szorult.

8. Cryoprezervatio

1. Embrió fagyasztás az alábbi körülmények között jöhet szóba:
 - amennyiben a kezelés során visszaültetésre nem kerülő, számfeletti embriók maradnak, azok lefagyasztása és későbbi ciklusban történő felhasználása javasolt
 - ovárium túlstimulációs szindróma veszélye esetén

- amennyiben a petesejtleszívás után olyan probléma merült fel (vérzés, infekció, egyéb akut betegség) mely az embriók visszaültetését akadályozza

- amennyiben a méhnyálkahártya vastagsága nem megfelelő (≤ 5 mm)

- amennyiben a páciens chemo-, sugárterápia előtt kezdett IVF ciklust embrió cryopreservatio céljából

2. A fagyasztás feltétele minimum két, szerkezetileg jó minőségű, az adott időpontnak megfelelő osztódási állapotú embrió jelenléte.

3. A fagyasztásból felengedett embriók visszaültetése történhet a páciens saját ciklusában, stimulált ciklusban, vagy mesterségesen felépített ciklusban.

4. Fagyasztott embrió transzfer - saját ciklus:

- ciklus 7-8. napján UH, follikulometria (+/- ösztadiol meghatározás)

- ha a vezető follikulus 17 mm-nél nagyobb, és az endometrium 8 mm-nél vastagabb 5.000-10.000 IU hCG-vel (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) ovuláció kiváltása

- a luteális fázis a hCG injekció utáni harmadik naptól progeszteron készítménnyel, vagy hCG-vel támogatható

- amennyiben a fagyasztásból sikeres a felengedés, a transzfer a hCG után 4 nappal, ha a fagyasztás a második napon történt, vagy 5 nappal, ha a fagyasztás a harmadik napon történt, stb. következik

- 12 nappal a transzfert követően szérumból hCG szint határozható meg, vagy két héttel a transzfer után vizeletből végezhető el terhességi teszt

5. Fagyasztott embrió transzfer - stimulált ciklus:

- Oligo-anovuláció esetén, vagy rendszeres ciklusok esetén is elvégezhető.

- a stimuláció a ciklus 3. napján indul. A stimuláláshoz clomiphene citrát, vagy a különböző gonadotropinok használhatóak fel

- az első follikulometriára öt nap stimulációt követően van szükség, majd azt követően a stimulációra adott válasz függvényében

- ha a vezető follikulus 17 mm-nél nagyobb 5.000-10.000 IU hCG-vel (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) ovuláció kiváltása

- a luteális fázis a hCG injekció utáni harmadik naptól progeszteron készítménnyel, vagy hCG-vel támogatható

- amennyiben a fagyasztásból sikeres a felengedés, a transzfer a hCG után 4 nappal, ha a fagyasztás a második napon történt, vagy 5 nappal, ha a fagyasztás a harmadik napon történt, stb. következik

- 12 nappal a transzfert követően szérumból hCG szint határozható meg, vagy két héttel a transzfer után vizeletből végezhető el terhességi teszt

6. Fagyasztott embrió transzfer - arteficiális ciklus

- a ciklus 21. napjától vagy LH surge után 7 nappal GnRH analóg adagolása indul

- 7-14 nappal a GnRH analóg elindítása után, az ovárium működés szuppressziójának ellenőrzésére.

Amennyiben az ovárium működésének szuppressziója igazolt, a GnRH analóg dózisát a felére kell csökkenteni és az endometrium proliferációját szintetikus ösztrogén készítménnyel elindítani

Muszkuláris ösztadiol:

- heti két alkalommal (kedd-péntek vagy hétfő-csütörtök) 2 mg estradiol valerát (pl.) im.

- ösztadiol szint mérése minden újabb estradiol valerát dózis előtt várható értékek: második injekció előtt: 200-400 pmol/l harmadik injekció előtt: 500-800 pmol/l negyedik injekció előtt: 800-1800 pmol/l

- a negyedik injekció napján UH, ha az endometrium 8 mm-nél vastagabb progeszteron készítmény is elindul naponta és az estradiol valerát (2 mg heti kétszer) folytatódik.

- Ha az endometrium vékonyabb az estradiol valerát folytatódik hetente kétszer (a dózist lehet emelni, ha szükséges) további két injekcióval

- transzfer a progeszteron kezelés negyedik napján, ha a fagyasztás a második napon történt, vagy az ötödik napon, ha a fagyasztás a harmadik napon történt

- 12 nappal a transzfert követően szérumból hCG szint határozható meg, vagy két héttel a transzfer után vizeletből végezhető el terhességi teszt

- estradiol valerát és progeszteron fokozatos abbahagyása a terhesség 8-9. hetétől

Transzdermális estradiollal:

1. Ciklus 1 napján 0,1 mg Estraderm

2. Ciklus 3 napján 0,1 mg Estraderm

3. Ciklus 5 napján 0,2 mg Estraderm

4. Ciklus 7 napján 0,2 mg Estraderm

5. Ciklus 9 napján 0,4 mg Estraderm

6. Ciklus 11 napján 0,4 mg Estraderm

7. Ciklus 13 napján UH, ha az endometrium vastagsága >8 mm akkor folytatás a 9. pont szerint

8. Ha az endometrium vastagsága < 8 mm 0,4 mg Estraderm további két naponként

9. Ciklus 13. napjától progeszteron elindítása és másnaponta 0,2 mg Estraderm

10. Transzfer a progeszteron kezelés 4. vagy 5. napján (fagyasztás a 2. vagy 3. napon)

11. Terhesség alatt 0,2 mg Estraderm másnaponta és naponta progeszteron, majd a 8-9. héttől fokozatosan abbahagyható

Orális ösztradiollal:

1. Ciklus 1 napján 6 mg orális mikronizált ösztradiol (E2) (pl.: Estrofem). Lehet lasabban, fokozatos dózis emeléssel is indulni

2. 7 nap Estrofem után UH és szérumban E2 meghatározás

3. Ha az E2 < 800 pmol/l vagy endometrium vastagsága < 8 mm Estrofem 8 mg további 5-10 napig.

4. Ha az E2 szint és az endometrium vastagsága megfelelő 6 mg Estrofem további 5-10 napon át.

5. Amikor az E2 >800 pmol/l vagy az endometrium vastagsága > 8 mm progeszteron adagolása elindul.

6. Transzfer a progeszteron 4. vagy 5. napján (fagyaszttás a 2. vagy 3. napon).

7. Terhesség alatt 6 mg Estrofem naponta és naponta progeszteron.

9. Preimplantációs genetikai diagnózis (PGD), preimplantációs genetikai szűrés (PGS)

1. PGD (ismert konkrét hiba keresése) javasolt ismert genetikai probléma esetén (pl.: kiegyensúlyozott translokáció, ill. monogénes öröklődésű problémánál). PGS (nem ismert de nagyobb valószínűséggel előforduló probléma keresése) javasolt habituális vetélőknél, több sikertelen IVF kezelést követően (három vagy több sikertelen ciklus melyben jó szerkezetű embriók kerültek visszaültetésre), idősebb kor (38-40 év felett) (Level III)

2. PGD lehetőséget nyújt a petesejt (poláris testből) vagy az embrió (blastomérból) genetikai vizsgálatára.

3. PGD-Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) - egy kromoszóma vizsgálata: lehetőséget nyújt konkrét genetikai problémák kiszűrésére (pl.: nemhez kötött betegségek esetén a nem érintett nemű embrió kiválasztása, bármely szülőnél diagnosztizált genetikai eltérés (pl.: transzlokáció) kiszűrésére).

4. PGD - multi-FISH - több kromoszóma (5-11) vizsgálata: lehetőséget nyújthat habituális vetélőknél a genetikailag egészséges embriók kiválasztására. Idősebb páciensek között (> 38-40 év) ahol az embriók többsége (> 50%) aneuploid, lehetővé teszi az euploid embriók kiválasztását.

5. PGD - PCR: lehetővé teszi az embrióknak ismert monogénes vagy poligénes betegségekre vonatkozó szűrését.

6. Kivitelezés:

- A petesejtet körülvevő burkon folytonossági hiányt kell ejteni, majd azon keresztül a poláris testet eltávolítani (poláris test biopszia). Blastomer biopsziához az osztódó (6-8 sejt) embriót körülvevő burkon kell folytonossági hiányt ejteni, majd azon keresztül egy vagy két blastomér eltávolítani. A blastomérket ezután többször át kell mosni, majd műanyag PCR csőbe (PCR), vagy tárgylemezre (FISH) kell helyezni, és a vizsgálat elvégzésére alkalmas genetikai intézetbe szállítani.

- Az embriókat a genetikai vizsgálat tartamára továbbra is inkubátorokban, laboratóriumi körülmények között kell tartani. A genetikai vizsgálat eredményének függvényében, az egészséges embriók közül a 4-6. napon történik meg a transzfer.

- PGD után prenatális genetikai vizsgálat elvégzése ajánlott a téves eredmények (2-4%) kizárásának céljából.

1. Egyéb asszisztált reprodukciós beavatkozások (GIFT, ZIFT, donor petesejt, donor spermium felhasználása, dajkaterhesség)

1. A GIFT, ZIFT beavatkozások a napi gyakorlatból kiszorultak.

2. Gamete IntraFallopian Transfer (GIFT) során spermiumokat, és a folliculuspunkció alkalmával nyert petesejteket laparoscopus úton a tuba uterina disztális, fimbriális végébe kell juttatni. Korábban olyan esetekben jött szóba, ahol a tubák átjárhatóak, és a spermiumszám és minőség megfelelő voltak.

3. Zygote IntraFallopian Transfer (ZIFT) során a kezelés a standard IVF kezeléshez hasonlóan indul. A megtermékenyült petesejteket (zygota, két pronucleus jelenléte) laparoscopia útján kell a petevezetőbe juttatni. A kezeléshez átjárható petevezetőre van szükség.

4. Donor spermium felhasználásának indikációja (történhet inszeninációhoz vagy IVF-hoz, annak függvényében, hogy milyen egyéb meddőségi probléma áll fenn):

- a spermiumszám súlyos számbeli, vagy morfológiai eltérése

- spermiumok hiánya

- súlyos, nem kezelhető ejakulációs zavarban, amennyiben a pár a műtéti úton történő spermiumnyerést elutasítja, és egyéb ART nem vezetett sikerre

- ha több IVF kezelés során, ICSI kezeléssel sem sikerült a petesejt megtermékenyítése, és ennek férfi eredete feltételezhető

- Rh-isoimmunizált nőbeteg, amennyiben a terhesség alatti terápiának nincs meg a lehetősége, vagy a pár ezt nem vállalja

- genetikai okokból, amennyiben az utód nagy valószínűséggel érintve lenne súlyos genetikai eredetű betegség által.

5. Donor petesejt felhasználása jön szóba:

- az ováriumok hiányában

- az ováriumok működésének olyanfokú beszűkülése esetén, mely a sikeres terhesség esélyét minimálissá teszi, ha több IVF kezelés során ICSI kezeléssel sem sikerült a petesejtek megtermékenyítése és ennek női eredete feltételezhető

- genetikai okokból, amennyiben az utód nagy valószínűséggel érintve lenne súlyos genetikai eredetű betegség által

6. Az ivarsejtdonorok kivizsgálásának magába kell foglalnia az alábbi tesztek:

- anamnézis, családi kórtörténet, fizikális vizsgálat

- genetikai vizsgálat

- férfinél andrológiai vizsgálat, míg nőnél ciklus diagnosztika

- általános laborok

- szűrővizsgálatok: HIV, syphilis, hepatitis B, C, Neisseria gonorrhoeae, Herpes genitalis, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis

- szükség szerint pszichológiai konzultáció

7. Adományozott hímivarsejtet felhasználás előtt hat hónapig fagyasztvá kell tárolni, és felhasználni csak akkor szabad, ha az összes szűrő vizsgálat eredménye negatív. Egy reprodukciós beavatkozáshoz, csak egy donortól használható fel ivarsejt. Egy donortól származó ivarsejtek felhasználása során, különböző személyek esetén sem haladhatja az utódok száma meg a 4-et.

8. Dajkaterhesség: amennyiben embriók létrehozásának nincs akadálya, de az uterus hiányzik, vagy terhesség kihordására nem alkalmas, az embriók egy harmadik személy hormonálisan megfelelően előkészített uterusába is visszaültethetők. Szintén dajkaterhesség jöhet szóba habituális vetélőknél, amennyiben annak háttérében uterus eredetű probléma feltételezhető. Ha a terhesség kihordásának belgyógyászati ellenindikációja van, szintén dajkaterhesség jelentheti a megoldást. (Dajkaterhességet a ma érvényben levő jogszabályok nem teszik lehetővé.)

VII. Melléklet

1-es melléklet

- A reprodukciós eljárások végzésére vonatkozó adminisztratív feltételek:

- írásbeli kérelem az Eütv. 168. § (1) bekezdése szerint

- kérelmezők (egyedülálló nő) beleegyező nyilatkozata a számukra adott szóbeli és írásbeli tájékoztatás után, - a kérelmezők közötti házastársi vagy - különneműek közötti - élettársi kapcsolat közokirattal történő igazolása, vagy annak igazolása, hogy az egyedülálló nő az Eütv. 167. § (2) bekezdésében foglaltaknak megfelel

- legalább két egymástól független - a meddőség tényének és okának megállapításához szükséges orvosi vizsgálatokon alapuló - szakorvosi szakvélemény megléte, amely alátámasztja, hogy a valamelyik félnél vagy mindkét félnél együttesen fennálló egészségi ok(ok) következtében a kapcsolatból természetes úton nagy valószínűséggel egészséges gyermek nem származhat

- a nő a reprodukciós kor felső határát nem érte el

- a kérelmezők írásbeli nyilatkozata arról, hogy nem állnak egymással olyan rokoni kapcsolatban, amely a házasságról, a családról és a gyámságról szóló 1952. évi IV. törvény 8. § (1) bekezdésének a)-b) pontja szerint a házasságot érvénytelenné teszi

- a kérelmezők hitelt érdemlően igazolják

a) a meddőség kezelésére irányuló egyéb módszerek eredménytelenségét, és azt, hogy

b) a 30/1998. NM rendelet 1. § (2) bekezdésben foglalt kizáró okok nem állnak fenn

- a reprodukciós eljárás végzésére jogosult szervezeti egység vezetője az indikáció helyességét a programdokumentációban rögzíti

- a kérelmezők írásbeli nyilatkozata arról, hogy a 30/1998. NM rendelet 6. § (1) bekezdésében foglaltak szerint egyes egészségügyi, illetve személyazonosító adataik kezeléséhez hozzájárulnak- amennyiben a kérelmezők vér szerinti rokoni kapcsolatban állnak egymással, illetve a kórelőzményi adatok alapján az egyébként indokolt, a reprodukciós eljárás elvégzésének előfeltétele, hogy a külön jogszabály szerinti Regionális Genetikai Központ szakmai véleményét a szakorvos a javaslat kialakítása előtt kikérje

2. melléklet

- ivarsejt tárolását szabályozó rendelkezések:

6. számú melléklet a 30/1998. (VI. 24.) NM rendelethez

Ivarsejt, illetve embrió tárolását kizáró körülmények

1. Hímivarsejt adományozás céljára nem tárolható, ha

a) a fagyasztás előtt az alábbi feltételek nem teljesülnek

aa) mennyisége nem több mint 1,5 ml

ab) a hímivarsejt koncentráció nem több mint 50x10⁶/ml

ac) a mozgékony hímivarsejtek aránya nem több mint 50%

ad) a normális alakú hímivarsejtek aránya nem több mint 30%

b) a fagyasztás után az alábbi feltételek nem teljesülnek:

ba) a hímivarsejtek több mint 50%-a nem élte túl a fagyasztást

bb) a mozgékony hímivarsejtek száma nem több mint 30%

2. Embrió nem tárolható, ha

a) az embriók egyébként friss embriótranszferre alkalmatlanok

b) az embriók a minősítési rendszer utolsó két kategóriájába tartoznak

c) a pár az embriók fagyasztva tárolását nem kéri

d) egy embrió fagyasztása általában nem javasolt, de speciális körülmények között elképzelhető (pl.: nagyon nehezen nyert embrió esetében, ha az asszonynak valamilyen betegség miatt a transzfer amúgy nem javasolt)