

Egészségügyi szakmai irányelv -

Az infertilitás és subfertilitás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002098
Megjelenés dátuma:	2019. szeptember 5.
Érvényesség időtartama:	2019. szeptember 5. - 2020. augusztus 15.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárság
Megjelenés helye:	Egészségügyi Közlöny
Nyomtatott verzió:	
Elektronikus elérhetőség:	http://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	3
III. HATÓKÖR.....	3
IV. MEGHATÁROZÁSOK	4
1. Fogalmak.....	4
2. Rövidítések.....	5
3. Bizonyítékok szintjei.....	6
4. Az ajánlások rangsorolása	6
V. BEVEZETÉS	6
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	7
2. Felhasználói célcsoport	7
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel.....	8
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	8
VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	20
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban.....	20
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája.....	20
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	21
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE.....	21
IX. IRODALOM	21
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	23
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	24
2. Irodalomkeresés, szelekció	24
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	24
4. Ajánlások kialakításának módszere.....	24
5. Véleményezés módszere	24
6. Független szakértői véleményezés módszere.....	24
XI. MELLÉKLET	24
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	24

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Szülészeti és Nőgyógyászati, Asszisztált Reprodukciós Tagozat

Dr. Demeter János szülész-nőgyógyász, tagozatvezető, társszerző

Külső szakértők

Dr. Forgács Vince szülész-nőgyógyász, társszerző

Prof. Dr. Ács Nándor szülész-nőgyógyász, társszerző

Prof. Dr. Urbancsek János szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Murber Ákos szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Konc János szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Kovács Péter szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Kőrösi Tamás szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Zádori János szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Bodnár Béla szülész-nőgyógyász, társszerző

Dr. Török Attila szülész-nőgyógyász, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok)

1. Urológia Tagozat

Prof. Dr. Nyirády Péter urológus, tagozatvezető, véleményező

szakértő

Dr. Kopa Zsolt andrológus, urológus, társszerző

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértének.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	meddőség
Ellátási folyamat szakaszai:	kivizsgálás és kezelés infertilis párok, egyedülálló nők
Érintett ellátók köre:	gyermekvállalást tervezők
Szakterület:	0400 szülészet-nőgyógyászat 0403 In vitro fertilizáció (IVF) 1100 urológia 1101 andrológia
Ellátási forma:	J1 járóbeteg-szakellátás, szakrendelés F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás A1 alapellátás, alapellátás
Progresszivitási szint:	országos
Egyéb specifikáció:	állami és magán ellátók

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Infertilitás (meddőség): egy év rendszeres, fogamzásgátlástól mentes, az ovuláció idejére eső házasság ellenére sem jön létre sikeres terhesség.

Subfertilis: a termékenység enyhe csökkenése, mely esetén neheztlenül, de egy évnél rövidebb idő alatt jön létre terhesség.

Asszisztált reprodukciós kezelések: azon kezelések összessége, melyek célja a zavart szenvedett reprodukciós működés helyreállítása az ivarsejtek találkozásának elősegítése révén.

In vitro fertilizációnak (IVF; szervezeten kívüli megtermékenyítés) minősül minden olyan beavatkozás, amelynek során a petesejtet a petefészekből eltávolítjuk és laboratóriumi körülmények között („in vitro”) termékenyítjük meg.

2. Rövidítések

AG	agonista analóg
AFC	antral follicle count (antrális tüszők száma)
AMH	antimüllerian hormon
ANT	antagonista analóg
ART	asszisztált reprodukciós módszerek (assisted reproductive technology)

ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance (atípusos laphámsejtek meghatározható ok nélkül)
BMI	testtömegindex (body mass index)
CC	clomifen-citrát
E₂	ösztadiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ET	embriótranszfer (embrióbeültetés)
EUG	méhén kívüli terhesség (extrauterine gravidity)
FSH	folliculus stimuláló hormon
GnRH	gonadotropin-releasing hormon
hCG	human chorialis gonadotropin
hMG	human menopausal gonadotropin
HP-FSH	nagymértékben tisztított (highly-purified) folliculus stimuláló hormon
HP-hMG	highly-purified human menopausal gonadotropin
HyCoSy	hysterosalpingo-contrast-sonographia
ICMART	International Committee for the Monitoring of ART
HSG	hysterosalpingographia
ICSI	intracytoplasmikus spermium injektálás
im.	intramuscularis
iv.	intravenosus
IVF	in vitro fertilisatio (szervezeten kívüli megtermékenyítés)
LH	luteinizáló hormon
MSZNUT	Magyar Szülészeti Nőgyógyászati Ultrahang Társaság
NE	nemzetközi egység
OHSS	ovarium hyperstimulációs szindróma
OPU	„ovum pick up” (petesejtnyerés)
P	progeszteron
PCOS	polycystás ovarium szindróma
PGD	preimplantációs genetikai diagnosztika
PGS	praeimplantációs genetikai screening
POF	premature ovarian failure (korai petefészek-elégtelenség)
PRL	prolaktin
RCT	randomizált kontrollált tanulmány
recFSH	rekombináns folliculus stimuláló hormon
reLH	rekombináns luteinizáló hormon
sc.	subcutan
SHSG	sonohysterosalpingographia
TESE	testicular sperm extraction (spermiumnyerés hereszövetből)
UH	ultrahang
WHO	World Health Organization

3. Bizonyítékok szintjei

Az irodalmi jegyzékben szereplő cikkek evidencia szintjének besorolása az ACOG 2005-os Compendium 276-278. oldalán leírtaknak megfelelően történt.

Bizonyíték fokozata	Meghatározás
Level I	randomizált kontrollált tanulmány
Level II-1	randomizált nem kontrollált tanulmány
Level II-2	eset-kontrollált, kohort tanulmányok (obszervációs tanulmány)
Level II-3	cross sectional tanulmány, nem kontrollált, nem randomizált tanulmány
Level III	esetleírás, esetsorozat, szakértői vélemény

Azokban az esetekben, amikor meta-analízisről, összefoglaló cikkről vagy tudományos társaságok álláspontjáról van szó vagy Level I. vagy Level III.-as besorolás történt. Amennyiben a cikk többnyire randomizált tanulmányokra épül akkor I-es, ha nem akkor III-as besorolást kapott.

4. Az ajánlások rangsorolása

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport a hazai gyakorlatnak megfelelően a NICE (2013) protokoll alapján végezte az ajánlások rangsorolását. A javaslatokat a következő fokozatok szerint osztályoztuk:

Evidencia szint	Ajánlások osztályozása
A	Közvetlenül I. szintű bizonyítékon alapul
B	Közvetlenül II. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. szintű bizonyítékból vezethető le
C	Közvetlenül III. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. ill. II. szintből vezethető le
D	Közvetlenül IV. szintű bizonyítékon alapul, vagy I., II. v. III. szintű bizonyítékból vezethető le.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Meddőség a gyermekre vágyó párok mintegy 15-20%-át érinti. Az utóbbi évtizedekben folyamatosan nő a meddő párok száma, melynek oka elsősorban a nők egyre idősebb korban történő gyermekvállalásában keresendő. A teherbeesés esélye a 30. életévtől folyamatosan csökken; a harmincas évek végétől az esélyek romlása felgyorsul és 45 éves korban már csak minimális esélye van a sikeres terhességnek.

Célok:

Jelen irányelv célja, hogy segítse az asszisztált reprodukcióval foglalkozó szakemberek napi munkáját azért, hogy a különböző asszisztált reprodukciós centrumokban hasonló szempontok szerint történjen a párok kivizsgálása és ellátása.

Az első IVF-kezelésektől eltelt három évtized során nagyon dinamikus fejlődött ez a tudományág és 2013-ra világszerte már, több mint 8 millió gyermek születése köszönhető ennek a módszernek. Magyarországon a születendő gyermekek mintegy 1,5-2%-a IVF- kezelést követően fogam, más európai országokban ez az arány 1,5-4,5% között mozog. A meddő párok nagy részének nem IVF-kezelésre van szüksége, hanem egyéb meddőségi kezelésre, de folyamatosan nő az IVF-kezelésre váró párok száma is.

Szintén célkitűzése az irányelvnek, hogy a folyamatosan megjelenő tanulmányokból kiszűrje a napi gyakorlat számára a legfontosabb eredményeket, és ezáltal tovább tudja emelni az ellátás színvonalát és eredményességét.

Az irányelv összeállításakor figyelembe vettük a szakirodalomban elérhető ide vonatkozó cikkek következtetéseit, illetve a különböző szakmai társaságok ajánlásait. Az irányelvet elsősorban szervezeten kívüli

megtermékenyítéssel (IVF-ET) foglalkozó szakembereknek szánjuk, de hasznos lehet minden olyan nőgyógyásznak, aki meddőséggel foglalkozik.

2. Felhasználói célcsoport

Meddőségi kivizsgálással és kezeléssel foglalkozó szülész-nőgyógyászok.
Szülészeti szakmai ellátásban résztvevő szakemberek, valamint meddőségi ellátást nyújtó intézmények vezetői és munkatársai: andrológus, urológus, biológus, pszichológus.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv ajánlásait az eredeti bizonyítékok feldolgozásával fogalmazták meg, nincs kapcsolata külföldi irányelvekkel.

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A meddőség kivizsgálása

Ajánlás1

A meddőség általános kivizsgálása során használt vizsgálatok, beavatkozások

Meddőségi kivizsgálás egy év (35 év felett 6 hónap) próbálkozás után javasolható, illetve ismert klinikai ok fennállása esetén bármikor elkezdhető. Miután a meddőség nem csak a nőt vagy a férfit érinti, hanem párokat, ezért a kivizsgálás során mindkét partnert párhuzamosan vizsgálni kell.

A kivizsgálás során minimálisan a petefészkek működését, a spermiumtermelést és az anatómiai viszonyokat (méh, petevezetékek állapota, andrológiai státusz) szükséges felmérni. Szükség szerint azonban további vizsgálatok is indokoltak lehetnek. Egy-egy célra többféle vizsgálat is alkalmas lehet. Ilyen esetben azt célszerű választani, amellyikkel a kezelőorvosnak a legtöbb tapasztalata van.

Konzultáció, fontosabb szempontok:

- meddőség tartama, korábbi kivizsgálás(ok), kezelés(ek) részletei
- szülészeti kórelőzmény (terhességek száma, fogamzás módja, terhesség alatti komplikációk, szülés utáni komplikációk)
- menstruáció jellege (menarche ideje, ciklusok rendszeressége, menstruáció időtartama, lefolyása, utolsó menstruáció ideje)
- korábbi fogamzásgátlás módja, annak esetleges mellékhatásai, szövődményei
- korábbi nőgyógyászati betegségek és azok ellátása (kismencedeai gyulladás, nemi úton terjedő infekció, ovárium cysta, endometriózis, myoma, rendellenes cytológia)
- korábbi műtétek (nőgyógyászati műtétek esetén műtéti dokumentáció beszerzése)
- belgyógyászati betegségek, különös tekintettel a teherbeesést befolyásoló, vagy terhesség alatt komplikációt okozó problémákra (pl.: magas vérnyomás, cukorbetegség, lupus, stb.)
- gyógyszerek szedése, gyógyszerallergia
- élvezeti szerek használata
- familiárisan előforduló problémák (genetikai betegség, rákos megbetegedés, belgyógyászati betegségek)
- andrológiai konzultáció:
 - meddőség tartama, korábbi kivizsgálás(ok), kezelés(ek) részletei
 - korábbi urológiai és andrológiai betegségek, életmódi tényezők, szexuális anamnézis
 - korábbi műtétek (uro/andrológiai műtétek esetén műtéti dokumentáció beszerzése)
 - belgyógyászati betegségek
 - gyógyszerek szedése, gyógyszerallergia
 - familiárisan előforduló problémák
-

Fizikális vizsgálat:

- testsúly, testmagasság rögzítése
- általános habitus, endokrinológiai problémára utaló fizikális jegyek

- indokolt esetben emlő vizsgálat (pl.: galactorrhoea panasz esetén)
- külső genitáliák vizsgálata
- bimanuális vizsgálat
- áttekintő gray-scale kismencedei transvaginalis UH-vizsgálat (MSZNUT ajánlás szerint)

Ovuláció igazolása (Level II-2):

- luteális fázisban mért szérumszintű progeszteron szint, mely legalább a 3 ng/ml-t eléri
- alaphőmérséklet mérése során nyert bifázisos görbe
- pozitív vizelet LH-teszt
- egy cikluson belüli többszöri ultrahangvizsgálat, melynek során tüszőnövekedés, majd annak ovulációkor történő összeesése, és szabad hasúri folyadék megjelenése dokumentálható
- endometrium biopszia, mely az ovulációt követő jellegzetes szekréciós változásokat mutatja

A petefészek funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing”)(Level II-2):

- A menstruáció 2-4 napján szérumszintű ösztadiol (E_2), szérumszintű follikulus stimuláló hormon (FSH), szérumszintű luteinizáló hormon (LH) meghatározás és/vagy
- ciklusnaptól függetlenül anti-müllerian hormon (AMH) szint meghatározás és/vagy
- kiegészítő vizsgálatként ciklus eleji antrális tüszőszám (AFC) vizsgálata

Egyéb hormonvizsgálatok: prolaktin (PRL) és thyreoidea stimuláló hormon (TSH) meghatározás, klinikailag indokolt esetben egyéb hormonális vizsgálatok végzése mérlegelendő.

Andrológiai fizikális vizsgálat:

- testsúly, testmagasság, centrális obezitás rögzítése
- általános habitus, endokrinológiai problémára utaló fizikális jegyek
- külső genitálék vizsgálata, herevolumen, mellékherék, ondóvezetékek, pénisz státuszának dokumentálása
- infekció gynúja esetén rektális digitális vizsgálat
- scrotalis UH-vizsgálat

Spermavizsgálat: 2-7 (a gyakorlatban inkább 3-5) nap karenciát követően, maszturbáció útján nyert ondó minőségi és mennyiségi vizsgálata kizárólag a WHO által előírt kritériumok szerint (WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen – 5th edition - 2010). A férfi vizsgálatánál nem elegendő a spermaanalízis végzése, andrológiai szakvizsgálat szükséges – ennek következményeként további andrológiai célvizsgálatok történhetnek (genetika, endokrinológia, spermium funkcionális tesztek, biokémiai vizsgálatok, infekciók vizsgálata).

Petevezetékek átjárhatósági vizsgálata (Level II-III):

- hysterosalpingographia (HSG)
- hysterosalpingo-contrast-sonographia (HyCoSy)
- chromopertubatio laparoscopia során
- transvaginalis hydrolaparoscopia chromopertubatióval

Méhüreg alakjainak vizsgálata (Level II-1):

- hysteroscopia vagy ambuláns hysteroscopia
- HSG
- HyCoSy vagy saline sonohysterogram
- MRI (elsősorban az uterus fejlődési rendellenességeinek vizsgálatában segíthet)
- ultrahang (főleg 3D-UH)

Cervix vizsgálata:

- a cervix megfigyelése kapcsán annak pozícióját figyeljük meg, ill. kóros hámelváltozásra vagy gyulladásra utaló jelek válhatnak nyilvánvalóvá
- postcoitalis vizsgálat: a cervixnyák mennyiségi, minőségi vizsgálatát teszti lehetővé, és a spermium-cervixnyák interakcióját lehet felmérni. Mivel a vizsgálat kivitelezése nehézkes, kiértékelése szubjektív, a postcoitalis vizsgálat eredménye nem korrelál jól a teherbeesés valószínűségével és a vizsgálat legtöbbször nem befolyásolja a választott kezelést (mind a cervix eredetű, mind az ismeretlen eredetű meddőség optimális kezelése ovulációindukció intrauterin inszeminációval kombinálva), ezért elvégzése **nem** javasolt

Laparoscopia, hasüreg, peritoneum vizsgálata:

- a peritoneum vizsgálata nem szükséges rutin jelleggel a meddőség megfelelő kivizsgálásához (Level III). Amennyiben endometriózis komoly gyanúja felmerül vagy több sikertelen próbálkozás után ilyen irányú

információt keres a kezelőorvos, laparoscopia elvégezhető. A korai stádiumú endometriózis műtéti kezelése emeli a teherbeesés esélyét. (Level I) Nagyobb endometriomák eltávolítása asszisztált reprodukciós beavatkozás előtt szóba jöhet, de a műtét ovárium funkcióját károsan befolyásoló hatása miatt egyénileg mérlegelendő. (Level II-2)

- polycystás ovárium szindrómában (PCOS) az ováriumok laparoscopos elektorkoagulációja csak abban az esetben javasolt, amennyiben az egyéb rendelkezésre álló módszerek egyike sem volt alkalmas az ovárium funkció visszaállítására (életmódváltoztatás, CC, gonadotropin, inzulin-szenzitizáló szerek, aromatázgátlók) (Level I)
- diagnosztikus laparoscopia hysteroscopiával kombinálva segítheti az uterus fejlődési rendellenességeinek pontos diagnózisát
- laparoscopia biztonságosabbá teheti az operatív hysteroscopos beavatkozásokat
- laparoscopos adhesiolysis és tubaplasztika sikeresen kezelheti a petevezeték- és peritonealis eredetű meddőséget
- laparoscopia chromopertubatióval a kürtök átjárhatóságának diagnosztikájában kap fontos szerepet

Immunológiai vizsgálatok:

- rutin meddőségi kivizsgálásban nem jönnek szóba (Level III)
- habituális vetélés esetén antifoszfolipid antitestek vizsgálata, ill. thrombophilia irányában a vizsgálatok elvégzése indokolt (Level I)
- immunológiai vizsgálatok (lymphocyta altípusok vizsgálata, cytokinek meghatározása, ill. egyéb növekedési faktorok vizsgálata) csak klinikai kísérletek részeként javasoltak. Ezek pontos szerepe a meddőségben egyelőre nem ismert. Jelenleg olyan immunológiai kezelés, mely bizonyítottan javítja a meddőségi terápia kimenetelét, nincs (Level III)
- pajzsmirigyellenes antitestek vizsgálata hypo-, ill hyperthyreosis esetén mérlegelendő
- ováriumellenes antitestek a korai petefészek elégtelenség („premature ovarian failure”, POF) kialakulásában játszhatnak szerepet. Kimutatásuk nem befolyásolja a POF-fal kapcsolatos meddőség ellátását.
- POF és habituális vetélés esetén anti-TPO vizsgálat végzése javasolt
- egyéb autoantitestek (pl.: anti-nukleáris antitest) kimutatása nem befolyásolja a meddőségi kezelés lefolyását, ezért ilyen irányú vizsgálat elvégzése nem indokolt

Genetikai vizsgálat

- amennyiben a kórtörténetben habituális vetélés szerepel, karyotípus meghatározás javasolt a pár mindkét tagjánál (Level II-2/3)
- amennyiben a kórtörténetben, a családban halmozottan előforduló genetikai rendellenesség szerepel, ill. korábbi terhességben súlyos fejlődési rendellenesség volt, genetikai tanácsadás javasolt és karyotípus meghatározás jön szóba
- több sikertelen ART beavatkozás után karyotípus vizsgálat elvégzése mérlegelendő (Level II-3)
- súlyos férfi eredetű meddőség esetén szükséges genetikai vizsgálatokról az andrológiai szakorvosi vizsgálat tesz javaslatot

IVF-kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok

Ajánlás2

Első IVF-kezelés előtt az alábbi vizsgálatok elvégzése szükséges

- A petefészek funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing”): a ciklus 2-4. napja között (FSH, LH, ösztradiol, prolaktin, TSH) és/vagy ciklustól függetlenül anti-müllerian hormon (AMH) és/vagy kiegészítésként antralis folliculus szám (AFC) ultrahanggal végzett meghatározása.
- Andrológiai szakorvosi vizsgálat
- Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata
- Hüvelyváladék vizsgálata (szűrés Chlamydia trachomatisra, klinikailag indokolt esetben a váladék bakteriológiai vizsgálata)

Cytológia:

- egy éven belüli negatív (vagy Bethesda-beosztás szerint ASC-US) cytológia szükséges
- amennyiben korábbi cervix dysplasia gyakoribb szűrést tesz szükségessé, 6 hónapon belüli negatív eredmény szükséges

Szerológiai vizsgálat:

- a pár mindkét tagjánál egy éven belül hepatitis B, C ill. HIV-szűrés végzendő. Pozitív lelet esetén a fertőzőképesség kizárása szükséges. Fertőzőképesség esetén csak olyan intézményben végezhető el a beavatkozás, melynek laboratóriuma megfelel az ESHRE IVF-laboratóriumok működésére vonatkozó irányelveinek.

- 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

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 anaesthesiologiai irányelveknek megfelelően kell elvégezni, egy hónapon belüli vérkép vizsgálat végzése javasolt.

Adminisztratív, jogi feltételek:

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

Ajánlás3

Ismételt IVF kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok:

A petefészkek funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing”) elvégzése javasolt

- 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
- amennyiben a páciens 39 év feletti

Andrológiai szakorvosi vizsgálat

- IVF kezelés megkezdése előtt ill. egy éven túli újabb IVF kezelés előtt szükséges
- amennyiben a korábbi próbálkozás óta olyan andrológiai/urologiai beavatkozás, vagy gyógyszeres kezelés történt, amely a spermiumtermelést befolyásolhatta

Méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata

- 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 patológias tényező (myoma, polyp, stb.) jelenlétét
- amennyiben bármilyen vizsgálat (fizikális vizsgálat, UH-vizsgálat) felveti kóros folyamat jelenlétét

Hüvelyváladék vizsgálata klinikailag indokolt esetben

Cytológia:

- egy éven belüli negatív (vagy Bethesda-beosztás szerint ASC-US) cytológia szükséges
- amennyiben korábbi cervix dysplasia gyakoribb szűrést tesz szükségessé, 6 hónapon belüli negatív eredmény szükséges

Szerológiai vizsgálat

- a pár mindkét tagjánál egy éven belüli hepatitis B, C ill. HIV-szűrés (lásd a meddőség általános kivizsgálása során használt vizsgálatok, beavatkozások pont alatt)

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 anaesthesiologiai irányelveknek megfelelően kell elvégezni. Egy hónapon belüli vérkép vizsgálat végzése javasolt.
- PCOS-nél, obesitásnál, cukorbetegsége utaló családi anamnézisével OGTT vagy inzulin rezisztencia (IR) vizsgálat végzése mérlegendő.

Három sikertelen IVF kezelést követően a következő IVF-kezelés végzése előtt egyéni elbírálás alapján, immunológiai- és genetikai vizsgálat és laparoscopia végzése javasolt.

Adminisztratív, jogi feltételek: Az előző beavatkozás óta legalább három hónapnak kell eltelnie.

Ajánlás4

Intrauterin inseminációt megelőzően végzendő vizsgálatok

Női partner hormonvizsgálata a ciklus 3-5. napján (a petefészek funkcionális vizsgálata és egyéb hormonvizsgálatok pont)

Homológ inseminatio esetén a férfi partnernél spermaanalízis, andrológiai szakorvosi vizsgálat (Spermavizsgálat pont)

Petevezetékek átjárhatóságának vizsgálata (Petevezetékek átjárhatósági vizsgálata pont)

A meddőség kezelése

Megfelelő kivizsgálás után törekedni kell arra, hogy a pár számára a lehető legegyszerűbb, eredményre vezető és testre szabott terápiás módot válasszuk meg. Alapvetően in vivo és in vitro lehetőségek jönnek szóba. Az in vivo kezelésekből közös, hogy a terhesség létrejöttét segítik, de a megtermékenyítés és korai embriófejlődés spontán, a petevezetékben következik be.

Ajánlás5

In vivo lehetőségek

- **Tanácsadás (pl. ovulációs teszt használata, házasság megfelelő időzítése)**
- **Életmódbeli változtatások (pl. fogyás túlsúly esetén)**
- **Gyógyszeres kezelés**
- gyulladáscsökkentő kezelés
- endokrin problémák gyógyszeres ellátása (pl.: hyperprolactinaemia)
- spermiumtermelés gyógyszeres serkentése, hormonális és nem hormonális kezelés
- tüszőérés gyógyszeres stimulációja
- **Intrauterin inseminatio (ondófelhelyezés)**

Homológ intrauterin inseminatio javallatai:

- Javallatok a női partner részéről:
 - a. ovulációs zavar
 - b. endometriosis (American Fertility Society I. és II. stádium)
 - c. közösülési képtelenség (pl. vaginizmus)
- Javallatok a férfi partner részéről:
 - d. mérsékelt fokú nemzőképesség-csökkenés (oligo/-, asthenozoospermia) – a teljes motilis, ill. progresszívan motilis spermiumok számának függvényében
 - e. spermiumfunkció igazolt zavara, immuninfertilitás
 - f. erectilis dysfunctio/ejakulációs zavarok
- Kombinált női és férfi okok
- Ismeretlen eredetű meddőség
- Vallási vagy egyéb okból a javasolt IVF-kezelés elutasítása

Heterológ intrauterin inseminatio javallatai:

- azoospermia azon esetei, amikor spermium műtéti úton sem nyerhető, vagy a pár a sebészispermiumnyerést nem vállalja.
- olyan súlyos férfi nemzőképesség-zavar, amikor a spermiumokkal a normál megtermékenyülés esélye minimális
- súlyos, nem kezelhető ejakulációs zavarban, amennyiben a pár a spermiumnyerési beavatkozást elutasítja és egyéb ART nem vezetett sikerre
- amennyiben több IVF kezelés során ICSI kezeléssel sem sikerült a petesejtek megtermékenyítése, és ennek férfi eredete feltételezhető
- Rh-isoimmunizált nőbeteg, amennyiben a terhesség alatti kezelésnek nincs meg a lehetősége vagy a pár ezt nem vállalja
- olyan genetikai ok, melyben az utód súlyos, genetikai betegség által nagy valószínűséggel érintve lenne és a megfelelő preimplantációs vagy prenatalis diagnosztikára nincs lehetőség
- egyedülálló nő kezelése

Intrauterin inseminatio ellenjavallatai:

- mindkét oldalon lezárt vagy eltávolított petevezetékek
- folliculometria során háromnál több ≥ 16 mm átmérőjű tüsző jelenléte
- aktív, súlyos genitális fertőzés

- súlyos fokú férfi nemzőképesség-zavar (andrológiai szakorvosi vélemény)
- a kezelés során használatos gyógyszerek használatának bármilyen 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
- nem kivizsgált, kezelt cervix dysplasia
- beleegyező nyilatkozat vagy az adatszolgáltatáshoz hozzájárulás hiánya a pár valamelyik tagjától

Intrauterin inseminatio végzése spontán ciklusban vagy ovulatioinductiót követően javasolt. Tüszőrepesztésre 5-10.000 NE urinális eredetű illetve 250 mcg rekombináns choriogonadotropin vagy egyszeri GnRH-agonista (pl. 0,2 mg inj. Gonapeptyl sc.) alkalmazandó.

Intrauterin inseminatio elvégzésének feltételei:

- ultrahangvizsgálattal legalább egy ≥ 16 mm átmérőjű folliculus igazolása
- megfelelő méhnyálkahártya vastagság (> 6 mm)
- az inseminatióra kerülő mintában a teljes mozgó spermiumszám (kezdeti mintában) legalább 10 millió, preparálási eljárást követően a teljes mozgó spermiumszám legalább 5 millió spermium. A spermium normál morfológia megfelelő aránya (WHO „strict” kritériumok szerint).
- teljeskörű tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozat mindkét fél részéről (heterológ inseminatio esetén a nő részéről)

Spermium-preparálás javasolható technikája inseminatio céljára:

- normozoospermia esetén swim-up technika
- oligozoospermia esetén sűrűség-grádiens centrifugálás

Intrauterin inseminatio technikája:

- Intrauterin inseminatio elvégzése hüvelyi feltárásban flexibilis inseminációs katéterrel javasolt. Szükség esetén a portio golyófogóval kifogható. Amennyiben flexibilis katéterrel az uterus nem szondázható, merev katéter is használható.
- Az inseminatiót 0,2-1,0 ml spermapreparátum intrauterin lassú befecskendezésével javasolt végezni.
- Egy ciklusban egy inseminatio végzése javasolt.
- **Műtéti rekonstrukció**
- (pl.: tubaplasztika, fejlődési rendellenességek korrekciója, vas deferens anasztomózis, stb). Tekintettel a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel elérhető magasabb terhességi arányra, a petevezeték rekonstrukcióját célzó műtéti indikáció felállítása csak az IVF korlátozott alkalmazhatósága esetén (pl. vallási okok), egyéni méregelés után javasolt.
- **Endometriózis kezelése**
- **A fenti kezelések kombinációja**

Ajánlás

Szervezeten kívüli megtermékenyítés (in vitro fertilizáció = IVF)

In vitro fertilizáció javallatai

- petevezeték eredetű meddőség (mindkét petevezető hiánya, vagy elzáródása, kiterjedt kismedencei adhéziók, sikertelen tuba plasztika, korábbi ismételt extrauterin graviditás)
- III-IV. stádiumú endometriózis (ASRM beosztás szerint)
- I-II. stádiumú endometriózis sikertelen egyéb kezelést (stimulációval kombinált inszemináció) követően
- súlyos férfi eredetű nemzőképesség-zavar (andrológiai szakorvosi vélemény)
- elégtelen petefészek működés, mely donor petesejt használatát igényli
- ovulációs zavar, melynek stimulációs kezelése inszeminációval kombinálva vagy nélküle nem vezetett terhességhez
- genetikai rendellenesség, mely preimplantációs genetikai vizsgálat elvégzését igényli
- idiopathiás meddőség, melynek stimulációs kezelése inszeminációval kombinálva vagy nélküle nem vezetett terhességhez
- csökkent petefészek működés (idősebb reprodukciós kor [38 év felett], 35 év felett rossz ovárium működésre utaló hormonális eredmények)

Az irányelvnek életkorra történő utalások szakmai körökben elfogadott általános elvek szerint történtek. Kellően indokolt, speciális körülmények között ettől el lehet térni.

Ajánlás7

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) emlődaganat
- olyan anatómiai eltérés, mely a kezelés biztonságos kivitelezését akadályozza (pl.: petefészek rendellenes helyzete, mely a petesejtleszívást nem teszi lehetővé)
- olyan anatómiai defektus mely a kezelés sikerességét kizárja (pl.: terhesség kihordására alkalmatlan méh [kivéve, ha dajkaterhességről van szó], petefészkek hiánya [kivéve, ha donor petesejt felhasználására kerül sor])
- Bethesda-klasszifikáció szerint LSIL vagy annál súlyosabb fokú cervicalis 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%)

Ajánlás8

Kezelés

Az IVF-kezelés lépései

- Petefészek-működés szuppressziója
- Petefészek-működés stimulációja
- Petesejtleszívás
- Megtermékenyítés
- Asszisztált hatching (AH)
- Embrióbeültetés (embriotransfer = ET)
- Sárgatestfázis támogatása
- Kryociklus
- Preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD)
- Egyéb speciális ART beavatkozások

Szuppresszió:

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

Stimuláció:

A petefészek stimuláció célja 8-12 petesejt egyidejű érésének biztosítása. 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 funkcióra utaló eredmények mellett (FSH < 10 IU/l, 4ng/ml > AMH > 1ng/ml, AFC 8-15). Gyenge válasz várható 40 éves kor felett, rossz petefészek funkcióra utaló vizsgálatok mellett (FSH > 10 IU/l, AMH < 1ng/ml, AFC<7), korábbi rossz válasz esetén (kevés [\leq 3] petesejt, alacsony ösztadiol 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.

Várható jó válasz („normal responder”) esetén:

Luteális hosszú GnRH-analóg protokoll

Ha a betegnek rendszeres ciklusai vannak:

- Az ovulációt követő 7. napon a páciens megkezdheti a GnRH-agonista analóg adagolását
- 10-14 nappal a GnRH analóg elindítása után, szuppresszió ellenőrzése UH vizsgálattal +/- szérum ösztadiol meghatározással

- Amennyiben az ovárium működés szupprimált, a GnRH analóg dózisát felére csökkenti a páciens és elindítja a gonadotropin adagolását
- 4-7 nappal a stimuláció elkezdése után follikulometria +/- szérum ösztradiol meghatározás
- A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a stimulációra adott válasz függvényében
- Ha a 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
- A hCG injekciót követően 34-36 óra múlva végzendő a petesejtleszívás

Ha a beteg oligo- vagy anovulációs:

- A kezelés spontán vérzéssel, vagy annak hiányában megvonásos vérzés meghozásával (progeszteron készítmény adását követően) indul
- A spontán vérzés, vagy megvonásos vérzés 2-3 napjától orális antikoncipiens (OAC) szedése indul. A tablettát 7-10 napjától, a választott GnRH analóg is elindul
- 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
- Amennyiben az ovárium működés szupprimált, a stimuláció a fentihez hasonló módon történik

Luteális long protokoll depot GnRH analóg felhasználásával:

- Az utolsó depot GnRH analóg adását követően 3 héttel szuppresszió ellenőrzése
- Amennyiben a petefészek működése szupprimált, a stimuláció gonadotropin adagolással elindulhat. Tartós szuppressziót követően LH tartalmú készítmény adása javasolt
- A kezelés és a gonadotropin dózisának változtatása a fentiekhez hasonlóan történik

GnRH antagonistá felhasználása:

- A kezelést megelőzheti előkezelés OAC-sel, vagy spontán, vagy megvonásos vérzéssel is elindulhat
- 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
- Az első ultrahang vizsgálat öt-hét nap stimuláció után szükséges. A vizsgálat eredményének függvényében a gonadotropin dózisa csökkenthető, vagy emelhető
- Ennél a stimulációnál GnRH antagonistá segítségével akadályozzuk meg a korai LH csúcsot. 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 és az ösztradiol 1400-1600 pmol/l-es szintet ér el. A fix séma szerint a GnRH antagonistát a stimuláció 6 napján kell elindítani
- GnRH antagonistá adható napi dózisban vagy egyszeri 3 mg-os dózisban, majd az antagonistá 5. napjától, ha szükséges, további 0,25 mg-os adagokban. A GnRH antagonistát a hCG injekció napján is adni kell
- Ha a vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb, 5000-10000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként
- GnRH antagonistá használata mellett az ovulációhoz vezető folyamat GnRH analóggal is kiváltható. GnRH analóg használata mellett kevesebb a hyperstimuláció
- A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva történik petesejtleszívás
- A GnRH antagonistá elindításakor nem szükséges a gonadotropin dózisának emelése, vagy a stimuláló szerek kiegészítése LH tartalmú készítménnyel

„Lágy” (mild) protokoll

Lényege, hogy kíméletes, kevés stimulációs szert igényel, olcsó. Célja kevés, jó minőségű petesejt nyérése és embrió létrejötte. A 150 NE gonadotropinnal végzett kezelést a menses 5-6. napján indítjuk és az 5.-6. naptól GnRH-antagonista szuppresszió történik napi 0,25 mg-s adagokban. A GnRH antagonistá felhasználása pont megegyezik a „GnRH antagonistá felhasználása” c. protokollal

Várható rossz válasz esetén az alábbi stimulációs protokollok használata javasolt:

- GnRH short protokoll
- GnRH ultrashort protokoll
- GnRH stop protokoll
- Clomiphene citrát és gonadotropinok kombinációja, GnRH antagonistá kiegészítéssel
- Nem stimulált ciklus („natural cycle”)

GnRH short- és ultrashort protokoll:

- Amennyiben a GnRH analógot a follikuláris 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 follikuláris fázis eleji stimuláló hatást használják ki a különböző rövid

protokollok

- A kezelés indulhat OAC előkezeléssel, az utolsó tablettát követő 4-5. napon, vagy a spontán, vagy a megvonásos vérzés 2-3. napján vagy a luteális fázisban indított ösztadiol mellett jelentkező vérzéssel
- A stimuláció első napján csak GnRH analógot kap a páciens
- 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
- 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
- Öt nap gonadotropin stimuláció után follikulometria +/- szérum ösztadiol meghatározás
- A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében
- Ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5000-10000 IU hCG im. (vagy 250 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként
- A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás

GnRH analóg stop protokoll

- A GnRH analóg adagolása a luteális long protokollhoz hasonlóan a luteális fázisban (21. nap, vagy pozitív vizelet LH teszt-et követő 7. napon) indul
- 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
- Öt nap gonadotropin stimuláció után follikulometria +/- szérum ösztadiol meghatározás
- A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében
- Ha a vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5000-10000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként
- A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás

Clomiphene plusz gonadotropin protokoll

- 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.
- A kezelés indulhat OAC előkezeléssel az utolsó tablettát követő 4-5. napon, vagy a spontán, vagy megvonásos vérzés 2-3. napján.
- Clomiphene citrátot öt napon át napi 100 mg-os dózisban kapja a páciens.
- A gonadotropinok eleinte vagy másnaponta, vagy két nap késéssel naponta adhatóak.
- Az első follikulometria 7 nap stimulációt követően történik meg.
- A follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében.
- A kezelés hatékonyságát emeli, ha a spontán LH csúcsot 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.
- Ha a vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5000-10000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként.
- A hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejtleszívás.

Spontán ciklus IVF

- 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.
- Ilyen esetben, a páciens a ciklus hosszának függvényében, a ciklus 7-10 napján jelentkezik az első UH kontrollra.
- Amennyiben a tüsző eléri a 17 mm-es átmérőt, 5000-10000 IU hCG im. adandó (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) a punkcióra való felkészülésként.
- A spontán LH surge kivédése céljából GnRH antagonistá használható a korábban említett szempontok szerint.
- A hCG injekciót követő 34-36 óra történik múlva petesejtleszívás.

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

Petesejtleszívás

- A petesejtleszívás ultrahangvezérlés mellett, a hüvelyen keresztül steril körülmények között történik.
- A beavatkozás elvégzéséhez célszerű, de nem kötelező narkózis használata.
- A beavatkozás elvégzésének tárgyi feltételei: hüvelyi ultrahang tüvezetővel, hüvelyi beavatkozáshoz szükséges eszközök (speculum, golyófogó, törölők, stb.), steril fiziológiás sóoldat a hüvely kiöblítéséhez, leszívóegység, megfelelő tápoldatok.
- A petesejtleszívás 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
 - a leszívó egység működésének ellenőrzése
 - a páciens elhelyezése kőmetsző helyzetben
 - intravénás narkózis beállítása
 - a hüvely kiöblítése fiziológiás sóoldattal
 - kétoldali, ultrahang vezérelt tüszőleszívás
 - a szűrások helyének ellenőrzése
 - narkózis megszüntetése
 - helyi érzéstelenítés alkalmazásakor 1-2 óra, narkózis után 4 óra megfigyelés szükséges. Saját felelősségére a páciens kísérőjével ennél hamarabb is távozhat.
 - a kezelőorvos a stabil állapotban levő páciens és kísérőjét elbocsátja

Megtermékenyítés

- A petesejtleszívás során nyert petesejtek megtermékenyítésére steril laboratóriumi körülmények között a beavatkozást követően 2-8 órával kerül sor.
- A megtermékenyítés történhet hagyományos inszeminációval, amikor petesejtenként kb. 100 000 megfelelően előkészített spermiumot a tenyésztőedénybe cseppentünk.
- Intracytoplazmatikus spermium injekció (ICSI) jelentheti a megoldást az alábbi esetekben:
 - amennyiben a spermiumkoncentráció/spermiumszám vagy minőség nem megfelelő (oligo-, astheno-, teratozoospermia)
 - ha a spermiumszám jó, de korábbi ciklus során a megtermékenyülés nem volt megfelelő (megtermékenyülési arány < 40%)
 - ha olyan speciális körülmény áll fenn, amely rosszabb megtermékenyülést sejtet (idősödő páciens [>40 év], emelkedett FSH-érték, kevés petesejt [≤ 3], súlyos endometriózis, korábbi sikertelen inszeminációs kezelések [fertilizációs zavar nem zárható ki])
 - olyan azoospermia vagy ejakulációs zavar esetén, amikor korábban fagyasztott spermium felhasználható
 - azoospermia vagy ejakulációs zavar esetén, amikor sebészi/mikrosebészeti úton nyert spermium felhasználható

Asszisztált hatching (Level I):

- A beágyazódási folyamat fontos része, az embriót körülvevő zona pellucida elvékonyodása, és az embrió kiszabadulása, amely folyamat enzimatikus és mechanikai hatásra megy végbe („hatching”). Ez a folyamat elősegíthető (mechanikusan, kémiai úton, lézerrel), és így bizonyos esetekben a beágyazódás esélye növelhető.
- Asszisztált hatching elvégzése mérlegelendő:
 - 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
 - Az asszisztált hatching kis mértékben emeli a monozygóta ikerterhesség előfordulását

Embrióbeültetés

- A létrejött embriók a petesejtleszívás utáni 2-6. napon ültethetőek vissza. A visszaültetett embriók számát úgy kell meghatározni, hogy a kezelés lehetőleg terhességgel végződjön, de minél kisebb valószínűséggel alakuljon ki többterhesség. Jó prognózisú páciensek esetében (37 év alatti kor, normál ovárium működés, jó stimulációs eredmény, jó szerkezetű embriók, számfeletti embriók krioprezervációhoz, első vagy második ciklus) egy, maximum két embrió visszaültetése javasolt. 38-40 éves kor között kettő, maximum három embrió visszaültetése javasolt. 40 év alatt, 5. napi transzfer esetén 2-nél több blastocysta transzfere csak

kivételes esetben, megfelelő tájékoztatást követően javasolt.

- 3-4 embrió visszültetése esetén a páciens tájékoztatni kell a többesterhesség lehetőségéről és csak megfelelő tájékoztatását követően, beleegyezésével történhet meg a beavatkozás.
- Az embrió transzfer során a visszaültetendő embriókat a méhüreg középső harmadába célszerű juttatni. A transzfer eredményességét növelheti, ha előre lemérjük a távolságot az uterusűr 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, tágitók) használatát mellőzni kell. A transzferhez nem szükséges szedálás, kivéve, ha a szedálással járó relaxáció nélkül az nem kivitelezhető.
- A transzfert követően fél-egy órával a páciens tanácsokkal ellátva otthonába távozzhat.

Luteális fázis támogatása (Level I):

- Részben a kezeléshez felhasznált gyógyszerek miatt (GnRH analóg), részben a follikulus punkció miatt, a petesejtleszívást követően célszerű a ciklus második felét hormonálisan támogatni. Ez történhet progeszteron készítménnyel vagy a sárgatestek működésének serkentésével.
- Progeszteron készítmény adható orális, transvaginális, intramusculáris vagy subcutan úton. Klinikai tanulmányok az orális készítményeket placébóval egyenértékűnek találták. Transzvaginális és muszkuláris progeszteron készítmények egyforma hatékonyak és a placébónál jobb eredményekre vezetnek.
- Progeszteron szubsztitúciót terhesség létrejötte esetén a luteo-placentáris váltásig célszerű folytatni, mely a terhesség 8-9. hetére megtörténik.
- hCG injekció a sárgatest működését serkenti a luteális fázisban. Mivel alkalmazása során ovárium túlstimuláció léphet fel, ezért felhasználása a progeszteron készítményekhez képest háttérbe szorult.
- Amennyiben az ovuláció kiváltása GnRH-analóggal történt, a tüszőleszívást követően 1500-2500 NE hCG adása javasolt a megfelelő klinikai kimenetel elérése céljából.

Cryopreservatio

- Embrió fagyasztás az alábbi körülmények között jöhet szóba:
- amennyiben a kezelés során visszaültetésre nem kerülő, számszerű 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 IVF ciklust embrió cryopreservatio céljából
- A fagyasztás feltétele minimum egy darab, szerkezetileg jó minőségű, az adott időpontnak megfelelő osztódási állapotú, fagyasztásra alkalmas embrió jelenléte.
- A fagyasztásból felengedett embriók visszaültetése történhet a páciens saját ciklusában, stimulált ciklusban, vagy mesterségesen felépített ciklusban.
- Fagyasztott embrió transzfer – saját ciklus:
- ciklus 7-8. napján UH, follikulometria (+/- ösztradiol 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
- 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
- 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 (transzdermális vagy orális) elindítani.

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

- PGD (ismert konkrét hiba keresése) javasolt ismert genetikai probléma esetén (pl.: kiegyensúlyozott transzlokáció, ill. monogénes öröklődésű problémánál). PGS (nem ismert, de nagyobb valószínűséggel előforduló probléma keresése) jöhet szóba 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)
- PGD lehetőséget nyújt a petesejt (poláris testből) vagy az embrió (blastomérből vagy blastocystából) genetikai vizsgálatára.
- 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).
- PGD – multi-FISH – több kromoszóma (5-11) vizsgálata: lehetőséget nyújthat euploid embriók kiválasztására. Az utóbbi években publikált RCT-k eredményei alapján a FISH technológiával végzett PGS nem javítja az IVF klinikai kimenetelét, ezért elvégzése nem javasolt.
- PGD – PCR: lehetővé teszi az embrióknak ismert monogénes vagy poligénes betegségekre vonatkozó szűrését.

Kivitelezés:

- A petesejtet körülvevő burkon folytonassági 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 blastomért vagy blastocysából 20-50 sejtet eltávolítani. A blastomereket 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. Blastociszta biopszia esetén 5-6. napon a vizsgált blastociszták egyenkénti lefagyasztása szükséges, mert az eredmény csak pár nap múlva várható, így visszaültetés csak a későbbi ciklusokban végezhető el.
- A genetikai vizsgálat eredményének függvényében, az egészséges embriók közül az 4-6. napon történik meg a transzfer.
- PGD után prenatalis genetikai vizsgálat elvégzése ajánlott a téves eredmények (2-4%) kizárásának céljából.
- Jelenleg újabb genetikai vizsgálatok állnak bevezetés alatt erre a célra (trophectoderm biopszia + comparative genomic hybridisation: CGH), azonban egyelőre csak igen speciális páciens csoportoknál (fiatal, kifejezetten jó válaszkészségű) tűnnek úgy, hogy javíthatják az IVF-kezelés kimenetelét.

Egyéb asszisztált reprodukciós beavatkozások (donor petesejt, donor spermium felhasználása, dajkaterhesség, petesejt fagyasztás)

Donor spermium felhasználásának indikációja (történhet inszeminációhoz vagy IVF-hoz, annak függvényében, hogy milyen egyéb meddőségi probléma áll fenn - andrológiai szakorvosi vélemény alapján):

- a spermakép rendkívül súlyos számbeli, minőségi (motilitási, morfológiai), vagy funkcionális eltérése
- spermiumok hiánya (ha sebészi módon sem nyerhető spermium, vagy amennyiben a pár a műtéti úton történő spermiumnyerést elutasítja)
- 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 petesejtek 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.

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

Az ivarsejtdonorok kivizsgálásának magába kell foglalnia az alábbi tesztek:

- anamnézis, családi kórtörténet, fizikális vizsgálat
- genetikai tanácsadás
- férfinél spermaanalízis (WHO V.) és andrológiai szakorvosi vizsgálat, míg nőnél ciklus diagnosztika
- általános laborok
- szűrővizsgálatok a donor szérumból: HIV, syphilis, hepatitis B, C; szűrővizsgálatok tenyésztéssel: Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis; szűrővizsgálatok PCR technikával: herpes genitalis, cytomegalovirus, chlamydia trachomatis”
- pszichológiai konzultáció

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

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 hátterében 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.)

Petesejtfagyasztás az alábbi javallatok alapján jöhet szóba:

- Daganatos betegség esetén gonadotoxikus kezelését megelőzően
- Veszélyes munkakörben dolgozók (pl.: rendőr, tűzoltó)
- IVF kezelés kapcsán, ha a férj a petesejteszívás napján nem képes ondómintát leadni
- Az IVF-ICSI kezelések igen kis százalékában előfordul, hogy a párok csak kisszámú petesejtet szeretnének megtermékenyíteni, mert az embrió fagyasztását vallási/etikai okokból szeretnék elkerülni. Ilyen esetben a petesejtek fagyasztása jelenthet megoldást
- Genetikai mutáció hordozók esetében (pl.: BRCA 1 és 2), amelyek mellett fiatal korban igen magas a petefészek vagy emlőcarcinoma rizikója és ezért elektív oophorectomia tervezett fiatalabb korban.
- Elektív petesejtfagyasztás fiatal korban a termékenység megőrzése céljából, arra az esetre, ha páciens nem talál időben megfelelő partnert családalapításhoz, vagy ha tanulmányai/munkája nem teszi lehetővé az ideálisabb, fiatal korban történő
- családalapítást. (A jelenlegi jogszabályok alapján ebből a javallatból nem végezhető.)

Ajánlás9

Petefészekszövet fagyasztása a fertilitás megőrzése céljából (jelenleg kutatási-kísérleti stádiumban van)

- daganatos betegségek miatt végzett kemoterápiás, műtéti kezelés előtt
- III. - IV. stádiumú endometriosis esetén
- kezdődő ovarium kimerülő esetén (főleg 35 év alatt)

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák):

Nincs

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

A szervezeten kívüli mesterséges megtermékenyítési program 30 éves múlta tekint vissza.

Jelenleg 13 centrum működik Magyarországon melyeknek nagy része rendelkezik NEAK szerződéssel, kisebb része privát ellátást végez.

Ciklusonként körülbelül 30-35% terhességi arány várható, amely megfelel az Európai átlagnak. Eddig kb. 50 ezer gyermek köszönheti életét az asszisztált reprodukciós eljárásoknak.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl.: licenc, akkreditáció, stb), kapacitása

Valamennyi orvosnak szükséges rendelkeznie szülész-nőgyógyász szakképesítéssel valamint kötelező ultrahang licenc vizsgával.

Egyre több intézet törekszik arra, hogy orvosai második szakvizsgaként endokrinológiai szakképesítéssel is rendelkezzen.

IVF centrumvezető olyan szülés nőgyógyász szakorvos lehet, aki 5 év asszisztált reprodukciós gyakorlattal rendelkezik.

A szövetenyésztési laboratórium vezetőjének (embriológus) 3 év IVF laborban eltöltött gyakorlattal kell rendelkeznie.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések

Az asszisztált reprodukciónak speciális személyi és tárgyi feltételei vannak.

Személyi feltételek: speciális elméleti és gyakorlati szaktudással rendelkező szülés-nőgyógyász szakorvos, egyetemi végzettségű biológus-embriológus és szakképzett szakasszisztencia szükséges.

Társszakmaként feltétlenül fontos az urológiai-andrológiai háttér biztosítása.

Tárgyi feltételek:

Speciális laboratóriumok- szövet és sejtenyésztésre alkalmas inkubátorok, speciális mikroszkopók centrifugák, fagyasztó és tároló berendezések biztosítása.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az asszisztált reprodukciós ellátásban részesülő nők és családtagjaik, hozzátartozóik különböző szociális, kulturális körből kerülnek ki. Ennek megfelelően vannak jól és kevésbé tájékozott páciensek. A kezelésbe vétel megkezdésétől folyamatosan megfelelő tájékoztatásban kell részesíteni őket, amely elsődlegesen az ellátó intézetek feladata.

1.4. Egyéb feltételek

Nincs.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nincs.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincs.

2.3. Táblázatok

Nincs.

2.4. Algoritmusok

Nincs.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nincs.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Nincs.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Soron kívüli felülvizsgálat: Ha a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai

ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be, az irányelvben meghatározott időpontnál korábban szükséges elvégezni bizonyos mértékű felülvizsgálatot.

Az irányelv vizsgálata jelenleg is folyik, aktualizálását a munkacsoport folyamatosan végzi.

A felülvizsgálat mértékét a felmerülő változás jellege és mértéke határozza meg. Ha a soron kívüli felülvizsgálat csak bizonyos ajánlásokat érintett, és az egész egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata nem történt meg, akkor a tervezett időpontban annak teljes körű felülvizsgálatának elvégzése szükséges. Az egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata során azonosítani kell, hogy új bizonyíték, vagy a hazai ellátó környezet változása miatt szükséges-e módosítani az egészségügyi szakmai irányelv valamely ajánlását.

Az irányelv felülvizsgálata három év múlva tervezett. Ekkor át kell tekinteni az eddig összegyűlt irodalmi adatokat, különös tekintettel az infertilitás és subfertilis kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről vonatkozó bizonyítékokra. A dokumentum felülvizsgálatát az Egészségügyi Szakmai Kollégium Szülészeti és nőgyógyászati, asszisztált reprodukció Tagozata kezdeményezi, a tényleges felülvizsgálatot pedig a Tagozat által kijelölt személyek végzik el. A kijelölt személyek feladata az irodalom kutatása, az időközben megjelent szakmai javaslatokban vagy vonatkozó jogszabályokban történt változások azonosítása, a folyamat során a közös, egymást tájékoztató és egymás feladatait támogató munka, az aktualizálás elvégzése és minderről a Tagozat tájékoztatása. Az irányelv felülvizsgálatának kezdeményezéséig a szakirodalom követése és az abban való magas szintű jártasság fenntartása a dokumentum szerzőinek folyamatos feladata. Az időközben megjelent releváns szakirodalommal, esetleges jogszabály módosításokkal kiegészített dokumentumot a Tagozat által kijelölt személyek a Tagozat rendelkezésére bocsátják, majd pedig a véleményező tagozatok számára megküldi. A véleményező tagozatoktól érkező visszajelzések alapján a Szülészeti és nőgyógyászati, asszisztált reprodukció Tagozat által kijelölt szerzők véglegesítik a dokumentum felülvizsgált és frissített változatát.

IX. IRODALOM

1. Stovall DW, Toma SK, Hammond MG, Talbert LM. The effect of age on female fecundity. *Obstet Gynecol.* 1991;77:33-6. (Level II-2)
2. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med.* 1982;306:404-6. (Level II-2)
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical Guideline no 4. The management of infertility in tertiary care *BJU International* 2001; 87:213-217. (Level I)
4. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril.* 2001;76:1185-90. (Level II-2)
5. Navot D., Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645-647.(Level II-2)
6. The ESHRE Capri Workshop Male Infertility Update *Hum Reprod* 1998;13:2025-2032. (Level III)
7. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervix mucous interaction. WHO, Cambridge, University Press, 4th edition, 1999. (Level III.)
8. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med.* 1999;340:177-83. (Level I)
9. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med.* 1997;337:217-22. (Level I)
10. Baramki TA. Hysterosalpingography. *Fertil Steril.* 2005;83:1595-606. (Level III)
11. Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Aksoy S, Hayran M. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography *Hum Reprod.* 1997;12:487-90. (Level II-1)
12. Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, Colombo M, Arnoldi M, Crosignani PG. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59:184-8. (Level II-1)
13. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78:699-704. (Level I)
14. ASRM A Practice Committee Report Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success October 1999. (Level I)
15. Immunological testing and interventions for recurrent reproductive failure Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Scientific Advisory Committee Opinion Paper 5 October 2003. (Level III)
16. Raziell A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R. Increased frequency of female

- partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;78:515-9. (Level II-3)
18. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles clomiphene citrate – intrauterine insemination *Fertil Steril.* 2002;78:1088-95. (Level II-2)
19. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril.* 2001;75:88-91. (Level II-1)
20. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:74-81. (Level II-3)
21. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 4 (Level I)
22. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 4 (Level I)
23. Damario MA, Moomjy M, Tortoriello D, Moy F, Davis O, and Rosenwaks Z. Delay of gonadotropin stimulation in patients receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy permits increased clinic efficiency and may enhance in vitro fertilization pregnancy rates. *Fert. Steril.* 1997; 68: 1004-10. (Level II-3)
24. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9:788-791. (Level II-2)
25. Ditkoff EC, Sauer MV. A combination of NETA and LA blocks the GnRH agonist response and minimizes cyst formation during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996; 11: 1035-7. (Level I)
26. Pantos K, Meimeth-Damianaki T, Vaxevanoglou T, Kapetanakis E., et al. Prospective study of modified GnRH agonist long protocol in an IVF program. *Fertil Steril* 1994; 61:709-713. (Level I)
27. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of GnRH agonist during ovulation induction for IVF. *Fert Steril* 1994; 61:880-5. (Level II-1)
29. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy result in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69:826-830. (Level II-2)
30. Schoolcraft WB, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved COH in poor responder IVF patients with microdose FSH flare, GH protocol. *Fertil Steril.* 1997;67:93-7. (Level II-1)
31. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, Liu HC, Rosenwaks Z., et al. Clomiphene citrate and hMG: an alternative stimulation protocol for selected failed IVF patients. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12:8-12. (Level II-1)
32. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2003;9:61-76. (Level III)
33. Surrey ES, Schoolcraft WB Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques *Fertil Steril* 2000; 73:667-676. (Level I)
34. Lewit N, Kol S, Manor D, Itskovitz-Eldor J. Comparison of gonadotrophin-releasing hormone analogues and human chorionic gonadotrophin for the induction of ovulation and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Hum Reprod.* 1996;11:1399-402. (Level II-2)
35. van der Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S, Naaktgeboren N. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2005;83:612-7. (Level II-1)
36. Tournaye H, Verheyen G, Albano C, Camus M, Van Landuyt L, Devroey P, Van Steirteghem A. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Fertil Steril.* 2002;78:1030-7. (Level I)
37. Daya S, Gunby J Luteal phase support in assisted reproduction cycles (Review) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; issue 3:Art. No.:CD004830. (Level I)
38. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sciajno R, Flamigni C. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2002;77:956-60. (Level I)
39. ASRM Practice Committee Report The role of assisted hatching in IVF: a review of the literature August 2000. (Level I)
40. Sallam HN, Sadek SS, Agameya AF. Assisted hatching--a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20:332-42. (Level I)
41. Munné S, Cohen J, Sable D Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications *Fertil Steril* 2002; 78:234-236. (Level III)
42. Borini A, Levi Setti PE, Anserini P. et al. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte

- cryopreservation: clinical outcome. *Fertil Steril*. 2010;94,5:1662-1668. (Level II)
43. Rienzi L, Romano S, Albricci L et al. Embryo development of fresh „versus” vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study”. *Hum Repr*. 2010;25,1:66-73. (Level III)
44. Lore AW, Mangu PB, Beck LN, Magdalinski AJ, Partridge AH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J of Clinical Oncology*. 2013;31.19:2500-2510. (Level I)
45. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynecology. 2012; 26,3:391-405 (Level II)
46. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskői B, Cseh S. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *BioMed Research International*. 2014; 307268,9 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/307268> (Level III)
47. Badawy A, Khiary M, Ragab A, Hassan M, Sherif L. Laparoscopy--or not--for management of unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(7):712-5. (Level-I)
48. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW, Naus GJ. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod*. 1994 Dec;9(12):2306-10. (Level II-2)
49. Ando T, Suganuma N, Furuhashi M, Asada Y, Kondo I, Tomoda Y. Successful glucocorticoid treatment for patients with abnormal autoimmunity on in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:776-81. (Level II-2)
50. Rombauts L, Suikkari AM, MacLachlan V, Trounson AO, Healy DL. Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril*. 1998 Apr;69(4):665-9. (Level I)
51. Kansal Kalra S, Ratcliffe S, Gracia CR, Martino L, Coutifaris C, Barnhart KT. Randomized controlled pilot trial of luteal phase recombinant FSH stimulation in poor responders. *Reprod Biomed Online*. 2008 Dec;17(6):745-50. (Level I)
52. Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, Hao C. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Sep 1;22(3):193-198. (Level II-1)
53. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online*. 2014 Dec;29(6):684-91. (Level II-1)
54. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, Fiorini F, Barnocchi N, Bulletti FM, Rienzi L, Ubaldi FM. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 14;9:317. (Level II-1)
55. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, Vanderpoel S, Racowsky C. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):139-155. (Level I)
56. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):433-57. (Level I)
57. Wei D, Liu JY, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu JQ, Tan J, Liang X, Cao Y, Wang Z, Qin Y, Zhao H, Zhou Y, Ren H, Hao G, Ling X, Zhao J, Zhang Y, Qi X, Zhang L, Deng X, Chen X, Zhu Y, Wang X, Tian LF, Lv Q, Ma X, Zhang H, Legro RS, Chen ZJ. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Mar 30;393(10178):1310-1318. (Level I)
58. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, Zhu Y, Deng X, Qi X, Li H, Ma X, Ren H, Wang Y, Zhang D, Wang B, Liu F, Wu Q, Wang Z, Bai H, Li Y, Zhou Y, Sun M, Liu H, Li J, Zhang L, Chen X, Zhang S, Sun X, Legro RS, Chen ZJ. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):126-136. (Level I)
59. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, Huynh BG, Ha DT, Pham TD, Nguyen LK, Norman RJ, Mol BW. Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):137-147. (Level I)
60. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):429-436.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A szakmai irányelv kidolgozását kezdeményezte az Egészségügyi Szakmai Kollégium Szülészet és nőgyógyászat, asszisztált reprodukció Tagozat a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően a résztvevő Tagozatok és Tanácsok, valamint társszerzők, szakértők és véleményezők kijelölése, majd az irányelvfejlesztői csoportok kialakítása történt meg, valamint az összeférhetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat.

A fejlesztési folyamat során, napi szinten kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve heti rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A nemzetközi szakirodalom szisztematikus áttekintése érdekében a „PubMed”, UpToDate, az OVID „MEDLINE” és „PsycInfo” adatbázisokban a következő kereső kifejezés használatával végeztünk keresést: „meddőség, infertilitas, subfertilitas, asszisztált reprodukció, szervezeten kívüli megtermékenyítés, járóbeteg-ellátás”. Időkorlátként 10 évet határozott meg a fejlesztő csoport.

A fejlesztő csoport további nemzetközi szakmai irányelvek ajánlásait is átvette (WHO).

Azokban az esetekben, ahol a hivatkozott irányelvek nem tartalmaztak utalást az adott gyakorlatra a szakirodalom szisztematikus áttekintésére volt szükség. A hivatkozásoként megjelölt további közlemények, evidencia szintje meghatározásra került, mely besorolás és az ajánlás hazai gyakorlati alkalmazhatósága együtt határozta meg az ajánlás erősségét. A hivatkozott közlemények elektronikus elérhetősége is része a hivatkozásnak.

Az irodalomkeresés 2008-tól kezdődött és 2018. zárult le.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport a hazai gyakorlatnak megfelelően a NICE (2013) protokoll alapján végezte az ajánlások rangsorolását. ESHRE és az ASRM irányelvek kiadott vezérfonalainak felhasználásával.

A javaslatokat a következő fokozatok szerint osztályoztuk:

Evidencia szint	Ajánlások osztályozása
A	Közvetlenül I. szintű bizonyítékon alapul
B	Közvetlenül II. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. szintű bizonyítékból vezethető le
C	Közvetlenül III. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. ill. II. szintből vezethető le
D	Közvetlenül IV. szintű bizonyítékon alapul, vagy I., II, v. III. szintű bizonyítékból vezethető le.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. Jelen irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai, azok a hazai ellátó környezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre. Az irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt.

A fejlesztőcsoport nemzetközi irányelvek ajánlás rangsorolását (A, B, C és D erősségű ajánlás) követte, ami a hazai, szakmai konszenzuson alapuló szakértői véleményeket tükrözi.

5. Véleményezés módszere

A különböző fejezetek megírása, valamint a részfolyamatok befejezése során a szerzők egymás munkáit többlépcsős folyamat során véleményezték és módosításokra tettek javaslatot, mely korrigálását követően újabb véleményezésre, majd pontosításra került sor, ezt követően került az irányelv véglegesítésre.

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a dokumentum megküldésre került a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó szakmai tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

Véleményezésre mindazon szakterületek tagozatának megküldésre került az irányelv tervezet, akik az asszisztált reprodukciós ellátásban részt vesznek.

A vezető szerző irányításával a fejlesztő csoport konszenzusos véleményt alakított ki a véleményezőkkel. Nem volt olyan ajánlás, melyet az egyeztetés végén ne fogadott volna el valamennyi érintett szakterület.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nincs.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincs.

1.3. Táblázatok

Nincs.

1.4. Algoritmusok

Nincs.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nincs.