Változtatás átvezetésére

kötelezett példány: nem kötelezett példány:

Példány sorszám:

# Az asszisztált reprodukciós kezelések protokollja

# MP001 ARC

Készítette: Dr Bodnár Béla

 folyamatgazda

Átvizsgálta: Kádár Melinda

 MICS vezető

Jóváhagyta: Dr.Tándor Zoltán

 Igazgató

**M ó d o s í t á s o k**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sorszáma** | **Dátuma** | **Leírása** |
| 1. | 2023. 10. 05. | Teljeskörű aktualizálás |
| 2. | 2024. 09. 26. | Teljeskörű aktualizálás |
| 3. |  |  |

1. **Cél. Alkalmazási terület**

A DEKK ARC az Klinikai Központ ellátási területéhez tartozó biztosított, valamint ellátási területtől függetlenül biztosított, avagy térítéses ellátásban részesülő gyermektelenséggel küzdő párok számára nyújt szolgáltatást az asszisztált reprodukciós eljárások területén. Ezek közül alapvetően az IVF in vitro fertilizációs, eljárások és azok különböző változatai révén valamint a meddőség kivizsgálása révén kíván segítséget nyújtani a meddő pároknak.

Az ARC elsődleges feladata magas színvonalú szolgáltatás nyújtása az in vitro fertilizációs eljárások területén, európai szintű sikerességi rátával és kiemelkedően jó betegelégedettségi mutatókkal.

Az intézetben dolgozók orvosok, biológusok, szakasszisztensek, a betegellátással foglalkozó nem egészségügyi végzettségű munkatársak számára a tevékenységünk leírása, megismertetése.

1. **Hivatkozások**
* 1997 évi CLIV tv. az egészségügyről
* 002098 klinikai egészségügyi szakmai irányelv az infertilitás és szubfertilitás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről (2019)
* 30/1998. (VI.24) NM rendelet az emberi reprodukciós eljárások végzésére vonatkozó, valamint az ivarsejtekkel embriókkal való rendelkezésre és azok fagyasztva tárolására vonatkozó részletes szabályokról
* 60/2003 (X.20) ESZCSM rendelet az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről
* 49/1997. (XII.17) NM rendelet a kötelező egészségbiztosítási pénztár keretében igénybe vehető meddőségkezelési eljárásokról
* ESHRE guideline good practice in IVF laboratories (2015)
* ESHRE International evidence-based guideline for assessment and management of polycystic ovary syndrome (2018)
* ESHRE guideline ultrasound: oocyte pick-up (2019)
* ESHRE guideline information provision donation (2022)
* ESHRE guideline recurrent Implantation Failure (2023)
* ESHRE Guideline Unexplained infertility (2023)
* ESHRE guideline Polycystiuc ovary syndrome (2023
* Good practise recommendations on add-ons in reproductive medicine (2023)
* A belügyminiszter 34/2023 ( VIII.24. BM rendelete egyes egészségbiztosítási tárgyú miniszteri rendeletek módosításáról (2023)
1. **Szükséges létszám**
* Az asszisztált reprodukciós eljárások végzéséhez speciális elméleti és gyakorlati szaktudással rendelkező szülész-nőgyógyász szakorvos(ok)ra valamint egyetemi végzettségű biológus(ok)ra (embriológusokra) továbbá szakképzett szakasszisztenciára, nem egészségügyi (lehetőleg felsőfokú végzettségű) személyekre és kisegítő (lásd gondnok, beteghordó, takarító) van szükség. A jelenleg hatályos minimális létszámot és annak összetételét részletesen a 60/2003 (X.20) ESZCSM rendelet határozza meg.
1. **Szükséges eszköz**
* Az ARC működésének tárgyi feltételeit, úgymint helyiség, valamint műszerigényét jelenleg a rendelkezésre álló kubatúra és a benne elhelyezett műszerpark határozza meg. A minimálisan szükséges helyiségek (úgymint vizsgálók, recepció, kezelők embriológiai, illetve andrológiai és hormon laboratórium) és a bennük elhelyezendő eszközök jelenleg hatályos minimális listáját a 60/2003 (X.20.) ESZCSM rendelet részletesen tartalmazza.
1. **Művelet leírása**

Az asszisztált reprodukciós eljárások leírása során használt fogalmak és azok rövidítései a következők:

* 1. **Fogalmak:**

**Infertilitas (meddőség):** a nő 35. életéve előtt, egy év rendszeres, fogamzásgátlástól mentes, házasélet ellenére sem jön létre sikeres terhesség, ez az idő 35. életév felett 6 hónapra csökken.

**Subfertilitas:** a termékenység enyhe csökkenése, mely esetén nehezítetten, 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 kinyerjük és laboratóriumi körülmények között „in vitro”) termékenyítjük meg.

* 1. **Rövidítések:**

AG – agonista analóg

AFC – antral follicule count (antrális tüszők száma)

AMH – ant-Müllerian hormon

ANT - antagonista analóg

ART – asszisztált reprodukciós módszerek (assisted reproductive technology)

ASC-US – atípusos laphámsejtek meghatározható ok nélkül (atypical squamous cells of undetermined significance)

BMI – testtömegindex (body mass index)

CC – clomiféncitrát

E2 – ösztradiol

ESHRE – European Society of Human Reproduction

ET – embrióbeültetés (embriotransfer)

EUG – méhen kívüli terhesség ( extrauterine gravidity)

FSH – follikulus stimuláló hormon

GnRh – gonadotropin releasing hormon

HBA – hialuronsav kötő képesség ( hyaluronic acid binding assay)

hCG – human chorialis gonadotropin

hMG – human menopausalis gonadotropin

HP-FSH – nagymértékben tisztított ( highly purified) follikulus stimuláló hormon

HP-hMG - nagymértékben tisztított ( highly purified) human menopausalis gonadotropin

HyCoSy – hysterosalpingo-contrast-sonographia

HSG – hystrosalpingographia

ICSI – intracitoplazmatikus spermium injektálás

im. – intramuszkuláris

iv. – intravénás

IVF – in vitro fertilizáció

LH – luteinizáló hormon

MESE – spermiumnyerés mellékheréből

NE – nemzetközi egység

OHSS – ovárium hiperstimulációs szindróma

OPU – petesejtnyerés ( ovum pick up)

P – progeszteron

PCOS – policisztás petefészek szindróma (polycystic ovary syndrome)

POF – korai petefészek elégtelenség (premature ovarium failure)

PRL – prolaktin

recFSH – rekombináns follikulus stimuláló hormon

recLH – rekombináns luteinizáló hormon

rechCG – rekombináns human choriális gonadotropin hormon

SET – single embrió transzfer

sc. szubkután

sHSG – sonohysterosalpingoráfia

TESE - spermiumnyerés hereszövetből (testicular sperm extraction)

* 1. **A kivizsgálás menete:**

**5.3.1. Konzultáció (fontosabb szempontok):**

- meddőség tartama, korábbi kivizsgálás(ok), kezelés(ek) részletei,

- szülészeti kórelőzmény (terhességek száma, fogamzás módja, terhesség alatti

 komplikációk,szülés módja, 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 (kismedencei gyulladás, nemi úton

 terjedő infekció, ovárium ciszta, endometriózis, mióma, rendellenes citológia),

- 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, gyógyszer allergia,

- 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.

**5.3.2. Első IVF-kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok:**

A női illetve férfi meddőség kivizsgálása során elvégezhető vizsgálatok tételes listáját a 34/2023. (VIII.24) BM rendelet 6. sz melléklete tartalmazza.

- a petefészkek 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).

- citológia:

- egy éven belüli negatív (vagy Bethesda-beosztás szerint ASC-US) citológia

 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 , férfiaknák LUES

 vizsgálat is 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,

 - vércsoportvizsgálat 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 petesejt leszíváshoz szükséges minimális kivizsgálást az aneszteziológiai

 irányelveknek megfelelően kell elvégezni, egy hónapon belüli vérképvizsgálat

 végzése javasolt.

- adminisztratív, jogi feltételek: részletesen az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény, valamint az emberi reprodukcióra irányuló különleges eljárások végzésére vonatkozó, valamint az ivarsejtekkel és embriókkal való rendelkezésre és azok fagyasztva tárolására vonatkozó részletes szabályokról szóló 30/1998. (VI. 24.) NM rendelet továbbá a 34/2023 (VIII.24).BM rendelet rendelkezik

**5.3.3. Ismételt IVF-kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok:**

Az ismételt IVF előtt elvégezhető vizsgálatok tételes listáját a 34/2023. (VIII.24) BM rendelet 6. sz melléklete tartalmazza.

**5.3.3.1**. **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 (kemoterápia, sugárterápia) történt,

- amennyiben a páciens 39 év feletti.

**5.3.3.2.** **Andrológiai szakorvosi vizsgálat**

- IVF-kezelés megkezdése előtt, ill. egy éven túli újabb IVF-kezelés előtt szükséges,

- amennyiben a korábbi próbálkozás óta olyan andrológiai/urológiai beavatkozás vagy

 gyógyszeres kezelés történt, amely a spermiumtermelést befolyásolhatta.

**5.3.3.3.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 patológiás tényező (mióma, polip stb.) jelenlétét,

- amennyiben bármilyen vizsgálat (fizikális vizsgálat, UH-vizsgálat) felvethet egy kóros

 folyamat jelenlétét.

**5.3.3.4. Hüvelyváladék vizsgálata klinikailag indokolt esetben**.

**5.3.3.5. Citológia:**

- egy éven belüli negatív (vagy Bethesda-beosztás szerint ASC-US) citológia szükséges,

- amennyiben korábbi cervix dysplasia gyakoribb szűrést tesz szükségessé, 6 hónapon belüli

 negatív eredmény szükséges.

**5.3.3.6. Szerológiai vizsgálat**:

- a pár mindkét tagjánál egy éven belüli hepatitis B, C, ill. HIV, Treponema -szűrés, más országokból érkezőknél kanyaró védettség igazolása .

**5.3.3.7. 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 petesejt leszíváshoz szükséges minimális kivizsgálást az aneszteziológiai irányelveknek megfelelően kell elvégezni. Egy hónapon belüli vérképvizsgálat végzése javasolt,
* PCOS-nél, obezitásnál, cukorbetegségre utaló családi anamnézisnél OGTT vagy inzulin rezisztencia (IR) vizsgálat végzése mérlegelendő.

**5.3.3.8. Immunológiai és genetikai vizsgálat és laparoszkópia javasolt**:

- ~~két~~ sikertelen IVF kezeléseket követően a következő IVF-kezelés végzése előtt egyéni

 elbírálás alapján, amennyiben legalább 3 jó minőségű 5. napos embrió került visszahelyezésre.

**5.3.3.9. Adminisztratív, jogi feltételek**:

34/2023 (VIII.24).BM rendelet szerint.

 **5.3.4. Intrauterin inszeminációt megelőzően végzendő vizsgálatok**

- női partner hormonvizsgálata a ciklus 3-5. napján (a petefészek funkcionális vizsgálata és

 egyéb hormonvizsgálatok),

- homológ inszemináció esetén a férfi partnernél spermaanalízis, andrológiai szakorvosi

 vizsgálat

- petevezetékek átjárhatóságának vizsgálata

**5.4. Egyes kezelési formák javallatai, ellenjavallatai illetve kivitelezésük:**

**5.4.1.Homológ intrauterin inszemináció javallatai:**

 **5.4.1.1.** Javallatok a női partner részéről:

* + ovulációs zavar,
	+ endometriózis (American Fertility Society I. és II. stádium), közösülési képtelenség (pl. vaginizmus).

**5.4.1.2**. Javallatok a férfi partner részéről:

* + mérsékelt fokú nemzőképesség-csökkenés (oligo/-, asthenozoospermia)
	+ a teljes motilis, ill. progresszívan motilis spermiumok számának függvényében,
	+ spermiumfunkció igazolt zavara, immuninfertilitás,
	+ erectilis dysfunctio/ejakulációs zavarok.
	+ kombinált női és férfi okok.
	+ ismeretlen eredetű meddőség.
	+ vallási vagy egyéb okból a javasolt IVF-kezelés elutasítása.

**5.4.2.Heterológ intrauterin inszemináció javallatai:**

- azoospermia azon esetei, amikor spermium műtéti úton sem nyerhető vagy a pár a sebészi

 spermiumnyerést 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-izoimmunizált 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 valószínűsége

 l érintve lenne és a megfelelő preimplantációs vagy prenatalis diagnosztikára nincs

 lehetőség,

- egyedülálló nő kezelése.

**5.4.3. Intrauterin inszemináció 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 cardiovasculáris betegség),

-fertőző betegség akut stádiuma. Krónikus, hordozóstádiumban megfelelő tájékoztatás és

 belgyógyászati konzultáció után elvégezhető,

- ismeretlen eredetű (nem kellően diagnosztizált) emlődaganat,

- nem kivizsgált, kezelt cervix dysplasia,

-beleegyező nyilatkozat vagy az adatszolgáltatáshoz hozzájárulás hiánya a pár valamelyik

 tagjától.

**5.4.4.Intrauterin inszemináció elvégzésének feltételei:**

- ultrahangvizsgálattal legalább egy >16 mm átmérőjű folliculus igazolása,

- megfelelő méhnyálkahártya vastagság (> 6 mm),

- az inszeminációra 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).

 - teljes körű tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozat mindkét fél részéről (heterológ

 inszemináció esetén egyedülálló nő esetén a nő részéről).

**5.4.5. Spermium-preparálás javasolható technikája inszemináció céljára:**

* normozoospermia esetén swim-up technika,
* oligozoospermia esetén sűrűség-grádiens centrifugálás.

**5.4.6. Intrauterin inszemináció végzése**

 Spontán ciklusban vagy ovuláció indukciót követően javasolt. Tüszőrepesztésre 5-10 000 NE urinális eredetű, illetve 250 mcg rekombináns choriogonadotropin vagy egyszeri GnRH-agonista alkalmazandó.

 Az intrauterin inszemináció elvégzése hüvelyi feltárásban flexibilis inszeminációs katéterrel javasolt. Szükség esetén a portio golyófogóval kifogható. Amennyiben flexibilis katéterrel az uterus nem szondázható, merev katéter is használható. Az inszeminációt 0,2-1,0 ml spermapreparátum intrauterin lassú befecskendezésével javasolt végezni. Egy ciklusban egy inszemináció végzése javasolt.

**5.4.7.Szervezeten kívüli megtermékenyítés (IVF, ICSI)**

**5.4.7.1. In vitro fertilizáció (IVF) javallatai:**

* petevezeték eredetű meddőség (mindkét petevezeték 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 anélkül nem vezetett terhességhez,
* genetikai rendellenesség, mely preimplantációs genetikai vizsgálat elvégzését igényli,
* idiopátiás meddőség, melynek stimulációs kezelése inszeminációval kombinálva vagy anélkül nem vezetett terhességhez,
* csökkent petefészek-működés (idősebb reprodukciós kor [38 év felett], 35 év felett rossz
* ovárium működésre utaló hormonális eredmények). Indokolt, speciális körülmények között ettől el lehet térni.

**5.4.7.2. Az IVF ellenjavallatai**

* a kezelés során használatos gyógyszerek használatának bármilyen kontraindikációja,
* a kezeléshez szükséges beavatkozások elvégzésének ellenjavallata (pl. punkcióhoz javasolt érzéstelenítés kontraindikációja),
* terhesség belgyógyászati kontraindikációja (pl. súlyos cardiovasculáris betegség),
* fertőző betegség akut stádiuma. Krónikus, hordozóstádiumban 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 petesejt leszívást 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,

**5.4.7.3. Az IVF kezelés lépései**

- petefészek-működés szuppressziója, stimulációja

- petesejt leszívás,

- megtermékenyítés,

- asszisztált hatching (AH),

- embrióbeültetés (embriótranszfer = ET),

- sárgatestfázis támogatása,

- fagyasztott ciklus, preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD), egyéb speciális ART

 beavatkozások.

**5.4.7.3.1. A szuppresszió:**

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

**5.4.7.3.2. A stimuláció:**

A petefészek stimuláció célja 4-12 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”), vagy túlreagálók, („high reponder”-ek). Normál válasz várható 40 évesnél fiatalabb nőknél, jó petefészek funkcióra utaló eredmények mellett (FSH < 10 IU/1,4 ng/ml > AMH > 1,2 ng/ml, AFC 8-15). Gyenge válasz várható 40 éves kor felett, rossz petefészek funkcióra utaló vizsgálatok mellett (FSH > 10 IU/I, AMH < 1,2 ng/ml, AFC < 7), korábbi rossz válasz esetén (kevés [< 3-4] 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) megfelelőn külön vannak választva.

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

**5.4.7.3.2.1.1. Luteális hosszú GnRH-analóg protokoll:**

**5.4.7.3.2.1.1.1.** Ha a betegnek rendszeres ciklusai vannak:

* az ovulációt követő 7. napon a páciens megkezdi a GnRH-agonista analóg adagolását,
* 10-14 nappal a GnRH analóg elindítása után, szuppresszió ellenőrzése UH vizsgálattal +/- szérum ösztradiol meghatározással,
* amennyiben az ovárium működés szupprimált, a GnRH analóg dózisát felére csökkentheti 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 petesejt leszívás.

**5.4.7.3.2.1.1.2**. 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 tabletta 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.

**5.4.7.3.2.1.2**. Luteális long protokoll depot GnRH analóg felhasználásával:

* -az utolsó depot GnRH analóg adását követően 10-14 nappal a 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.

**5.4.7.3.2.2. GnRH antagonista 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 ultrahangvizsgálat öt-hét nap stimuláció után szükséges. A vizsgálat eredményének függvényében a gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető,
* ennél a stimulációnál GnRH antagonista 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 13 mm-es átmérőt és az ösztradiol 1400-1600 pmol/l-es szintet ér el.
* GnRH antagonista adható napi dózisban vagy egyszeri 3 mg-os dózisban, majd az antagonista 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, 5000-10 000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként,
* GnRH antagonista használata mellett az ovulációhoz vezető folyamat GnRH analóggal is kiváltható. GnRH analóg használata mellett kevesebb súlyos hiperstimuláció kialakulásának aránya.
* a hCG injekciót követő 34-36 óra múlva történik petesejt leszívás,
* a GnRH antagonista elindításakor nem szükséges a gonadotropin dózisának emelése vagy a stimuláló szerek kiegészítése LH-tartalmú készítménnyel.

**5.4.7.3.2.2.1**. „Lágy” (mild) protokoll

Lényege, hogy kíméletes, kevés stimulációs szert igényel, ~~olcsó~~. Célja kevés, jó minőségű petesejt nyerése 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 antagonista felhasználása pont megegyezik a „GnRH antagonista felhasználása” c. protokollal.

**5.4.7.3.2.3. Várható rossz válasz esetén az alábbi stimulációs protokollok használata javasolt:**

Clomiphene citrát és gonadotropinok kombinációja, GnRH antagonista kiegészítéssel, nem

stimulált ciklus („natural cycle”).

**5.4.7.3.2.4 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 ösztradiol 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 ösztradiol meghatározás,

 - a follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy

 emelhető a látott válasz függvényében,

 - ha a két vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5000-10 000 IU hCG im. (vagy 250 µg

 rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként,

 - a hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejt leszívás.

**5.4.7.3.2.5. GnRH analóg short protokoll**

* a GnRH analóg adagolása a luteális long protokollhoz hasonlóan a luteális fázisban (21. nap vagy pozitív vizelet LH tesztet követő 7. napon) indul,
* 10-12 nap GnRH adagolás után szuppresszió ellenőrzés. Amennyiben az ultrahangvizsgálat 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 ösztradiol meghatározás, - a follikulometriák során a felhasznált gonadotropin dózisa csökkenthető vagy emelhető a látott válasz függvényében,
* ha a vezető folliculus 17 mm-nél nagyobb 5000-10 000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként,
* a hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejt leszívás.

**5.4.7.3.2.6. 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 ösztradiol 1400-1600 pmol/l-os szintre jut,
* ha a vezető follikulus 17 mm-nél nagyobb 5000-10 000 IU hCG im. (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) adandó a punkcióra való felkészülésként,
* a hCG injekciót követő 34-36 óra múlva petesejt leszívás.

**5.4.7.3.2.7. Dual stimuláció**

- Speciális protokoll poor responder, ~~idősebb~~ páciensek esetén, amikor a stimuláció illetve petesejtleszívást követően a punkció után 4-5 nappal ismételt stimuláció kezdődik, majd ér véget petesejt leszívással. Ismert, de rutin eljárásban nem használt az un. „multi-stimuláció”, mely egymás után több ciklusban alkalmaz stimulációt és petesejt leszívást.

-„Random-start” stimuláció elsődleges alkalmazási javallata az onkológiai kezelés előtti kezelés minél hamarabbi megindítása, a fertilitás prezerváció céljából.

**5.4.7.3.3. Spontán ciklus IVF**

* azoknál a pácienseknél, akiknél spontán tüszőérés van, de nagy dózisú 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, 5000-10 000 IU hCG im. adandó (vagy 250-500 µg rekombináns hCG s.c.) a punkcióra való felkészülésként,
* a spontán LH surge kivédése céljából GnRH antagonista használható a korábban említett szempontok szerint,
* a hCG injekciót követő 34-36 óra történik múlva petesejt leszívás.

**5.4.7.3.4. Petesejt leszívás**

* a petesejt leszívás ultrahangvezérlés mellett, a hüvelyen keresztül steril körülmények között történik,
* a beavatkozás elvégzéséhez célszerű, de nem kötelező intravénás analgézia használata,
* a beavatkozás elvégzésének tárgyi feltételei: hüvelyi ultrahang tűvezetővel, hüvelyi beavatkozáshoz szükséges eszközök (speculum, golyófogó, törlők stb.), steril fiziológiás sóoldat a hüvely kiöblítéséhez, leszívóegység, megfelelő tápoldatok.
* a petesejt leszívás 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 szúrások helyének ellenőrzése,
* narkózis megszüntetése,
* intravénás analgézia után 1-1,5 óra megfigyelés szükséges. (Adott esetben saját felelősségére a páciens kísérőjével ennél hamarabb is távozhat)
* a kezelőorvos a stabil állapotban levő pácienst és kísérőjét elbocsátja.

**5.4.7.3.5. Megtermékenyítés**

* a petesejt leszívás 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:
	1. amennyiben a spermiumkoncetráció/spermiumszám vagy kvalitás nem megfelelő (oligo-,astheno-, teratozoospermia),
	2. ha a spermiumszám jó, de korábbi ciklus során a megtermékenyülés nem volt megfelelő (megtermékenyülési arány <40%),
	3. 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]),
	4. olyan azoospermia vagy ejakulációs zavar esetén, amikor korábban fagyasztott spermium felhasználható,
	5. azoospermia vagy ejakulációs zavar esetén, amikor sebészi/mikrosebészeti úton nyert spermium felhasználható.

**5.4.7.3.6. Asszisztált hatching**

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.

Az asszisztált hatching elvégzése mérlegelendő:

- amennyiben a zona pellucida vastag (> 15 µm),

- több (> 2) sikertelen korábbi IVF beavatkozás,

- 35 év feletti életkor,

- magas ciklus 3. napi FSH (> 10 IU/I),

- gyenge minőségű, fragmentált embriók,

- fagyasztásból felengedett embriók.

**5.4.7.3.7. Embrióbeültetés**

- a létrejött embriók a petesejt leszívás utáni 2-6. napon ültethetőek vissza. A visszaültetett embriók számát úgy kell meghatározni, hogy a kezelés a legnagyobb valószínűséggel terhességgel végződjön, de minél kisebb valószínűséggel alakuljon ki többesterhesség, igazodva 34/2023. (VIII.24) BM rendeletben előírtakhoz. 35 év alatt, első beavatkozás során 5-6. napos blasztocysta transzfere esetén csak egy embrió ültethető vissza, (eSET) sikertelenség esetén illetve többedik beavakozásnál maximum két blasztociszta embrió visszaültetése javasolt. 35 év felett két embrió visszaültetése is megengedett. 40 év felett ismételt, többedik beavatkozás esetén lehet elfogadható három embrió beültetése, a pár kifejezett kérése alapján, de ennek szakmai javallata nincs.

- 3 embrió visszaültetése esetén a pácienst tájékoztatni kell a többesterhesség lehetőségéről és csak a megfelelő tájékoztatást követően, beleegyezésével történhet meg a beavatkozás,

- az embriótranszfer során a visszaültetendő embriókat a méhüreg középső harmadába célszerű juttatni. (A transzfer eredményességét növelheti, ha előre lemérjük a távolságot az méh üregének közepéig, ahová az embriókat szeretnénk juttatni, ha a transzfert megelőzően egy „próbatranszferrel” 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 altatás-kábítás. Ha igen, az azzal járó relaxáció nélkül az nem kivitelezhető, a transzfert követően fél-egy órával a páciens tanácsokkal ellátva otthonába távozhat.

**5.4.7.3.8.Luteális fázis támogatása**

Részben a kezeléshez felhasznált gyógyszerek miatt (GnRH analóg), részben a follikulus punkció miatt, a petesejt leszívást követően célszerű a ciklus második felét hormonálisan támogatni. Ez történhet progeszteron készítménnyel vagy a sárgatestek működésének serkentésével. A progeszteron készítmény adható szájon át, hüvelybe vagy bőr alá. A progeszteron pótlást a terhesség 9-12 hetéig folytatjuk.

Bár a hCG injekció a sárgatest működését serkenti a luteális fázisban alkalmazása során ovárium túlstimuláció léphet fel. Használta a körülmények mérlegelésén alapulva történhet. Amennyiben az ovuláció kiváltása GnRH-analóggal történt, a tüsző leszívása után 1500-2500 NE hCG adása javasolt.

**5.4.8. Embriófagyasztás, fagyasztva tárolás**

**5.4.8.1. Embriófagyasztás 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 petesejt leszívás 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 kemo-, sugárterápia előtt kezdett IVF-ciklust embrió fagyasztva tárolás céljából, a fagyasztás feltétele minimum egy darab, szerkezetileg jó minőségű, az adott időpontnak megfelelő osztódási állapotú, fagyasztásra alkalmas embrió jelenléte,

**5.4.8.2. Fagyasztásból felengedett embriók visszaültetése:**

A fagyasztásból felengedett embriók visszaültetése történhet spontán, természetes ciklusban, módosított spontán ciklusban, stimulált ciklusban vagy mesterségesen felépített ciklusban,

**5.4.8.2.1.** **Fagyasztott embrió visszaültetés saját avagy spontán ciklusban**

* ciklus 7-8. napján UH, follikulometria (+/- ösztradiol meghatározás),
* ha a vezető follikulus 17 mm-nél nagyobb és az endometrium 8 mm-nél vastagabb, LH szérumszint meghatározással az LH csúcs igazolható
* a luteális fázis harmadik naptól progeszteron készítménnyel támogatható, amennyiben a fagyasztásból sikeres a felengedés, a transzfer az LH csúcs + 4-5. napon , ha a fagyasztás a második-harmadik napon történt vagy 6-7. napon, ha a fagyasztás az 5-6~~.~~ napon történt végzendő. Spontán ciklusban a Progeszetron szint meghatározása nem indokolt. ,
* 12 nappal a transzfert követően szérumból hCG szint határozható meg vagy két héttel a transzfer után vizeletből végezhető el terhességi teszt.

**5.4.8.3. Fagyasztásból felengedett embriók visszaültetése stimulált ciklusban**

* oligo-anovuláció esetén vagy rendszeres ciklusok esetén is elvégezhető,
* a stimuláció a ciklus 3. napján indul. A stimuláláshoz clomiphene citrát vagy a különböző gonadotropinok használhatók 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 5000-10 000 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.

**5.4.8.4. Fagyasztásból felengedett embriók visszaültetése mesterséges ciklusban**

- a ciklus 21. napjától vagy LH csúcs után 7 nappal GnRH analóg adagolása indulhat,

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

 ellenőrzésére. Amennyiben az ovárium működésének szuppressziója igazolt, a GnRH

 analóg elhagyható és az endometrium proliferációját szintetikus ösztrogén készítménnyel (transzdermális és/vagy orális) kell elindítani. Az endometrium szerkezetének és vastagságának kontrollja hasonló az előző protokollokban leírtakhoz, megfelelő vastagság esetén a Progeszteron pótlás elindul. 5-6. napos embriók visszaültetésére a szubsztitúció 6., vagy 7. napján kerülhet sor. A Progeszteron szint meghatározása egyedi elbírálás alapján indokolt, alsó értéke a beültetés napján nem lehet kisebb, mint 8,8 – 9,2 nmol/L.

**6. Kritériumok**

**6.1. Elfogadás kritériumai**

6.1.1. Szakmai megfelelőség (lásd szakmai minimum feltételek, illetve irányelvek)

6.1.2. Szakmai minimumfeltételek megléte (rendszerszintű ellenőrzések OTH, minőségirányítás részéről)

**6.2. Végrehajtás kritériumai**

6.2.1. A megfelelően képzett, illetve tovább képzett valamint létszámában az ellátási szükséglet kielégítéséhez elegendő számú személyzet.

6.2.2. Az intézet működési rendje