



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS

Hogyan lehet az IVF kezelés hatékonyságát emelni?

Habilitációs előadás
Dr. Kovács Péter PhD

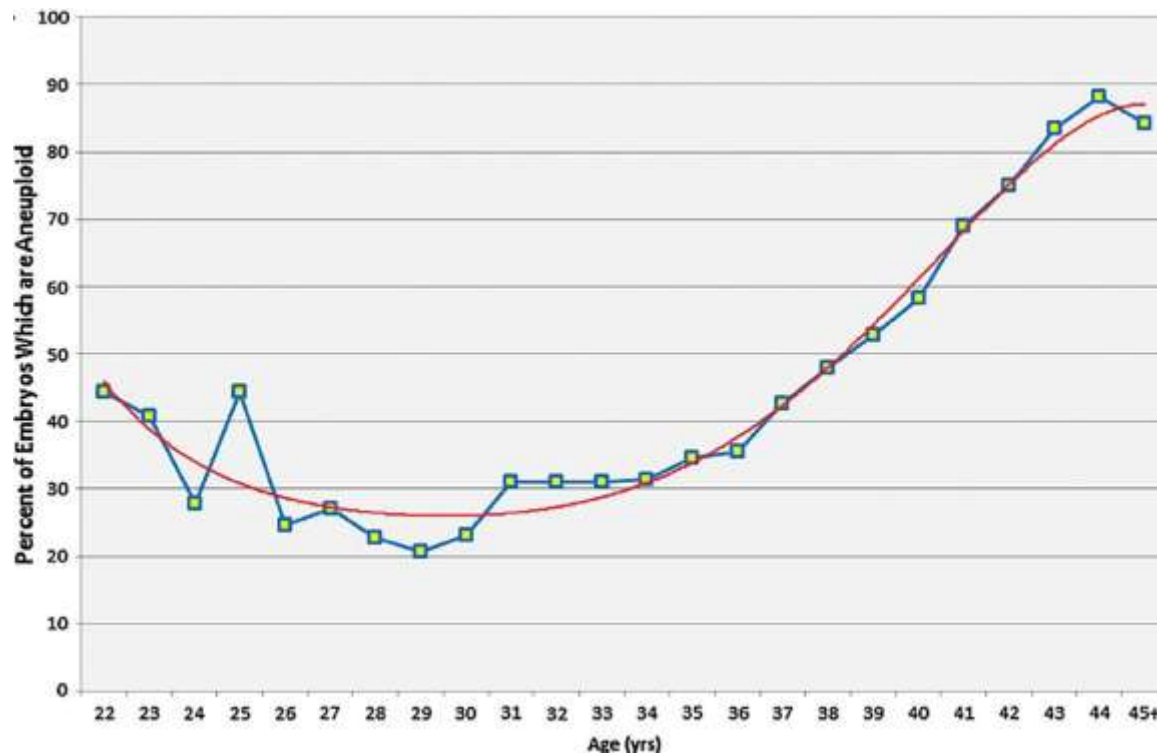
Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Kiss István az MTA doktora
egyetemi tanár

Pécs, 2024.04.16.

Meddőség + természetes termékenység + életkor szerepe

- Meddőség: 12 hónap próbálkozás után a terhesség elmaradása (*ASRM Practice Committee guideline 2023*)
- Fiatal, egészséges pár esetében a spontán terhesség esélye, ovuláció idejére eső együttlét után kb. 30%/ hó, az első pár hónap során (*Zinaman et al. Fertil Steril 1996*)
- A párok 60-70%-a fél éven belül sikeres lesz
- A klinikailag diagnosztizált terhességek kb. 25%-a vetéléssel végződik (*ASRM Practice Committee Opinion 2012*)



Meddőségi kezelések világszerte és Magyarországon

- Világszerte kb. 80 millióra teszik a meddőséggel érintett párok számát
- Az első sikeres IVF kezelést 1978-ban végezték *(PC Steptoe, RG Edwards. Lancet 1978.)*
- 76 ország adatai alapján (Kína nincs köztük) 2014-ben kb. >1.929.905 IVF kezelést végezte világszerte (535/1.000.000 populáció) és >439.039 gyermek született ezek eredményeként. *(Int Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology 2014 report, HR 2021;36:2921-34)*
- Magyarország 2019-es adatok: 8555 friss ART ciklus és 1616 fagyasztott embrió beültetés [1040/1.000.000 populáció; 1944 gyermek született] *(ART in Europe 2019:results generated from European registries by ESHRE. HR 2023;38:2321.38.)*

Kivizsgálás

Meddőségi kivizsgálás – mit fed az „ovárium rezerv”?

- Meddőségi kezelést a pár megfelelő kivizsgálása kell, hogy megelőzze
- A kivizsgálás fontos része az ovárium rezerv meghatározása
- Az ovárium rezervet a születéskori primordiális tüszőszám, majd azok későbbi felhasználásának/ fogyásának üteme határozza meg
- Az ovárium rezerv kvantitatív meghatározása kapcsán kapott eredményeket a tanácsadás részeként, illetve a kezelési terv felállításakor használjuk

Ovárium rezerv markerek

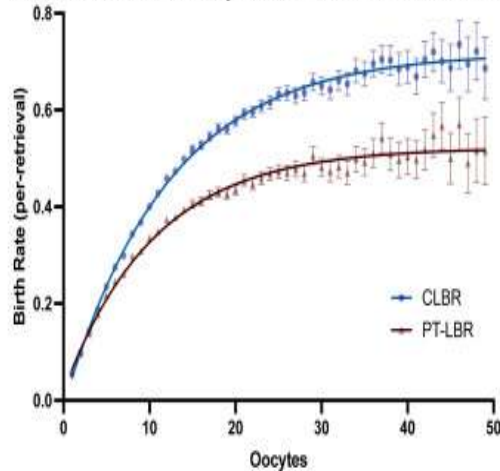
- Az ovárium rezerv markerek mennyiséggel/ tüszőszámmal korrelálnak, de prediktívek-e meddőségi kezelés kimenetelre?
- 318 IVF kezelés retrospektív analízise (2014). Három AMH (<1.1; 1.1-3.5; >3.5 ng/ml) és 3 életkor (<35; 35-40;>40 év) kategória összehasonlítása

	AMH < 1.1	AMH 1.1-3.5	AMH >3.5	P-value
Petesejt szám				
<35	6 ± 2.9	10 ± 4.4	9.2 ± 5.9	0.001
35-40	4.5 ± 3.5	7.6 ± 3.6	10.1 ± 5.5	<0.0001
>40	4.3 ± 2.1	7.5 ± 3.2	7.4 ± 4.4	<0.0001
Gonadotropin IU/petesejt				
<35	559 ± 613	193 ± 136	266 ± 347	<0.0001
35-40	824 ± 630	338 ± 293	164 ± 111	<0.0001
>40	1011 ± 678	316 ± 205	365 ± 301	<0.0001
1. trimeszteren túli terhesség (%)				
<35	37.9	22.2	35.7	0.33
35-40	31.6	25.3	30.0	0.72
>40	7.1	10	20	0.66

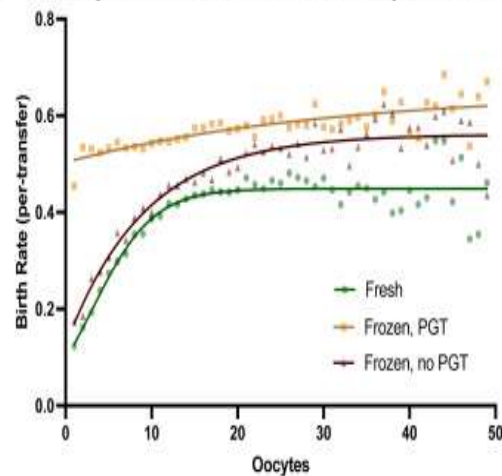
Stimuláció

Meddőségi kezelés – miért kell stimuláció?

A Cumulative and Primary Transfer Live Birth Rate, Per-Retrieval



B Primary Transfer Live Birth Rate Stratified by PGT, Per-Transfer



- 2014-2019 SART adatok¹: 296.409 páciens (átlag életkor 35.6 év) – 402.411 ciklus

- Élveszülés/ elsődleges ET [friss v. Első FET]; kumulatív elveszülés

Fő eredmények:

- Erős lineáris korreláció a petesejtek/megtermékenyült petesejtek és blastocysták száma között

- Élveszülések száma az elsődleges ET után emelkedik 16-20 PS-ig, majd ellaposodik a görbe

- Friss ET-t követő elveszülés emelkedik 15 PS-ig, majd ellaposodik a görbe

- Kumulatív elveszülés folyamatosan emelkedik a PS-mal, de lelassul az emelkedés 20 PS felett

Stimulációt érintő döntések

- Használjunk-e előkezelést (OC, luteális E2+/-P4, depot GnRH agonista)?
- Melyik kezelési sémát válasszuk?
- Tiszta FSH vagy FSH+LH kombinációt használjunk?
- Kombináljunk-e gonadotropint tablettá készítményekkel (anti-ösztrogén/ aromatáz gátló)?
- Mi legyen a gonadotropin kezdő dózisa?

A stimuláció előtt vagy elején adott LH javítja-e az eredményességet?

- Prospektív RCT (n=50): <40 éves nők, alap FSH <10 IU/l, 1-2. IVF kezelés (GnRH agonista hosszú protokoll): Gr 1: 75 IU rLH szupplementáció x 4 nap + 150 IU rFSH vs Gr 2: rFSH
- Kérdés: LH szupplementáció csökkenti-e az FSH igényt/ javítja-e a kimenetelt?
- Eredmények:

	rLH (n=25)	Kontroll(n=25)	P-érték
Életkor (év)	32.3 ± 3.5	33.1 ± 3	ns
Alap FSH H(IU/l)	6.8 ± 1.4	7.2 ± 1.2	ns
Gonadotropin dózis (IU)	1371 ± 254	1503 ± 426	ns
Stim. végi E2 (pmol/l)	7329 ± 4060	7058 ± 4823	ns
Stim. végi P4 (nmol/l)	2.8 ± 1.3	2.5 ± 0.8	ns
Petesejtszám	10.2 ± 4.5	9 ± 5.7	ns
Transzferált embrió	1.9 ± 0.5	2 ± 0.5	ns
Terhességi ráta (%)	44%	28%	0.07
Gyógyszer költség (HUF)	204.360 ± 6346	187.233 ± 10.631	ns

Melyik gonadotropint használjuk; vizelet alapú, rekombináns, follitropin delta?

- Gonadotropinok fejlődése: hypophysisből kinyert → vizelet alapú gonadotropin (hMG) → tisztított/ nagy fokban tisztított Gn → rekombináns FSH (állati sejtvonal) → rekombináns FSH (emberi sejtvonal)
- Follitropin delta (rFSH human sejtvonalban előállítva) hatása nem szelektált populációban– retrospektív összehasonlítása follitropin alfa (n=203) és follitropin delta (n=44) készítményeknek 247 IVF ciklusban 2019-ből

Follitropin alfa vs delta

	Follitropin-Δ +/- hMG (n=44)	Follitropin-α +/-hMG (n=203)	P-érték
Életkor (év)	35.8 ± 3.5	36.5 ± 4.4	0.38
AMH (ng/ml)	1.9 ± 1.0	2.6 ± 3.5	0.21
hMG használat (%)	34.1 (15/44)	67.5% (137/203)	<0.001
Gn napi dózis (IU/n)	170 ± 69	211 ± 82	0.002
Teljes Gn dózis (IU)	1739 ± 689	2194 ± 938	0.003
Leszívott petesejt	8.7 ± 4.1	9.1 ± 5.7	0.69
Transzferált embrió	1.79 ± 0.7	1.6 ± 0.5	0.20
Transzfer napja:			0.11
3. napon	41.6% (15/36)	51.5% (84/163)	
blastociszta stádium	58.4% (21/36)	48.4% (79/163)	
Optimális (8-14) petesejt/ kevesebb/ több	Kevés: 38.6% (17) Optimális: 50% (22) Több: 11.4% (5)	Kevés: 45.8% (93) Optimális: 38.6% (78) Több: 15.8% (32)	0.35
Klinikai terhességi ráta (%)	29.5% (13/44)	24.1% (49/203)	0.08

Follitropin delta RCT bevonási-kizárási kritérium alapján kvalifikált vs diszkvalifikált

	Kvalifikált (24/44; 54.5%)	Diszkvalifikált (20/44; 45.4%)	P-érték
Életkor (év)	35.3 ± 3.7	36.6 ± 3.4	0.23
AMH (ng/ml)	2.3 ± 1.2	1.6 ± 0.7	0.01
Napi Gn dózis (IU/n)	146 ± 63	199 ± 67	<0.01
Össz Gn dózis (IU)	1474 ± 596	2057 ± 672	<0.01
Petesejtszám	9.6 ± 4.9	7.8 ± 2.8	0.15
8-14 petesejt	48% (12/25)	57.1% (12/21)	0.54
Kumulatív klinikai terhességi ráta /friss + FET	41.4% (12/29)	25% (5/20)	0.23

Mennyi gonadotropint használjunk?

- „It is unclear whether a higher gonadotrophin dose is recommended over 150 IU for predicted poor responders. Conditional $\oplus$ ”
- „A gonadotrophin dose higher than 300 IU is not recommended for predicted poor responders.

Strong $\oplus$ ”

ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Ernesto Bosch et al., Human Reproduction Open, pp. 1–13, 2020

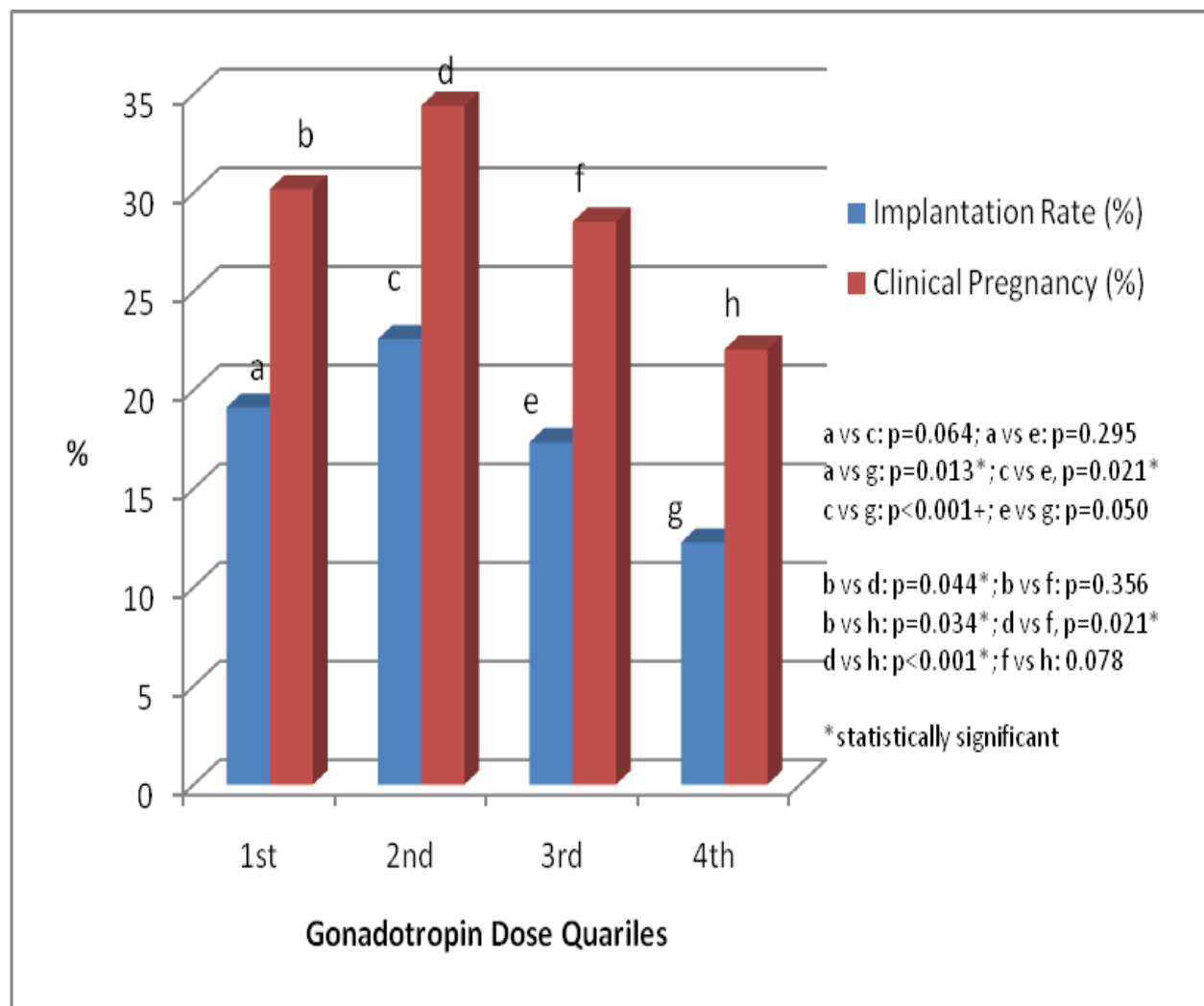
- Van-e negatív hatása magasabb dózisú Gn használatának?

Saját adataink analízise

- 1385 IVF ciklus retrospektív analízise 2008-ban
- Klinikai terhesség esélye nő (log.regreg.anal.):
- *Fiatalabb* életkor
- *Nem* petevezeték eredetű meddőség
- *Lut* long stim.
- *Alacsonyabb* Gn (175IU/d vs 195IU/d)
- *Több* petesejt
- *Több* jó embrió
- *D5* ET
- Fagyasztás lehetősége

+

Magasabb Gn dózis →
vékonyabb endometrium



Az implantáció és a klinikai terhességek aránya csökken, ahogy a felhasznált gonadotropin dózisa nő (2-4. negyed eredményei) (életkor, diagnosis, kezelési séma, embrió minőség, transzfer napja és fagyasztás kontrollálva)

Vizelet alapú vagy rekombináns hCG használata trigger injekcióként?

- A ciklus közepi LH kiugrás szükséges ahhoz, hogy a petesejt: 1) befejezze a meiosis I-et, 2) éretté váljon, 3) elszakadjon a tüszőfaltól
- A tüszőn belüli megfelelő hormonális és fehérje összetétel felelős ezen eseményekért (pl.: magas androgén szint kedvezőtlen [magas androgén:ösztrogén arány])
- RCT kérdés: 1) hasonló-e az intrafollikuláris hormonális környezet uHCG vs rHCG használata kapcsán? 2) Hasonló-e a klinikai kimenetel a két hCG esetben (uHCG [n=30] vs rHCG [n=30])?
- Prospektív RCT: páciensek <40 év, alap FSH <12 IU/l; előző gyenge válasz esetén kizárás
 - GnRHa hosszú protokoll + rFSH
 - Randomizáció a stimuláció kezdetekor: 7500 IU uHCG vs 250 mcg rHCG (kb.: 6500 IU)
 - Szérum és tüszőfolyadék szteroid hormon szintek meghatározása és a klinikai kimenetel összehasonlítás

Vizelet alapú vagy rekombináns hCG használata trigger injekcióként?

	rHCG (n=30)	uHCG (n=30)	P-érték
Életkor (év)	31 ± 0.6	32.1 ± 0.6	ns
Alap FSH (IU/l)	6.7 ± 0.3	7.2 ± 0.3	ns
Petesejtszám (% MII)	9.3 ± 0.7 (80.6%)	10.3 ± 1 (76.7%)	ns
E2 (pmol/l) Szérum tüszőfolyadék	4934.9 ± 813.9 2.717.152 ± 336.649	4058.8 ± 597.2 2.154.740 ± 262.745	ns
P4 (nmol/l) Szérum tüszőfolyadék	47.5 ± 14 35.273 ± 5.076	34 ± 9.9 37.371 ± 5.080	ns
hCG (IU/l) Szérum tüszőfolyadék	141.9 ± 9.2 113.8 ± 31.4	161.6 ± 12.4 119.6 v 28.8	ns
Tesztoszteron (nmol/l) Szérum tüszőfolyadék	3.4 ± 0.2 23.8 ± 2.6	3 ± 0.2 24.8 ± 3.8	ns

Vizelet alapú vagy rekombináns hCG használata trigger injekcióként?

	rHCG (n=30)	uHCG (n=30)	P-érték
Fertilizáció ráta			
Per petesejt	61.2 ± 8.0	58.9 ± 4.7	ns
Per MII petesejt	73.2 ± 5.2	76.7 ± 5.0	
Embriószám	4.8 ± 0.4	6.1 ± 0.8	ns
% top minőségű embrió	49.5 ± 4.7	55.6 ± 5.0	
Transzferált embrió	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.1	ns
Fagyasztott embrió	0.6 ± 0.2	1.1 ± 0.5	ns
Terhességi ráta (%)	43.3	60	ns
>12 hetes terhességi ráta (%)	36.6	50	ns
Többesterhesség (%)	15.3	33.3	ns

P Kovacs et al. Comparison of serum and follicular fluid hormone levels with recombinant and urinary human chorionic gonadotropin during in vitro fertilization. Fertil Steril 2008 Dec;90(6):2133-7.

Endometrium vizsgálata

Endometrium vizsgálata



IVF monitorizálás – ne csak a tüszőket, az endometriumot is

- Javítja-e az IVF kezelés kimenetelét a stimuláció előtt végzett endometrium biopszia? Eset-kontrollált tanulmány: Esetek: életkor <42 év, ≥2 sikertelen előző IVF + luteális fázis endometrium biopszia/ HSC vs Kontroll: hasonló tanulmány periódus, ≥2 sikertelen előző IVF, életkor ± 2 év, min. 5 PS és nincs biopszia/HSC

	Esetek (n=44)	Kontroll (n=44)	P-érték
Életkor (év)	36.2 ± 3.9	35.8 ± 3.1	0.86
Ciklus szám	4.0 ± 1.3	3.0 ± 1.2	0.001
Petesejt szám	8.6 ± 4.2	9.0 ± 3.7	0.58
Transzferált embrió	2.2 ± 0.6	2.4 ± 0.6	0.12
GnRHa/GnRHant protokoll	20.5 %/ 79.5%	38.6%/ 61.4%	0.16
Endometrium biopszia/ HSC	70.5%/ 29.5%	na	na
Implantációs ráta (%)	27%	15%	0.08
>12 hetes terhesség (%)	41%	23%	0.06
GnRHa >12 hetes (%)	33%	18%	0.37
GnRHant >12 hetes (%)	43%	19%	0.04

Az endometrium vastagság hatása IVF kimenetelre

- Retrospektív analízis - 1228 IVF ciklus adatai (2002):
 - Van-e a stimulációs protokollnak hatása az endometrium vastagságra (EMT)?
 - Korrelál-e az EMT az IVF kimenetelével?
- 964 ciklusban GnRHa down-reguláció, 382 ciklusban CC+HMG stimuláció
- Össz terhességi ráta 32.8%; GnRHa ciklus: 35.9% vs CC+HMG ciklus: 26.2% ($p=0.001$)
- EMT sikeres ciklusokban vastagabb volt: 10.84 ± 1.8 vs 10.46 ± 1.7 mm, $p=0.003$

Az endometrium vastagság hatása IVF kimenetelre

- Logisztikus regresszió analízis: a végső modellben az életkor, embrió minőség ('embryo score'), EMT, és a stimuláció protokollja korrelált a terhességi rátával
- A legjobban diszkrimináló EMT 10 mm volt: terhességi ráta <10 mm: 28.3% vs ≥10 mm: 34.3%, OR: 1.31, 95% CI: 1.001-1.73
- EMT sikeres terhesség vs vetélés esetében: 10.8 mm vs 10.8 mm, ns

Változó	Log regression coefficient (B)	P-érték	Adjusted OR
Életkor	-0.0354	0.015	0.961 (0.934-0.988)
Embryo score	0.0147	0.0001	1.015 (1.007-1.022)
Transzferált embrió			
2 vs 1	1.228	0.002	3.53 (1.61-7.76)
3 vs 1	1.347	0.0007	3.89 (1.79-8.48)
4 vs 1	0.996	0.023	2.71 (1.14-6.43)
GnRHa vs CC	0.444	0.003	1.55 (1.16-2.09)
EMT	0.112	0.001	1.11 (1.04-1.19)

Számít-e, hogy a fundustól milyen távolságra transzferálunk?

- Ideális esetben az embrió a méhüreg felső és középső harmada határára kerül a transzfer során
- A beültetés során a cavumba jutó levegő buborék mutatja az embrió pozícióját
- A buborék ritkán mozdul el transzfer után
- Korrelál-e a buborék helyzete ET után a kezelés kimenetelével?
- Jó prognózisú IVF kezelések adatainak retrospektív elemzése (év 2009; 409 ciklus; életkor <38 év, d3 FSH <12 IU/l, 1-2. ciklus). D3 és D5 ET külön elemezve.

Számít-e, hogy a fundustól milyen távolságra transzferálunk?

	>12 hetes terhesség – igen (n=151)	>12 hetes terhesség - nem (n=258)	P-érték
Életkor (év)	32.1 ± 2.5	31.5 ± 2.9	0.08
Transzferált emrbió	2.0 ± 0.4	2.1 ± 0.5	0.32
Endometrium vastagság (mm)	11.4 ± 1.5	10.9 ± 1.4	0.0002
Távolság a fundustól (mm)*	6.7 ± 2.5	6.5 ± 2.5	0.485

*Impl. ráta és >12 hetes terhesség nem tér el ha az ET a felső v. középső 1/3-ban

	>12 hetes terhesség - igen	>12 hetes terhesség - nem	P-érték
D3 ET fundustól távolság (n=253)	6.6 ± 2.6	6.3 ± 2.4	ns
D5 ET fundustól távolság (n=151)	6.7 ± 2.3	6.8 ± 2.7	ns

>12 hetes terhesség esélye hasonló mind 3., mind 5. napi ET után, ha a transzfer a cavum felső v. középső 1/3-ába történik

Spermium szelekció - fertilizáció

In vitro fertilizáció vs intracitoplazmikus spermium injektálás

- G Palermo, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte.

Lancet 1992;340:17-18.: 47 injektált MII → 38 ép maradt → 31 megtermékenyült → 15 ET → 4 terhesség →
→ 2 egyes, 1 iker szülés és 1 vetélés

IVF vs ICSI fertilizáció ismeretlen eredetű meddőség esetén

- ICSI alapvetően nem megfelelő spermium paraméterek és előző ciklusban tapasztalt gyenge IVF fertilizáció esetében javasolt
- Ismeretlen eredetű meddőség esetében gyakran használt a megosztott (“split”) fertilizáció
- Retrospektív analízis 2005-ből; életkor <40, FSH<12 IU/l és 3 sikertelen AIH; min 4 érett PS fertilizációhoz, egy ciklus/páciens (n=137). Megosztott IVF vs ICSI fertilizáció.

	IVF*	ICSI	P-érték
MII petesejt	4.6 ± 2.1	4.2 ± 1.7	ns
Fertilizáció ráta (2PN/petesejt)	33.3 ± 33.1	74.5 ± 25.8	<0.05
Embrió szám	1.6 ± 1.7	3.1 ± 1.5	<0.05
Jó morfológiájú embrió	0.8 ± 1.2	1.7 ± 1.4	<0.05
Jó morfológiájú embriók aránya	53.6 ± 42.9	52.3 ± 36.1	ns

*Az IVF esetek 40%-ában fertilizáció teljes hiánya, míg ugyanez 3.6% ICSI esetében 50% alatti fertilizáció az IVF esetek 69%, míg ICSI esetek 18%-ában

	Medián alatti fertilizáció (<28.5%)	Medián feletti fertilizáció (>28.5%)	P-érték
Életkor (év)	32.5 ± 0.4	31.5 ± 0.4	ns
MII oocyta	8.4 ± 0.4	9.3 ± 0.4	ns
Spermium szám (mill/ml)	39.8 ± 3.7	47.9 ± 3.7	<0.05
Mozgékonyság (%)	51.9 ± 2.1	55.7 ± 1.7	
Jó morfológiájú embrió	0.1 ± 0.05	1.48 ± 0.1	<0.05

Befolyásolja-e a HBA teszt eredménye a fertilizáció sikerét?

- Érett spermiumok hyaluronsav (HA) kötő helyeket expresszálnak a sejtmembránjukon. HA-hoz kapcsolódó spermium: életképes, norm. morfológia, alacsony DNS fragmentáció és aneuploidia (Huszar et al.)
- Prospektív, vakosított kontrollált tanulmány. Bevonás: 1. IVF ≥ 3 sikertelen AIH után, életkor < 40 , FSH < 12 IU/l + min. 10 mill/ml spermium, $\geq 25\%$ motilitás a leszívás napján.
- Makler kamrás analízis + HBA teszt a leszívás napján. Megosztott IVF-ICSI fertilizációja az érett petesejteknek. Az embriológus vakosítva a HBA eredményre. 3 HBA érték vizsgálata: 60%, 70%, 80%.
- 69 pár bevonása; analízis 60 eset alapján (9 kizárva rossz spermium paraméterek miatt)
- ICSI fertilizáció vs IVF fertilizáció eredmények: 68% vs 55.1%, $p < 0.01$. A három HBA határérték egyike sem igazolta a hagyományos IVF fertilizáció csökkent hatékonyságát (és emiatt az ICSI indikációját).
- HBA kötődés nem volt prediktív az IVF vs ICSI fertilizációs rátákra:
 - átlag alatti (55%) fertilizáció esetében a HBA kötődés 60.9% volt, míg átlag felettinél 61.6%
 - Klinikai terhességi ráta: 43.3%, a tesztelt HBA határértékek esetében nincs különbség

	HBA					
HBA eredmény	$< 60\%$ (n=21)	$\geq 60\%$ (n=39)	$< 70\%$ (n=37)	$\geq 70\%$ (n=23)	$< 80\%$ (n=49)	$\geq 80\%$ (n=11)
IVF fert ráta (%)	53.9 ± 6.7	55.8 ± 4.1	55.5 ± 4.7	54.6 ± 5.4	55.7 ± 3.9	52.2 ± 7.7
ICSI fert ráta (%)	70.8 ± 5.9	66.4 ± 4.2	71.1 ± 4.2	63.1 ± 5.9	65.4 ± 3.8	80.8 ± 6.3
BC/2PN (%)	55.5 ± 8.2	48.7 ± 4.8	54.8 ± 5.2	45.1 ± 7.0	51.1 ± 4.6	50.8 ± 9.9

Többes terhesség – embrió szelekció

Többes terhesség rizikói

	ART egyes vs ART iker	
Hospitalizáció terhesség során	OR: 2.6 (95% CI: 1.9-3.5)	
Császármetszés	OR: 3.7 (95% CI: 3.3-4.1)	
GDM	OR: 1.2 (95% CUI: 1.1-1.3)	
Placenta abruptio	OR: 1.3 (95% CI: 1.2-1.5)	
HTN	OR: 2.0 (95% CI: 1.9-2.3)	
Postpartum vérzés	OR: 2.2 (95% CI: 1.2-4.1)	
Preeclampsia	OR: 1.9 (95% CI: 1.4-2.6)	
Kongenitális anomália	OR: 1.1 (95% CI: 1.0-1.2)	
Koraszülés (<37 hét)	OR: 8.3 (95% CI: 7.8-8.9)	
Koraszülés (<32 hét)	OR: 3.5 (95% CI: 3.1-3.9)	
Koraszülés(<28 hét)	OR: 5.5 (95% CI: 5.2-5.9)	
Születési súly <2500 g	OR: 10.6 (95% CI: 9.9-11.4)	
NICU felvétel	OR: 6.5 (95% CI: 5.8-7.3)	
Perinatális mortalitás	OR: 2.4 (95% CI: 2.1-2.8)	

Többes terhességre prediktív tényezők

3528 IVF-ICSI ciklus retrospektív analízise; terhesség 898-ban. Tanulmány tartama 2002-2003. Csak friss ET. ET a 2-3. napon. Embrió minőséget az „embryo score”-ral mértük, ami a blasztomér számon és a fragmentáltságon alapul. Az alsó táblázat logisztikus regresszió analízis végső modelljébe az életkor, alap FSH, transzferált embriók száma, embrió minőség, fagyasztás került be.

	Egyes (n=641)	Többes (n=257)	P-érték
Alap FSH (IU/l)	7.8 ± 0.1	7.3 ± 0.1	0.069
Életkor (év)	32.0 ± 0.1	31.7 ± 0.2	0.846
Follikulus >14 mm	9.3 ± 0.1	10.1 ± 0.3	0.026
Petesejt szám	8.0 ± 0.1	8.9 ± 0.2	0.006
MII petesejt szám	6.5 ± 0.1	7.3 ± 0.2	0.001
Transzferált embrió szám	2.8 ± 0.0	3.0 ± 0.0	0.002
Embrió minőség (embryo score)	15.6 ± 0.3	18.1 ± 0.5	0.001
Fagyasztás	19.4%	25.3%	0.06

Egyes vs. többes	OR (95% CI)	P-érték
Átlag embryo score	0.029 (1.008-1.051)	0.007
ET 2 vs 3	1.743 (1.141-2.663)	0.01
ET 2 vs 4	2.020 (1.187-3.435)	0.009

Hogyan válasszuk ki a transzferre kerülő embriót?

- Morfológia
- Tenyésztés blasztociszta stádiumig
- PGT-A
- Time lapse monitoring
- Metabolomika, proteomika

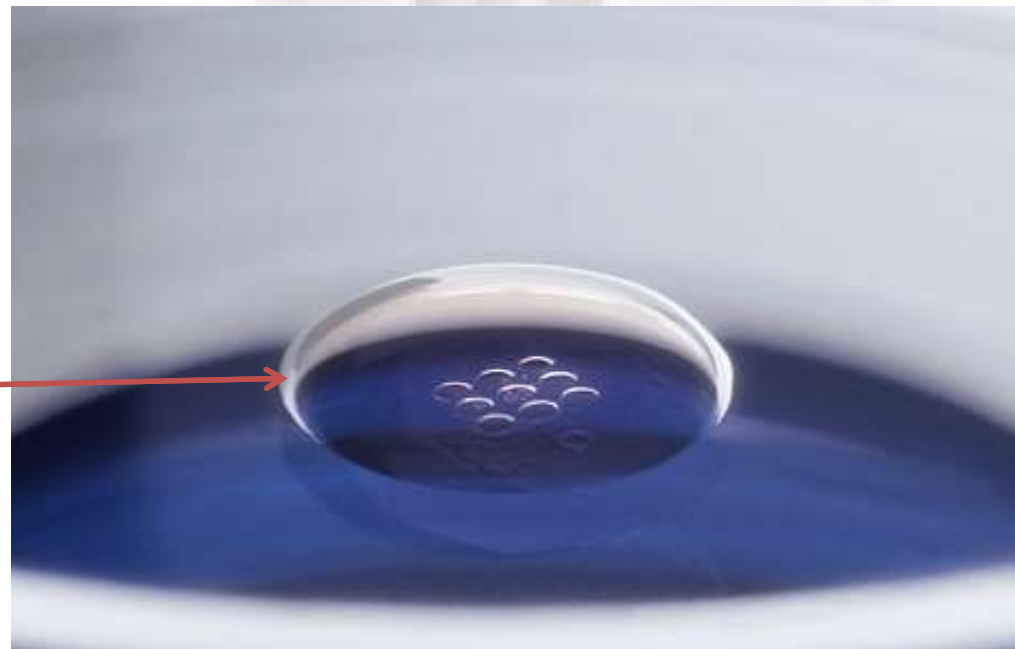
P Kovacs, Sz Matyas. Choosing en embryo for transfer. in *Assisted Reproduction Techniques: Challenges & Management Options* 2nd edition. Editors Khaldoun Sharif, Aari Coomarasamy. Wiley Blackwell 2021 Sept 484-92.

Kovacs P, Lieman HJ. Which embryo selection method should be offered to the patients? *JARG* 2019;36:603–605.

Embrió tenyésztés - megfigyelés

- Az ideális tenyésztési rendszer stresszmentes fejlődést biztosít az embriók részére mind gázösszetétel, hőmérséklet, páratartalom, és pH szempontjából + minél több információt ad az embriókról
- Ezt jelenleg a Time-lapse technológia tudja nyújtani:
 - 1) zavartalan tenyésztési körülmények,
 - 2) általában 10 percenként egy-egy felvétel készítése, majd „filmmé” összeállítása az embrió folyamatos megfigyeléséhez

Primo Vision TL eszköz

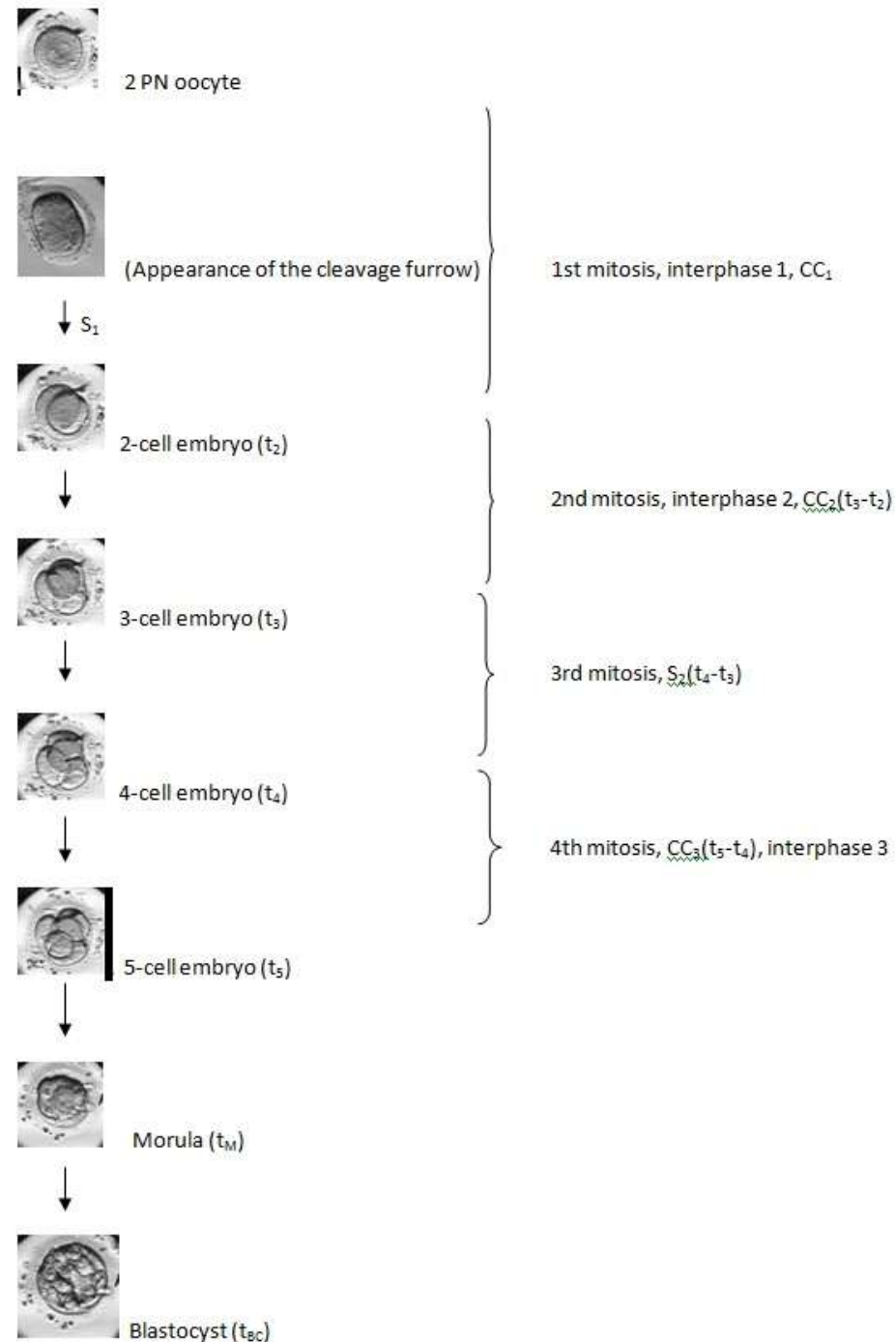


Milyen paramétereket lehet követni?

*Time-lapse monitoring – Cs Pribenszky, **P Kovacs** - pages 837-846 in Textbook of Assisted Reproduction (Editors: GN Allahbadia, B Ata, SR Lindheim, BJ Woodward, B Bhagavath, Springer 2020)*

P Kovacs. Time-lapse embryoscopy: do we have an efficacious algorithm for embryo selection? *Journal of Reproductive Biotechnology and Fertility* 2016;5:1-12.

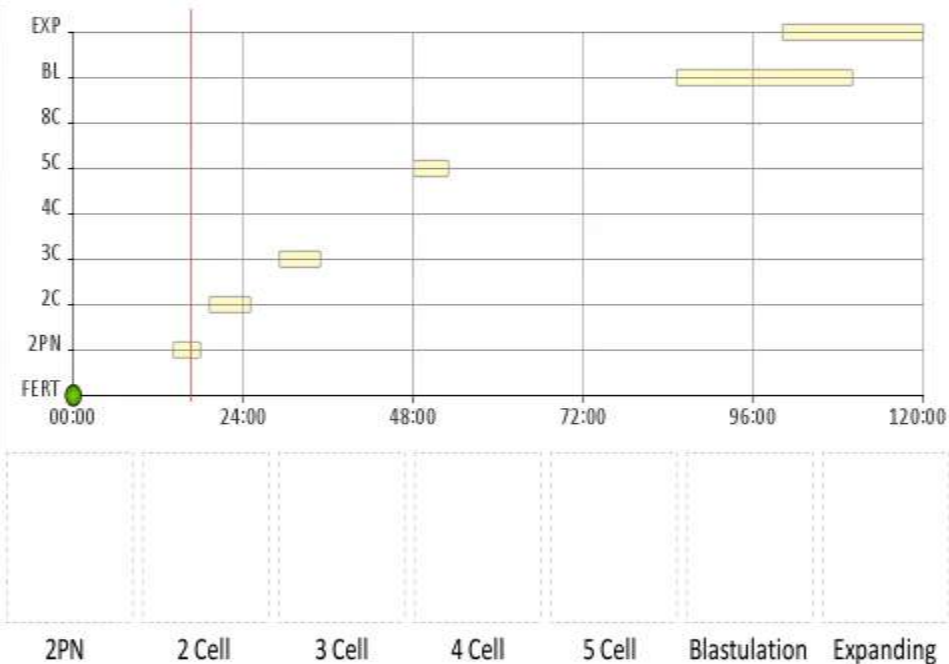
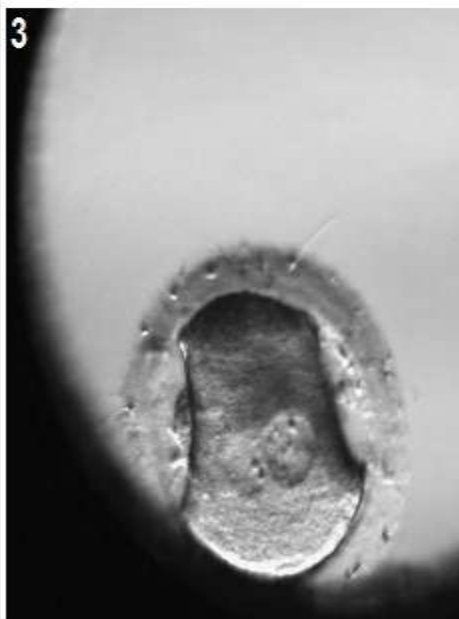
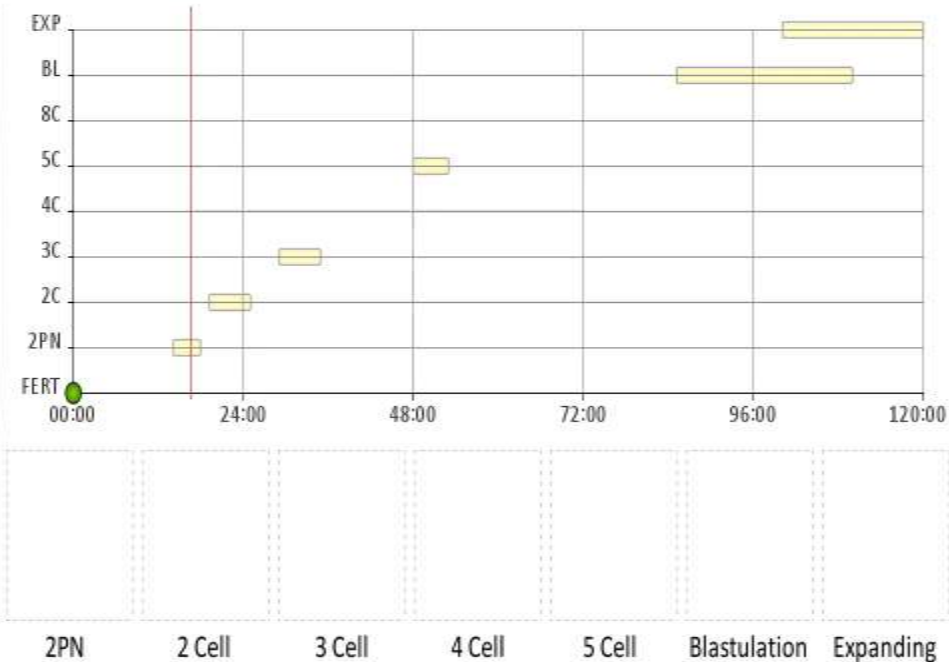
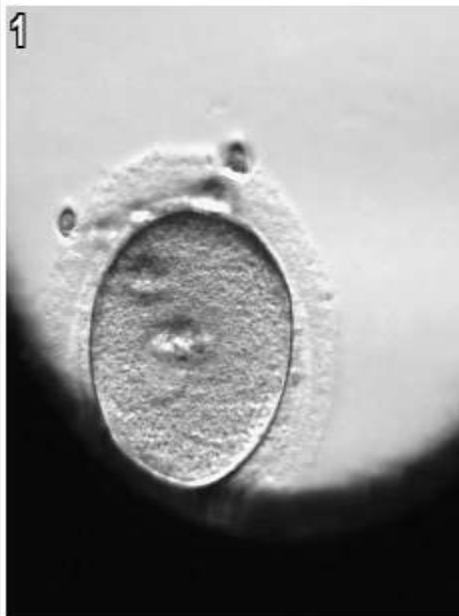
C Rakowsky, P Kovacs, WP Martins. A critical appraisal of time-lapse imaging for embryo selection: where are we and where we need to go? *JARG* 2015; DOI 10.1007/s10815-015-01510-6.





Primo Vision EVO⁺

Time-lapse Embryo Monitoring System



TL paraméterek vs morfológián alapuló szelekció – eset leírás

- 37 éves nullipara egyedülálló, stage III endometriosis, sikertelen AID kezelések
- 5 petesejt leszívása, fertilizációja, Time-lapse obszerváció, Blastocysta tenyésztés
- 5. napra két blastocysta stádiumú embriója volt. Ezek közül morfológiai (fragmentáció) és kinetikai (t_2 , t_3 , t_4) paraméterek alapján került egy embrió kiválasztásra és beültetésre
- Sikeres kezelés, egészséges fiú újszülött
- Első eset leírása, amikor az embrió szelekciója TL paramétereken alapult

TL vs morfológián alapuló szelekció RCT

- Két embrió kiválasztási technika összehasonlítása egy prospektív, RCT keretein belül: 1) TL algoritmus – SET, 2) standard morfológia alapján – SET
- Bevonási kritérium: <36 év, 1-2. IVF, d3 FSH<10 IU/l, elfogadja az 1 ET-t
- Kizárás: súlyos endometriosis, spermium nyerés műtéti úton, PCOS, PGT-SR

TL vs morfológián alapuló szelekció RCT

	0 pont	1 pont	2 pont
Fertilizáció→2 sejtes állapot (t_2-t_0)	< vagy >35 h	16-20 vagy 32-35 h	20-32 h
1 citokinézis t_2-t_{cf} (osztódási behúzóadás)	>45 min	35-45 min	0-35 min
2→3-sejtes állapot (t_3-t_2)	<6 vagy >14 h	6-8 vagy 12-14 h	8-12 h
Osztódás szinkronizációja ($S_2: t_4-t_3$)	>90 min	70-90 min	0-70 min
Fertilizáció→5 sejtes állapot (t_5-t_0)	<37 vagy >72 h	37-47 vagy 63-72 h	47-63 h
Fragmentáció	>20%	átmeneteli/felszívódó vagy <20%	nincs fragmentáció
Vakuolizáció	ha jelen van	ha nincs vakuolum	0

	0 pont	1 pont	2 pont	3 pont
D5 BC morfológia	bármilyen egyéb morfológia	MK, 4BB, 3BB, 2BB	3AB, 2AB, 3BA, 2BA	3AA, 2AA, 4AB, 4BA, 4AA

TL vs morfológián alapuló szelekció RCT - eredmények

	TL-SET (n=80)	Kontroll-SET (n=81)	p-érték
Életkor	31.2 ± 2.7	32.1 ± 2.5	0,03
D3 FSH (IU/l)	6.9 ± 1.9	6.8 ± 1.4	0,84
Érett petesejt szám	9.2 ± 4.0	9.0 ± 3.9	0.74
Jó szerkezetű BC	4.6 ± 5.0	4.3 ± 2.9	0.56
Terhességi ráta	46.3%	34.6%	0.14
Élveszülés	42.5%	32.1%	0.19
Szülészeti kimenetel			
Szülés hete	39.0 ± 2.3	38.8 ± 2.5	
Születési súly (g)	3325 ± 486	3238 ± 603	

TL-score terhes	TL-score nem terhes	p-érték
14.5 ± 1.8	12.1 ± 2.9	0.0001

Merre tart a meddősségi kezelés?

- Fokozottan egyénre szabott kezelések, akár genomikai alapon készített gyógyszerekkel
- Algoritmus alapú stimuláció
- Embriológia labor automatizáció: petesejt keresés, ICSI, TL-inkubátor, algoritmus/ AI alapú embrió szelekció, nem-invazív PGT-A, több elektív fagyasztás, több, akár univerzális SET
- Elektív petesejt fagyasztás ('social egg freezing') vs több ivarsejt adományozás
- Arteficiális méh, arteficiális ivarsejt
- Gene editing (CRISPER-Cas)

KÖSZÖNET NYILVÁNÍTÁS

- Feleségemnek Sonkodi Barbarának
- Szüleimnek Dr Varga Zsuzsanna, Dr Kovács László
- Dr Kaáli Nagy Géza
- Dr Nanette Santoro, Dr Steven Lindheim
- A PTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának
- A Kaáli /DREK Intézet asszisztenseinek, embrióológusainak és orvosainak