

# Príprava endometria na kryoembryotransfer – prehľad aktuálnych postupov

Iveta Švecová, Peter Harbulák

*Využívanie technológií asistovanej reprodukcie a kryoembryotransferov – odložených transferov spojených s prípravou endometria – má celosvetovo stúpajúci trend. K nárastu podielu kryotransferových cyklov prispelo viacero faktorov, predovšetkým zlepšenie vitrificačných techník, vylepšovanie kultivačných médií, zvýšenie využitia metód predimplantačného genetického testovania a taktiež prijatie stratégie „freeze all“. Príprava na kryoembryotransfer umožňuje vylepšenie niektorých problematických faktorov ovplyvňujúcich úspešnosť (live birth rate LBR) pred samotným transferom embrya. V súčasnosti je podstatné pripraviť endometrium na dosiahnutie tehotnosti a zároveň docieľiť najlepšie neonatálne a maternálne výsledky. K dispozícii máme široké spektrum prípravných protokolov a možnosť zvoliť individuálny postup zameraný na úspešnosť a bezpečnosť. Dnes viacerí autori kladú dôraz na individuálny prístup tzv. tailoring – liečba šitá na mieru.*

**KLúčové slová:** kryoembryotransfer, endometrium, naturálny cyklus, stimulovaný cyklus

## **Preparation of the endometrium for cryoembryo transfer – an overview of current procedures**

*Assisted reproduction technology, along with frozen-embryo transfers – delayed transfers associated with endometrial preparation – are rising worldwide. The improvements in vitrification protocols, precisising cultivation media, more frequent usage of pre-implantation genetic testing (PGT) and adaptation of the „freeze-all“ strategy have contributed to the rise of frozen-embryo transfer cycle usage. Preparing frozen-embryo transfers improves some subtle problematic factors influencing pregnancy outcomes (live birth rate – LBR) before embryo transfer. According to these findings, preparing the endometrium to achieve pregnancy and parallelly to achieve the best neonatal and maternal outcomes is important. We have a broad spectrum of priming protocols and the opportunity to choose an individual approach – „tailored therapy“.*

**Keywords:** frozen-embryo transfer, endometrium, natural cycle, stimulated cycle

Gynekol. prax 2022; 20 (3): 156 – 160

## Úvod

Využívanie technológií asistovanej reprodukcie (ART) má celosvetovo stúpajúci trend. Súvisí to predovšetkým s odkladaním reprodukčných povinností, ale významným faktorom je aj zvyšujúca sa dostupnosť metód ART. Vzhľadom na expanzívny nárast využitia ART sa dôležitou otázkou v zmysle verejného zdravia stáva nielen ich efektívnosť z pohľadu úspešnosti, ale aj ich bezpečnosť pre budúcu matku a dieťa<sup>(1)</sup>. V roku 2010 tvorili deti narodené po ART viac ako 2 % detí narodených vo všetkých európskych krajinách<sup>(2)</sup> a 1,5 % všetkých detí narodených v USA<sup>(3)</sup>. Rovnako ako stúpa počet detí narodených po ART, stúpa aj počet kryoembryotransferov – odložených transferov spojených s prípravou endometria (KET). Aký význam má táto príprava v rámci metód ART? Príprava na KET umožňuje vylepšenie niektorých problematických faktorov ovplyvňujúcich úspešnosť (live birth rate LBR) pred samotným transferom embrya. Takýto cyklus sa nazýva aj segmentovaný. Rozlišujeme dve základné skupiny indikácií pre KET cyklus – elektívne indikácie (predimplantačné genetické testovanie (PGT), endometriálna patológia, spoločenské faktory) a neelektívne indikácie (ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS), predčasný nárast progesterónu (PG)). K nárastu podielu KET cyklov prispelo viacero faktorov, predovšetkým zlepšenie vitrificačných techník,

vylepšovanie kultivačných médií, zvýšenie využitia metód PGT a taktiež prijatie stratégie „freeze all“<sup>(4)</sup>.

Pôvodne sa začal využívať KET cyklus u „hyperresponde-riek“, pretože u týchto pacientok existuje vysoké riziko rozvoja OHSS. Množstvo KET cyklov prekročilo množstvom čerstvých embryotransferov v rokoch 2015 – 2016<sup>(5)</sup>. V roku 2020 podľa údajov CDC tvoril podiel kryoembryotransferov z celkového počtu transferov už 77 %<sup>(6)</sup>. V Európe bol trend nárastu KET cyklov mierne oneskorený v porovnaní s USA, podiel KET cyklov sa zvýšil z 28 % v r. 2010 na 34 % v r. 2016<sup>(2)</sup>. Teória vysvetľujúca patofyziologický podklad vyššej úspešnosti pri segmentovanej príprave endometria poukazuje na to, že kontrolovaná ovariálna stimulácia (COS) môže viesť k nežiaducim účinkom na endometrium, čo môže spôsobiť prerušenie úspešnej interakcie medzi embryom a endometriom. Bola teda vyslovená teória, že KET nielenže znižuje riziko OHSS, ale zároveň zvyšuje úspešnosť cyklov<sup>(7)</sup>. Táto teória hovorí, že suprafyziologické hladiny hormónov na konci COS indukujú predčasnú maturáciu endometria, ktorého výsledkom je „out of phase“ endometrium v čase implantácie<sup>(8)</sup>. Labarta a kol. opisuje, že nárast steroidných hormónov pri COS môže ovplyvniť reaktivitu endometria aj pri „in phase“ endometriu<sup>(9)</sup>, ak vykonáme čerstvý embryotransfer<sup>(10)</sup>. Za rovnako negatívny jav pre úspešnú implantá-

ciu je považovaný aj predčasný nárast progesterónu v neskoréj folikulárnej fáze („premature progesterone rise“)<sup>(11)</sup>. Aby sme to zhrnuli, odloženie embryotransferu spojeného s kryoprezerváciou oocyty alebo embrya je jednoznačne výhodné u pacientok s rizikom OHSS, predčasným nárastom progesterónu a v prípadoch, keď potrebujeme vykonať predimplantačné genetické testovanie (PGT)<sup>(12,13)</sup>. Existuje veľké množstvo randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT), ktoré opisujú protichodné výsledky pri porovnávaní čerstvých embryotransferov (ET) a KET v rozdielnych skupinách pacientok, ako napr. u žien so syndrómom polycystických vaječníkov (PCOS)<sup>(14)</sup>, normoovulatórnych žien<sup>(15,16)</sup> a u pacientok podstupujúcich PGT<sup>(17)</sup>. Každopádne, pri využití KET je signifikantne nižší výskyt OHSS a viaceré štúdie poukazujú na lepšie perinatologické výstupy u detí narodených po KET v porovnaní s ET. Vysvetľuje sa to elimináciou vplyvu excesívneho množstva estradiolu na rast plodu, čo vedie k zníženiu rizika predčasného pôrodu, „small for gestational age – SGA“ plodu a výskytu novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou („low birthweight (LBW) newborns“)<sup>(18,19)</sup>. Pri KET zostáva zvýšené riziko preeklampsie a výskytu „large for gestational age – LGA“ novorodencov, ktoré bolo opísané v systematických prehľadoch a metaanalýzách<sup>(20-22)</sup>. Hypertenzné poruchy sú opisované u 5,9 % jednoplovdových tehotností a u 12,6 % dvojčiek narodených po ART<sup>(1)</sup>.

Existujú dva najdôležitejšie faktory úspešnej tehotnosti. Dostupnosť kvalitnej, euploidnej blastocysty a receptívne endometrium. Synchronnosť týchto dvoch faktorov je kľúčová. Najnovšie publikácie poukazujú na zvýšené riziko hypertenzných porúch, preeklampsie a ektoptickej gravidity pri príprave endometria na KET bez prítomnosti corpus luteum (CL) v tomto procese<sup>(23-25)</sup>.

V súčasnosti je podstatné pripraviť endometrium na dosiahnutie tehotnosti a zároveň doceliť najlepšie neonatálne a materské výsledky. Počet KET neustále stúpa a máme k dispozícii široké spektrum prípravných protokolov a možnosť zvolit' individuálny postup zameraný na úspešnosť a bezpečnosť. Dnes viacerí autori kladú dôraz na individuálny prístup, „tailoring“ – liečba šitá na mieru.

Cieľom tejto publikácie je prehľadne vysvetliť liečebné postupy, vyzdvihnúť individuálny prístup v jednotlivých prípadoch.

## Protokoly na prípravu endometria pred KET

Existujú rôzne spôsoby prípravy endometria pred KET (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Protokoly prípravy endometria na kryoembryotransfer.

Protokoly
<b>Protokol s hormonálnou substitúciou (HRT – Hormone replacement treatment)</b>
• so supresiou GnRH-a
• bez supresie GnRH-a
<b>Naturálny cyklus (t-NC – True natural cycle)</b>
• t-NC s podporou luteálnej fázy
• t-NC bez LPS (luteal phase support – podpora luteálnej fázy)
<b>Modifikovaný naturálny cyklus (m-NC – modified NC)</b>
• m-NC s LPS
• m-NC bez LPS
<b>Stimulovaný cyklus (Mild-OS – Mild ovarian stimulation)</b>
• s Klomifen citrátom (CC)
• s inhibítorom aromatázy (Letrozol)
• s Folikuly Stimulujúcim hormónom (FSH)

## Substituovaný cyklus (HRT)

HRT je najčastejšie používaný protokol na prípravu endometria pred KET. Najväčšou výhodou tohto protokolu je nízky podiel zrušených cyklov – „cancellation rate“. Ďalšou výhodou je jednoduchšie načasovanie, menší počet sonografických kontrol. Podávanie estrogénov môže zvýšiť riziko hypertenzie a tromboembolických príhod.

Sú dve základné schémy podávania estrogénov: fixná dávka (6 mg /deň) a step-up protokol (2 mg/deň 1 – 7; 4 mg/deň 8 – 12; 6 mg/deň 12 – KET). Pri porovnávaní týchto dvoch schém v RCT neboli opísané signifikantné rozdiely v LBR (live birth rate)<sup>(26)</sup>.

Môžeme používať prirodzený estrogén, ale aj syntetické formy, pričom existujú rôzne cesty podania. Perorálna forma (mikronizovaný estradiol a estradiolvalerát) a transdermálna forma (estradiolový gél) nevykazujú signifikantné rozdiely v LBR pri ich použití v príprave na KET<sup>(27)</sup>. Dermálnu formu (transdermálna aerosólová disperzia) preferujeme u pacientok pri nedostatočnom raste endometria po perorálnom podaní estradiolu (E2) a taktiež u žien s chronickými gastroenterologickými ochoreniami a potravinovými alergiami. Existujú aj rôzne formy vaginálnych prípravkov (krúžok, krém, vaginálna tableta), ale ich aplikácia môže byť sprevádzaná vaginálnym diskomfortom. Väčšina IVF centier preferuje orálnu formu (84 %)<sup>(28)</sup>. Ultrazvukový monitoring sa bežne vykonáva na 12. – 14. deň podávania E2. Hrúbka endometria pod 7 mm je spojená so zníženým LBR. Pri HRT cykle by nemal byť prítomný dominantný folikul (DF). Neodporúča sa ani skrátenie periódy podávania E2 pod 12 dní, pretože je signifikantne spojené so zvýšenou frekvenciou potratov. Možno predĺžiť periódu podávania E2 až do 36 dní bez zhoršenia prognózy na otehotnenie<sup>(29)</sup>. Vyššie uvedené fakty ukazujú vysokú flexibilitu pri plánovaní KET spojenú s nízkym počtom zrušených KET cyklov.

## Supresia GnRH analógmi v HRT

GnRH analógy na supresiu hypotalamo-hypofýzovej osi sú využívané na potlačenie nežiaducej ovulácie pri HRT cykloch. Takisto sú vhodné u pacientok s endometriózou. Aj keď je intramuskulárna aplikácia dlhodobo účinkujúcich GnRH analógov pre pacientov diskomfortná (not patient friendly) môže zabrániť zrušeniu HRT cyklu v dôsledku ovulácie až pri 1,9 – 7,4 % HRT cyklov<sup>(30)</sup>. RCT, ktoré porovnávajú LBR v HRT cykloch s GnRH a bez GnRH supresie, ukázali vyššie LBR v suprimovanej skupine (s analógmi), pričom clinical pregnancy rate (CPR) a výskyt potratov zostávali porovnateľné<sup>(27)</sup>.

## Administrácia progesterónu

Administrácia progesterónu (PG) je kľúčová na dosiahnutie ongoing pregnancy (OP). Dostupné cesty podania PG sú vaginálna, intramuskulárna (i. m), subkutánna (s. c.), orálna aj rektálna. Vaginálna aplikácia je spojená s „first pass“ efektom zvyšujúcim účinnosť progesterónu na endometrium, uterus a blízko naliehajúce tkanivá<sup>(31)</sup>. Vaginálna aplikácia je častejšie využívaná v Európe, zatiaľ čo muskulárne podanie je preferované v Spojených štátoch. Aj keď existujú viaceré štúdie poukazujúce na porovnateľné reprodukčné výstupy pri porovnaní vaginálneho a i. m. podania<sup>(32)</sup>, v nedávnej štúdií Devine a kol. boli dokázané lepšie výsledky i. m. cesty podania. LBR bolo signifikantne vyššie v skupine s i. m. PG (44 %) a taktiež v skupine s kombinovanou dennou aplikáciou vaginálneho a i. m. PG á 3

dni (46 %). LBR v skupine s čisto vaginálnym podaním bolo len 27 % a v tejto skupine bol vyšší výskyt biochemických gravidít a potratov<sup>(33)</sup>. Monitorovanie hladiny PG v luteálnej fáze cyklu je dôležité na zvýšenie úspešnosti v HRT cykloch. Ideálne by bolo meranie priamo endometriálnej hladiny, ktoré je v klinickej praxi nedostupné, preto meriame sérové. Štúdie skúmajúce ideálnu hraničnú hodnotu („threshold“) sú veľmi heterogénne (cesta podania, dávka, deň merania, deň ET, dĺžka podávania PG). Taktiež bola opisovaná interpersonálna variabilita hladín PG. Výsledkom je veľký rozsah „threshold“ hladiny v rozpätí od 8,75 až do 32,50 ng/ml<sup>(34,35)</sup>.

Najviac citovanou prácou je RCT Labarta a kol., v ktorej bola sérová hladina PG < 8,8 ng/ml v deň KET spojená s nižším ongoing pregnancy rate (OPR 36,6 % vs 54,4 % ) a LBR (35,5 % vs 52 %)<sup>(36)</sup>. Je potrebný ďalší výskum s jednotnými podmienkami v tejto oblasti. Odporúčaná dĺžka podania je do obdobia luteálno-placentárneho shiftu, ktorý nastáva podľa Scotta a kol. v piatom týždni tehotnosti (t.t.), o 3 týždne skôr, ako doteraz udávali jednotlivé štúdie. Zvyčajnou klinickou praxou je podávanie progesterónu do 10 – 12 t.t.<sup>(37,38)</sup>. Informácie o tom, kedy presne začať podávať PG a aká je ideálna dĺžka užívania PG pred KET, sú prekvapivo limitované. Za kľúčovú je pokladaná hladina PG zabezpečujúca adekvátnu sekrečnú prestavbu endometria. Dostupné štúdie odporúčajú transferovať trojdnové embryá na 3. alebo 4. deň a 5-/6-dňové blastocysty na 5. alebo 6. deň<sup>(39,40)</sup>.

## Naturálny cyklus

Pre naturálny cyklus je zásadný rast dominantného folikulu, ktorý produkuje svoj „vlastný“ estrogén. Existujú dva základné modely naturálneho cyklu. Prvý je „čistý, pravý“ naturálny cyklus („pure“, „true“ natural cycle – t-NC), s prirodzeným priebehom ovulácie (spontánny vzostup luteinizačného hormónu – LH surge). Druhý je „modifikovaný“ naturálny cyklus (m-NC), pri ktorom sa vykonáva triggering ovulácie pomocou hCG. V oboch prípadoch je prirodzeným zdrojom PG corpus luteum (CL), ktoré zabezpečí sekrečnú transformáciu endometria. Výhodou takejto prípravy endometria je samotná tvorba CL spojená s nízkym rizikom hypertenzných porúch v gravidite (HDP). Potreba pravidelných cyklov s ovuláciou, opakované UZ kontroly a vyšetrenia krvi sú časovo aj finančne náročnejšie.

## Pravý naturálny cyklus

Odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie na 2.-3. deň cyklu (DC) s cieľom vylúčiť prítomnosť cysty a potvrdiť nízku hladinu sérového progesterónu<sup>(31)</sup>. Najdôležitejšie pri t-NC je monitoring vzostupu LH a časovanie KET. V prirodzenom cykle progresívny vzostup syntézy estradiolu v dominantnom folikule iniciuje LH „surge“. Stúpajúca hladina LH stimuluje syntézu progesterónu a luteinizáciu granulózových buniek, takže po vzostupe hladiny LH nasleduje pokles hladiny estradiolu. Existujú rôzne metódy, ako identifikovať LH „surge“<sup>(12)</sup>. Sérové meranie LH je presnejšie v porovnaní s urinárnym, ktoré je spojené s vysokým výskytom falošne negatívnych výsledkov<sup>(41)</sup>. Podľa Testarta a kol. je LH „surge“ definované ako nárast aspoň 80 % nad poslednú nameranú hladinu LH s kontinuálnym rastom<sup>(42)</sup>. Podľa Irani a kol. pri hladine LH nad 17 IU/l vo folikulárnej fáze a následnom poklese estradiolu o 30 %<sup>(43)</sup>. Iní autori opisujú LH „surge“ ako nárast hladiny LH nad 10 IU/l a viac<sup>(44)</sup>. Niektorí autori považujú za dôkaz ovulácie stúpanie hladiny PG (> 1,5 ng/ml) deň po LH „surge“. Ovulácia sa monitoruje nielen na základe endokrino-

logických ukazovateľov, ale aj sonografických znakov, lebo môže prebehnúť od vzostupu LH od 24 do 56 hodín. Najčastejším znakom ovulácie je folikulárny kolaps. Podľa Mumusoglu a kol. 8 % všetkých corpus luteum sa sformuje bez ruptúry folikulu (luteinized unruptured follicle syndrome (LUF))<sup>(31)</sup>, čo je asociované so signifikantne zníženou hladinou PG v porovnaní s normálnou ruptúrou folikulu a so zhoršenými reprodukčnými výsledkami<sup>(45)</sup>. Heterogenita definícií LH „surge“ môže vyústiť do rozdielneho časovania KET<sup>(43)</sup>.

## Modifikovaný naturálny cyklus

Pri príprave na m-NC je monitoring identický ako pri t-NC, ale triggering ovulácie prebieha pomocou ľudského choriového gonadotropínu (hCG), ktorý zabezpečuje aj zvýšenú hladinu sérového PG počas včasnej luteálnej fázy a pôsobí ako podpora luteálnej fázy (luteal phase support – LPS)<sup>(31)</sup>. Neexistujú štúdie porovnávajúce rozdielne dávky hCG pre triggering pri m-NC (teoreticky – čím nižšia dávka hCG, tým nižšia hladina PG – nižší predpoklad predčasného zrenia endometria, ktoré má negatívny efekt na jeho receptivitu. Úloha endokrínologického monitoringu je kontroverzná, je potrebné určiť účinnosť merania hladín LH a PG<sup>(46)</sup>. Najlepšie načasovanie KET by malo byť na 6. deň od vzostupu LH pri t-NC a hCG + 7 dní pri m-NC<sup>(31)</sup>. Podľa Polyzos a kol. je vhodné podávať LPS pri naturálnych cykloch v prípade, ak je sérová hladina PG v deň KET menej ako 10 ng/ml<sup>(47)</sup>. Pri aplikácii progesterónu v LPS je jej časovanie podstatné, lebo príliš včasné podanie môže indukovať asynchróniu medzi embryom a endometriom. Podľa dostupných štúdií nie je vhodné pridávať progesterón skôr ako tretí deň po vzostupe LH<sup>(48)</sup>.

## Porovnanie t-NC a m-NC

Bolo vykonaných niekoľko RCT porovnávajúcich t-NC a m-NC. Hodnotia rôzne parametre (napr. deň podania hCG, deň ET). RCT Weissmana a kol. bola vykonaná na malom súbore, bez signifikantného rozdielu v CPR (clinical pregnancy rate) a OPR (ongoing pregnancy rate) medzi t-NC a m-NC<sup>(49)</sup>. RCT Fatemi a kol. reportovala nižšie OPR v skupine m-NC v porovnaní s t-NC (14,3 % vs 31,1 %, p = 0,025)<sup>(50)</sup>. Štúdia Montagut a kol. ukázala lepšie výsledky CPR v skupine s t-NC v porovnaní s m-NC a LPS (46,9 % vs 29,7 %, p < 0,001)<sup>(48,51)</sup>. V poslednej metaanalýze Wu et al. (2021 – 26 RCT's) nebol pozorovaný žiadny signifikantný rozdiel v LBR medzi t-NC alebo m-NC<sup>(52)</sup>.

## Stimulovaný cyklus

V prípade stimulovaného cyklu (mild – ovarian stimulation cycle (mild-OS) sú na prípravu endometria používané liekové preparáty využívané pri stimulácii ovulácie. Táto metóda je veľmi vhodná u žien s absentujúcou alebo nepravidelnou ovuláciou (napr. pri PCO). Posledné štúdie ukazujú prínos aj u žien s ovulačnými cyklami. Klomifénitrát – selektívny modulátor estrogénových receptorov (SERM) – je podávaný v dávke od 50 do 100 mg/deň. Zvyčajne je veľmi dobre tolerovaný. Potenciálnym nepriaznivým účinkom je multifolikulárna odpoveď a nedostačujúci nárast endometria<sup>(53)</sup>. Na prípravu endometria sa využívajú aj gonadotropíny v dennej dávke 75 – 150 IU. Nevýhodou je v niektorých prípadoch multifolikulárna odpoveď alebo riziko OHSS (hlavne u žien s PCOS<sup>(54)</sup>). Letrozol je inhibítor aromatázy, ktorý neznižuje množstvo estrogénových receptorov a nemá nepriaznivý vplyv na hrúbku endometria<sup>(55)</sup>. Pri mild-OS podávame letrozol v dennej dávke 2,5 – 5 mg/deň. V štúdiu Li a kol.

u pacientok s PCOS bola v skupine s letrozolom nameraná vyššia sliznica a vyšší počet tehotností (CPR a OPR) v porovnaní so skupinami užívajúcimi na prípravu endometria HRT alebo gonadotropíny<sup>(56)</sup>. Rovnaké výsledky priniesla štúdia Zhang a kol.<sup>(57)</sup>. Molekulárne štúdie podporujú hypotézu, že letrozol pri mild-OS zlepšuje receptivitu endometria a implantáciu embrya. Letrozol zvyšuje počet markerov endometriálnej receptivity, ako napr. LIF, DKK1, LIFR a FGF-22, tieto látky majú aj pozitívny účinok na implantáciu embrya<sup>(58)</sup>. Miller a kol. dokázali, že letrozol zvyšuje expresiu endometriálneho anp3 integrínu, čo potenciálne zvyšuje implantáciu a pregnancy rate<sup>(59)</sup>. Li a kol. opisujú porovnateľné výsledky v stimulácii s letrozolom a naturálnym cyklom u normálne ovulujúcich (non-PCO) pacientok. Výhodou môže byť menej zrušených cyklov<sup>(60)</sup>. Mild-OS eliminuje niektoré riziká (napr. trombembolické príhody) pri užívaní estrogénov a progesterónu.

### Corpus luteum pri KET a hypertenzné poruchy v tehotnosti (HDP)

U žien podstupujúcich KET v HRT cykloch existuje vyššie riziko rozvoja HDP a preeklampsie v tehotnosti<sup>(47)</sup>. Tento fakt nemusí byť dôsledkom preexistujúcich rizikových faktorov, ktoré sú častejšie u žien podstupujúcich ART (pokročilý materský vek, vyšší body mass index, viacnásobná tehotnosť). Suprafyziologické hladiny hormónov (estradiol, progesterón) v kombinácii s absenciou corpus luteum charakterizujú ich endokrinné prostredie. Posledné štúdie poukazujú na vzťah medzi absenciou corpus luteum (CL) a špecifickými maternálnymi a neonatálnymi výsledkami, ako je makrosómia, potermínová gravidita, postpartálne krvácanie, ale aj hypertenzné poruchy v gravidite vrátane preeklampsie<sup>(12,25,61,62)</sup>.

Von Versen-Höyneck a kol. poukazuje na fakt, že v prípade absencie CL alebo v prípade prítomnosti viac ako troch CL dochádza k absencii prirodzeného poklesu stredného arteriálneho tlaku a porušeniu vaskulárnej endoteliálnej funkcie u tehotných žien. Absencia vazoaktívnych produktov CL, ako je relaxín a vaskulárny endoteliálny rastový faktor by mohla byť fyziologickým podkladom týchto zmien. Tieto látky hrajú kľúčovú úlohu vo fyziologickej príprave na tehotnosť – maternálne kardiovaskulárne a renálne zmeny vo včasnej tehotnosti, regulácia funkcií endometria, príprava na implantáciu a iniciálnu placentáciu<sup>(63-65)</sup>. Ako už bolo uvedené, nesprávny priebeh týchto procesov je spojený s vyšším rizikom rozvoja nežiaducich patológií, ako je napr. preeklampsia<sup>(66)</sup>.

### Maternálne a perinatologické výsledky po rôznych protokoloch pred KET

Deti narodené po KET majú vyššie riziko, že budú „large for gestational age“ (LGA) a makrosomické (> 4 500 g) v porovnaní s deťmi narodenými po čerstvých embryotransferoch a spontánnej koncepcii<sup>(67)</sup>. V prípade použitia HRT protokolu pred KET bola vyššia incidencia pôrodnej hmotnosti > 4 500 g v porovnaní s m-NC protokolmi<sup>(61)</sup>. Podľa Ginströma a kol. nie je signifikantný rozdiel výskytu predčasného pôrodu a nízkej pôrodnej hmotnosti pri použití rôznych typov protokolov prípravy na KET. Bol zaznamenaný mierne vyšší výskyt hypertenzných porúch v tehotnosti, postpartálneho krvácania, potermínovej gravidity a makrosómie po HRT<sup>(25)</sup>. Wang a kol. (9 267 KET cyklov) porovnávali novorodeneckú hmotnosť pri jednotlivých typoch protokolov. Vyššia priemerná novorodenecká hmotnosť bola zaznamenaná v HRT skupine<sup>(22)</sup>. Neboli pozorované žiadne signifikantné rozdiely vo výskyte „small for gestational age“, placenta praevia alebo kongenitálnych abnormalít<sup>(68)</sup>. Podobné neonatálne výstupy boli pozorované pri porovnaní HRT a modifikovaných naturálnych cyklov. Vyšší výskyt hypertenzie v tehotenstve je u žien, ktoré užívali HRT na prípravu endometria pred KET v porovnaní s naturálnymi a stimulovanými cyklami<sup>(25,68,69)</sup>.

### Záver

Výber konkrétneho protokolu na prípravu endometria pred KET by nemal byť zameraný len na najvyššiu úspešnosť v zmysle reprodukčných výsledkov, ale aj maternálnych, pôrodnických a neonatálnych výsledkov. Je potrebné zohľadňovať preexistujúce patológie a priebeh predchádzajúcej liečby. V ére personalizovanej medicíny existuje priestor pre individualizáciu a tailoring terapie. Pri výbere môžeme voliť z viacerých možností a nových postupov. Existuje veľa štúdií, ale stále je tu veľký priestor na objasnenie súvislostí a faktov žiaducich a potrebných pre klinickú prax.

*Potencionálny konflikt záujmov: Prednášková činnosť pre firmy Ferring a Merck.*

### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Iveta Švecová, PhD.  
GYN-FIV Žilina, s. r. o.  
Predmestská 8600, 010 01 Žilina  
e-mail: ivetasvecova@gmail.com

MUDr. Peter Harbulák, PhD.  
GYN-FIV Bratislava, a. s.

### Literatúra

- Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2015; 30: 1725-1731.
- Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE-aggr. *Hum Reprod* 2014; 29: 2099-2113.
- Sunderam S, Kissin DM, Crawford S, et al. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2013; 62: 1-24.
- Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 2014; 102: 19-26.
- De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, et al. 20 Years of the European IVF-Monitoring Consortium Registry: What Have We Learned? A Comparison With Registries From Two Other Regions. *Hum Reprod* 2020; 35(12): 2832-49.
- Prevention. CDCa. 2018, Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta GA: US Dept of Health and Human Services (2020).
- Shapiro B, Daneshmand S, Garner F, et al. Contrasting patterns in in vitro fertilization pregnancy rates among fresh autologous, fresh oocyte donor, and cryopreserved cycles with the use of day 5 or day 6 blastocysts may reflect differences in embryo-endometrium synchrony. *Fertil Steril* 2008; 89: 20-25.
- Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, et al. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during follicular phase. *Fertil Steril* 1997; 67: 521-526.
- Labarta E, Martinez-Conejero JA, Alamá P, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Hum Reprod* 2011; 26: 1813-1825.
- Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertil Steril* 2014; 102: 3-9.
- Lawrenz B, Labarta E, Fatemi H, et al. Premature progesterone elevation: targets and rescue strategies. *Fertil Steril* 2018; 109: 577-582.

12. Lawrenz B, Melado L, Fatemi H. Premature progesterone rise in ART-cycles. *Reprod Biomed Online* 2018; 18: 1-4.
13. Lawrenz B, Coughlan C, Melado L, et al. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! *Gynecol Frontiers in Medicine* 2021; 8: 727753.
14. Waschkies F, Kroning L, Schill T, et al. Corpus Luteum and Frozen-Thawed Embryo Transfer *Endocrinol* 2020; 36: 479-483.
15. Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375: 523-533.
16. Shi Y, Sun Y, Hao C, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. *N Engl J Med* 2018; 378: 126-136.
17. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, et al. IVF transfer of fresh or frozen embryos in women without polycystic ovaries. *N Engl J Med* 2018; 378: 137-144.
18. Roque M, Valle M, Sampaio M, et al. Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod* 2018; 22: 253-260.
19. Maas K, Galkina E, Thornton K, et al. No change in live birthweight of IVF singleton deliveries over an 18-year period despite significant clinical and laboratory changes. *Hum Reprod* 2016; 31: 1987-1996.
20. Ata B, Seli E. A universal freeze all strategy: why it is not warranted. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29: 136-145.
21. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, et al. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 2018; 24: 35-58.
22. Wei D, Liu J-Y, Sun Y, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 1310-1318.
23. Wang B, Zhang J, Zhu Q, et al. Effects of Different Cycle Regimens for Frozen Embryo Transfer on Perinatal Outcomes of Singletons. *Hum Reprod* 2020; 35(7): 1612-22.
24. Jing S, Li XF, Zhang S, et al. Increased pregnancy complications following frozen-thawed embryo transfer during an artificial cycle. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(5): 925-933.
25. von Versen-Hoyneck F, Schaub AM, Chi Y-Y, et al. Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum. *Hypertension* 2019; 73(3): 640-649.
26. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 126. e1-126.e18.
27. Madero S, Rodriguez A, Vassena R, et al. Endometrial Preparation: Effect of Estrogen Dose and Administration Route on Reproductive Outcomes in Oocyte Donation Cycles With Fresh Embryo Transfer. *Hum Reprod* 2016; 31(8): 1755-1764.
28. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, et al. Endometrial Preparation for Women Undergoing Embryo Transfer With Frozen Embryos or Embryos Derived From Donor Oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10:CD006359. doi: 10.1002/14651858.CD006359.pub3
29. Weissman A. IVF Worldwide Survey Results: Frozen-Thawed Embryo Transfer. 2017. Available at: <https://ivf-worldwide.com/survey/frozenthawed-embryo-transfer/results-frozen-thawed-embryo-transfer.html>
30. Sekhon L, Feuerstein J, Pan S, et al. Endometrial Preparation Before the Transfer of Single, Vitrified-Warmed, Euploid Blastocysts: Does the Duration of Estradiol Treatment Influence Clinical Outcome? *Fertil Steril* 2019; 111(6): 1177-85e3.
31. van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, et al. Cryopreserved Embryo Transfer in an Artificial Cycle: is GnRH Agonist Down-Regulation Necessary? *Reprod BioMed Online* 2014; 9(5): 588-594.
32. Mumusoglu S, Polat M, Yarali I, et al. Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. *Front in Endocrinol* 2021; 12: Article: 688237. doi: 10.3389/fendo.2021.688237
33. Leonard PH, Hokenstad AN, Khan Z, et al. Progesterone Support for Frozen Embryo Transfer: Intramuscular Versus Vaginal Suppository Demonstrates No Difference in a Cohort. *J Reprod Med* 2015; 60(3-4): 103-108.
34. Devine K, Richter KS, Jahandideh S, et al. Intramuscular Progesterone Optimizes Live Birth From Programmed Frozen Embryo Transfer: a Randomized Clinical Trial. *Fertil Steril* 2021; 116(3): 633-643.
35. Polat M, Mumusoglu S, Bozdog G, et al. Addition of Intramuscular Progesterone to Vaginal Progesterone in Hormone Replacement Therapy in Vitrified-Warmed Blastocyst Transfer Cycles. *Reprod BioMed Online* 2020; 40(6): 812-818.
36. Alyasin A, Agha-Hosseini M, Kabirinasab M, et al. Serum Progesterone Levels Greater Than 32.5 Ng/ml on the Day of Embryo Transfer are Associated With Lower Live Birth Rate After Artificial Endometrial Preparation: a Prospective Study. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19(1): 24.
37. Labarta E, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, et al. Analysis of serum and endometrial progesterone in determining endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2021; 36(11): 2861-2870.
38. Neumann K, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, et al. Characterization of Early Pregnancy Placental Progesterone Production by Use of Dihydroprogesterone in Programmed Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles. *Reprod BioMed Online* 2020; 40(5): 743-751.
39. Scott R, Navot D, Liu HC, et al. A Human In Vivo Model for the Luteoplacental Shift. *Fertil Steril* 1991; 56(3): 481-484.
40. van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, et al. What is the Optimal Duration of Progesterone Administration Before Transferring a Vitrified-Warmed Cleavage Stage Embryo? A Randomized Controlled Trial *Hum Reprod* 2016; 31(5): 1097-1104.
41. Roelens C, Santos-Ribeiro S, Becu L, et al. Frozen-Warmed Blastocyst Transfer After 6 or 7 Days of Progesterone Administration: Impact on Live Birth Rate in Hormone Replacement Therapy Cycles. *Fertil Steril* 2020; 114(1): 125-132.
42. Miller PB, Soules MR. The Usefulness of a Urinary LH Kit for Ovulation Prediction During Menstrual Cycles of Normal Women. *Obstet Gynecol* 1996; 87(1): 13-17.
43. Testart J, Frydman R, Feinstein MC, et al. Interpretation of Plasma Luteinizing Hormone Assay for the Collection of Mature Oocytes From Women: Definition of a Luteinizing Hormone Surge- Initiating Rise. *Fertil Steril* 1981; 36(1): 50-54.
44. Irani M, Robles A, Gunnala V, et al. Optimal parameters for determining the LH surge in natural cycle frozen-thawed embryo transfers. *J Ovarian Res* 2017; 10(1): 70.
45. Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ, et al. The effect of elevated progesterone levels before HCG triggering in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online* 2017; 34(5): 546-554.
46. Evers JL. The Luteinized Unruptured Follicle Syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7(2): 363-387.
47. Tomax C, Alsbjerg B, Martikainen H, et al. Pregnancy loss after frozen-embryo transfer – a comparison of three protocols. *Fertil Steril* 2012; 98: 1165-1169.
48. Gaggiotti-Marre S, Inaki I, González-Foruria M, et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod* 2020; 92: 1-7.
49. Montagut M, Santos-Ribeiro S, De Vos M, et al. Frozen-Thawed Embryo Transfers in Natural Cycles With Spontaneous or Induced Ovulation: the Search for the Best Protocol Continues. *Hum Reprod* 2016; 31(12): 2803-2810.
50. Weissman A, Horowitz E, Ravhon A, et al. Spontaneous Ovulation Versus HCG Triggering for Timing Natural-Cycle Frozen-Thawed Embryo Transfer: a Randomized Study. *Reprod BioMed Online* 2011; 23(4): 484-489.
51. Fatemi HM, Kyrou D, Bourgain C, et al. Cryopreserved-Thawed Human Embryo Transfer: Spontaneous Natural Cycle is Superior to Human Chorionic Gonadotropin-Induced Natural Cycle. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2054-2058.
52. Mackens S, Stubbe A, Santos-Ribeiro S, et al. To Trigger or Not to Trigger Ovulation in a Natural Cycle for Frozen Embryo Transfer: a Randomized Controlled Trial. *Hum Reprod* 2020; 35 (5): 1073-1081.
53. Wu H, Zhou P, Lin X, et al. Endometrial Preparation for Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Assist Reprod Genet* 2021; 38(8): 1913-1926.
54. Nakamura Y, Ono M, Yoshida Y, et al. Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium. *Fertil Steril* 1997; 67(2): 256-260.
55. Van der Auwera I, Meuleman C, Koninckx PR. Human menopausal gonadotrophin increases pregnancy rate in comparison with clomiphene citrate during replacement cycles of frozen / thawed pronucleate ova. *Hum Reprod* 1994; 9(8): 1556-1560.
56. Casper RF. Letrozole Versus Clomiphene Citrate: Which is Better for Ovulation Induction? *Fertil Steril* 2009; 92(3): 858-859.
57. Li D, Khor S, Huang J, et al. Frozen Embryo Transfer in Mildly Stimulated Cycle With Letrozole Compared to Natural Cycle in Ovulatory Women: A Large Retrospective Study *Front Endocrinol* 2021; 12: Article: 677689.
58. Zhang J, Liu H, Wang Y, et al. Letrozole Use During Frozen Embryo Transfer Cycles in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril* 2019; 112: 371-377.
59. Wallace KL, Johnson V, Sopolak V, et al. Clomiphene Citrate Versus Letrozole: Molecular Analysis of the Endometrium in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96: 1051-1056.
60. Miller PB, Parnell BA, Bushnell G, et al. Endometrial Receptivity Defects During IVF Cycles With and Without Letrozole. *Hum Reprod* 2012; 27: 881-888.
61. Peeraer K, Couck I, Debrock S, et al. Frozen-Thawed Embryo Transfer in a Natural or Mildly Hormonally Stimulated Cycle in Women With Regular Ovulatory Cycles: a RCT. *Hum Reprod* 2015; 30(11): 2552-2562.
62. Asserhøj LL, Spangmose AL, Aaris Henningsen A-K, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in 1,136 singleton pregnancies conceived after programmed frozen embryo transfer (FET) compared with natural cycle FET. *Fertil Steril* 2021; 115: 947-956.
63. Wang Z, Liu H, Song H, et al. Increased risk of preeclampsia after frozen-thawed embryo transfer in programming cycles. *Front Med-Lausanne*. 2020; 7: 104.
64. Conrad KP, Petersen JW, Chi Y-Y, et al. Maternal cardiovascular dysregulation during early pregnancy after in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum. *Hypertension* 2019; 74: 705-715.
65. Dall'Agnol H, García Velasco JA. Frozen embryo transfer and preeclampsia: where is the link? *Curr Opin Obstet Gyn* 2020; 32: 213-218.
66. von Versen-Hoyneck F, Häckl S, Selamet Tierney ES, et al. Maternal vascular health in pregnancy and postpartum after assisted reproduction. *Hypertension* 2020; 75: 549-560.
67. von Versen-Hoyneck F, Narasimhan P, Selamet Tierney ES, et al. Absent or excessive corpus luteum number is associated with altered maternal vascular health in early pregnancy. *Hypertension* 2019; 73: 680-690.
68. Berntsen S, Pinborg A. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART). *Birth Defects Res* 2018; 110: 630-643.
69. Hu KL, Zhang D, Li R. Endometrium Preparation and Perinatal Outcomes in Women Undergoing Single-Blastocyst Transfer in Frozen Cycles. *Fertil Steril* 2021; 115(6): 1487-1494.