Personalizovaný přístup k řízené ovariální hyperstimulaci – základ moderního managementu léčby metodou IVF napříč širokým spektrem neplodných párů

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D. REPROMEDA, s. r. o., Brno
MUDr. Vladimíra Bernátková Genitrix, Centrum zdravotní péče Jarov, Praha
MUDr. Hana Višňová, Ph.D. IVF CUBE, Praha
MUDr. Lenka Mekiňová Centrum reprodukční medicíny, FN Brno

Souhrn: Autorky přinášejí aktuální pohled na problematiku ovariální stimulace pacientek v IVF programu s důrazem na nutnost předem determinovat individuální kritické parametry každé ženy a personalizovat dle toho stimulační protokol i vlastní strategii léčby. Na jednom pólu jsou ženy s očekávaně nízkou odpovědí na podávanou stimulaci, nízkým počtem získaných oocytů a embryí a redukovanou pravděpodobností zisku euploidního embrya, tedy s celkově horší kumulativní prognózou léčby. Jedná se o početně stále rostoucí skupinu pacientek navštěvujících IVF centra. Současným trendem je jejich kategorizace dle kriterií POSEIDON a následně volba adekvátní strategie zahrnující středně- i vysokodávkované protokoly včetně užití luteinizačního hormonu (LH), střádání oocytů a embryí před provedením prvního embryotransferu a provedení PGT-A k selekci euploidního embrya. Na pólu druhém pak stojí ženy s oběma subtypy syndromu polycystických ovarií (PCOS) a vyšším rizikem ovariálního hyperstimulačního syndromu (OHSS), kde je nutné se orientovat naopak na protokoly „se zadními vrátky", jež snižují riziko OHSS. Je tedy zřejmé, že různé skupiny pacientek vyžadují rovněž různé přístupy. V minulosti užívané univerzální protokoly a stejné přístupy pro všechny páry bez rozdílu již v moderní reprodukční medicíně nemají místo. Článek je pro dokreslení individualizovaného přístupu ke každé specifické skupině pacientek doplněn kazuistikami.

Část I: Pacientky s horší prognózou úspěchu léčby

Klíčová slova: nízká ovariální rezerva, nízká ovariální odpověď, vyšší reprodukční věk, *in vitro* fertilizace, DuoStim, euploidní blastocysta, PGT-A

Na rozdíl od klinických studií, které do hodnocení řadí převážně ideální probandky, se v praxi setkáváme s plným spektrem pacientek, jež se z ideálního průměru značně vymykají. Stejně jako se zvyšuje průměrný věk prvorodiček, roste i věk žen přicházejících kvůli mimotělnímu oplození, u kterých lze očekávat nižší reaktivitu ovarií na podávanou hormonální stimulaci. S tímto jevem se však setkáváme i u pacientek mladších.

V roce 2011 publikovalo ESHRE soubor kritérií pro predikci nízké ovariální odpovědi (poor ovarian response, POR). Tato tzv. Boloňská kritéria definovala nízkou ovariální odpověď jako přítomnost dvou ze tří uvedených kritérií:

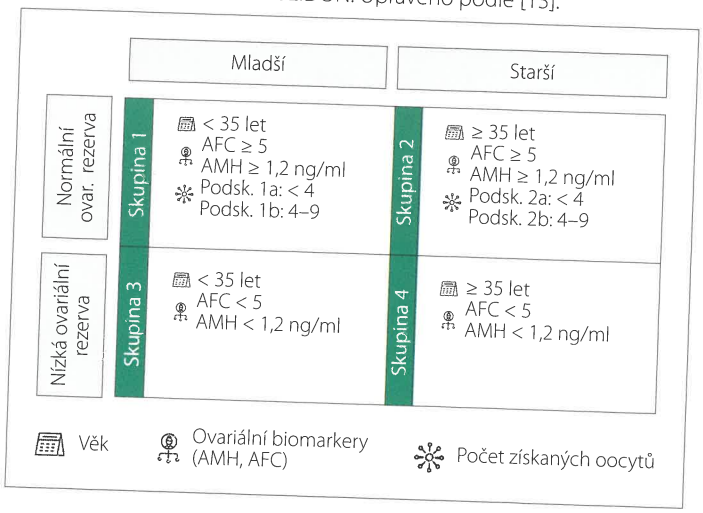
- vyšší věk (> 40 let), případně přítomnost jiného rizikového faktoru;
- špatná odpověď při konvenční stimulaci (zrušený cyklus či zisk ≤ 3 oocytů);
- nízká ovariální rezerva (AFC < 5–7; AMH < 0,5–1,1 ng/ml).

Pokud došlo dvakrát po sobě k nízké ovariální odpovědi při maximální stimulaci, stačí toto kritérium jako jediné k diagnóze nízké odpovědi. Tato kategorizace byla později kritizována pro orientaci pouze na predikaci nízké odpovědi bez návaznosti na předpověď celkového výsledku. I když z Boloňských kritérií v definici POR stále vycházíme, teprve později vzniklá klasifikace POSEIDON přinesla kýžený posun a pomáhá nám nejlépe identifikovat ženy se sníženou šancí na zisk euploidního embrya. Na rozdíl od Boloňských kritérií pracuje nejen s predikcí špatné ovariální odpovědi, ale zaměřuje se zejména na riziko špatné prognózy otěhotnění a porodu zdravého plodu.

Dle klasifikace POSEIDON jsou hlavními kritérii předpokládaný nízký zisk oocytů, nízká šance na zisk euploidního embrya a nižší kumulativní pravděpodobnost porodu zdravého plodu. Samotná zkratka POSEIDON je anagramem pro anglický popis principu Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number. Ženy jsou stratifikovány do čtyř skupin na základě věku, markerů ovariální rezervy (Antral Follicle Count – AFC, Anti-Müllerian Hormone – AMH, nebo optimálně obou) a nízkého počtu získaných oocytů při předchozí konvenční ovariální stimulaci, pokud jsou taková data k dispozici.

Ve skupinách 1 a 3 jsou ženy mladší než 35 let, ve skupinách 2 a 4 starší 35 let. Věk ženy představuje v klasifikaci POSEIDON skutečně kritický parametr, který je významně spojen s pravděpodobností zisku euploidního embrya a porodu zdravého dítěte. Pravděpodobnost zisku euploidní blastocysty je de facto matematickou funkcí věku ženy.

Obrázek 1 Klasifikace POSEIDON. Upraveno podle [13].



Skupiny 1 (< 35 let) a 2 (≥ 35 let) představují ženy s ještě normální ovariální rezervou (AFC ≥ 5, AMH ≥ 1,2 ng/ml), nicméně se suboptimální až nízkou schopností produkovat oocyty, přičemž každá skupina má podskupinu a) se ziskem do 4 oocytů a podskupinu b) se ziskem 4–9 oocytů.

Skupiny 3 (< 35 let) a 4 (≥ 35 let) představují ženy s nízkou ovariální rezervou (AFC < 5; AMH < 1,2 ng/ml).

V moderní reprodukční medicíně se tedy již neobejdeme bez stanovení AMH, jehož hladina může s vysokou spolehlivostí predikovat jak nízkou, tak i vysokou ovariální odpověď.

S užitím kritérií POSEIDON mohou lékaři jednak předem identifikovat páry s nízkou prognózou úspěšnosti IVF a také lépe navrhnout a individualizovat léčebnou strategii pro každou z definovaných skupin žen. Cílem je zlepšení managementu léčby pacientek s nízkou prognózou, vedoucí ke zvýšení úspěšnosti a zkrácení doby k dosažení těhotenství a narození dítěte. Hovoříme o tzv. tailoringu stimulačního protokolu a dalších postupů, tedy o „šití" léčby na míru.

Optimální cesta ke zlepšení ovariální odpovědi žen splňujících kritéria POSEIDON není univerzálně dána. Stejně tak nepanuje jednota v dávkování, které se u této kategorie žen pohybuje nejčastěji od 225 IU po 450 IU, případně někteří autoři používají i 600 IU denně.

U tzv. low-responders jsou nejčastěji užívány krátké protokoly s antagonistou GnRH, některá pracoviště užívají u pacientek s pokleslou, ale ještě ne zcela vyčerpanou ovariální rezervou i dlouhý protokol s agonistou. Rutinním se u kritérií POSEIDON stává i podání LH, zlepšující kvalitu oocytů. Trendem je i podávání inhibitorů aromatázy (letrozol), které vystřídaly dříve používané klasické antiestrogeny (tamoxifen, klomifen citrát). Současným trendem jsou i tzv. DuoStim protokoly a užití double-triggeringu, jež jsou zmíněny v kazuistikách.

Cílem článku není popsat všechny používané protokoly a jmenovat veškeré dostupné preparáty ke stimulaci, ale spíše akcentovat individuální přístupy k jednotlivým typům a skupinám pacientek a soustředit se zejména na strategii ovariální stimulace a management klinické části IVF programu.

Součástí optimalizace výsledku u POSEIDON skupin je komplexní využití všech metod v asistované reprodukci (optimální stimulace, optimální příprava endometria k transferu), embryologii (optimální průběh kultivace, time-lapse monitoring, kvalitní vitrifikace, zavádění metod AI) a reprodukční genetice (PGT-A), které mohou ve vzájemné synergii vést k dosažení lepšího výsledku.

Biologie je z hlediska vztahu věku a kvality embrya neúprosná. Pravděpodobnost vzniku euploidní blastocysty začíná prudce klesat již po 33. roce věku a u žen po 35. roce věku je již nižší než 50 %. Tento biologický fenomén v kombinaci se sníženou ovariální rezervou zvyšuje riziko nemožnosti dosáhnout zisku euploidního embrya. Ve věku 30 let je riziko nulového zisku euploidního embrya vhodného k transferu přibližně 2%, zatímco ve věku 35, 39 a 44 let je toto riziko 6,7; 13,6, resp. 24,5 %. Tato čísla jednoznačně ukazují, že čím je pacientka starší, tím větší počet oocytů a potažmo embryí je potřebný k zisku nejméně jedné euploidní blastocysty z kohorty embryí. Literatura uvádí, že počet oocytů potřebných ke vzniku jedné euploidní blastocysty u žen ve věku nad 37 let je 11–12.

Tato data jednoznačně podporují u POSEIDON pacientek volit cestu opakovaných odběrů oocytů a střádání embryí pro analýzu metodou PGT-A, která díky selekci euploidního embrya zvyšuje pravděpodobnost implantace, snižuje rizika těhotenských ztrát a zkracuje dobu do dosažení těhotenství a porodu zdravého plodu. Střádání embryí před provedením prvního embryo transferu je úspěšnou strategií umožňující nastřádat embrya ještě před kritickým poklesem AMH, který pokračuje i během těhotenství, šestinedělí a kojení.

U párů, které primárně nejsou schopny docílit zisku euploidní blastocysty, pak tato informace usnadňuje rozhodování o ukončení léčby či přechodu k dárcovskému programu.

Kazuistiky léčených párů skupin POSEIDON 1 a 3

Skupina POSEIDON 1

Mladá bezdětná dvojice, žena 33 let, BMI 17,6. Muž také 33 let, neúspěšná snaha o koncepci 2 roky, pár deklaruje, že si přeje více dětí.

Podstoupili první cyklus ovariální stimulace ve Španělsku v 9/2020, kde i přes vysokodávkovanou stimulaci (gonadotropin 375 IU denně) z 8 folikulů nebyl získán žádný oocyt. Při vstupní konzultaci zjištěno AMH 1,3 ng/ml a AFC 6, ostatní hormonální hladiny v normálním rozmezí, partner normozoospermie. Partneři velmi anxiózní, obávají se předčasného ovariálního selhání a vyjadřují obavu, že ani při další stimulaci nemusí být nalezen žádný oocyt. Ptají se na možnost kumulace embryí, preferují opakování stimulací, obávají se, že hodnota AMH klesne na nulu. Transfery zamražených embryí plánují až po dosažení dostatečného počtu embryí, cílem je, aby měli šanci dosáhnout více než jednoho těhotenství.

Zvažovaná léčebná strategie s cílem maximalizovat počet získaných oocytů a embryí vhodných k embryotransferu:

- duostimulace (DuoStim) se začátkem v luteální nebo časné folikulární fázi, po prvním odběru oocytů krátká pauza a bezprostředně následující druhá ovariální stimulace;
- využití double triggeru;
- kumulace embryí z několika stimulací a PGT-A na získaných blastocystách;
- následně kryoembryotransfery.

Postup léčby: První stimulace gonadotropiny v kombinaci FSH/LH (folikulostimulační hormon) proběhla v agonistickém protokolu s využitím flare up efektu. Získáno bylo 9 oocytů, 3 embrya dosáhla stadia blastocysty a byla vitrifikována. Hned v následujícím cyklu byla stimulace gonadotropiny v agonistickém protokolu opakována a z 8 získaných oocytů vznikla 1 blastocysta. Následovala duostimulace, kdy první stimulace začínala v luteální fázi a získány byly 4 oocyty, po čtyřdenní pauze byla zahájena další stimulace, opět s využitím dvojkombinace FSH + LH a bylo získáno 11 oocytů. Celkem tak bylo při duostimulaci získáno a zamraženo 5 blastocyst. Všech 9 blastocyst bylo před vitrifikací bioptováno a geneticky analyzováno metodou NGS, na základě PGT-A bylo 5 embryí euploidních.

Po zavedení prvního embrya byla dosažena klinická gravidita ukončená porodem zdravého chlapce 4 000 g / 53 cm. Kontrolní AMH po porodu kleslo na 0,57 ng/ml, AFC 4. Pár zvažuje další graviditu a byl proveden druhý kryoembryotransfer. Nyní čekáme na výsledek těhotenského testu.

Z výrazného poklesu AMH v rozmezí 2 let lze dedukovat, že pro daný pár byla zvolená strategie kumulace embryí z několika stimulací dobrou volbou. Zvolená strategie zvyšuje šanci na dosažení další gravidity s využitím vitrifikovaných embryí.

Skupina POSEIDON 3

Pacientka 34 let, zdravá, BMI 19,5, nulligravida, stav po resekci velkého endometriomu z levého ovaria v roce 2016.

Partner 41 let, bezdětný, oligoasthenozoospermie II. stupně, udává abúzus nikotinu.

Pár udává přibližně tříletou snahu o koncepci, poslední rok intenzivně s pravidelnou monitorací ovulace. Třikrát neúspěšně podstoupili inseminaci spermatem partnera v jiném zdravotnickém zařízení.

Necelé dva roky před zahájením léčby na našem pracovišti měla pacientka AMH 0,9 ng/ml. Při vstupním vyšetření zjištěno AMH 0,3 ng/ml, na ultrazvuku patrny na pravém ovariu 2 antrální folikuly a corpus luteum, levé ovarium nenalezeno.

Léčebná strategie: Pár zvažuje opakování IUI. Lékařem vysvětleno, že vzhledem k nízké ovariální rezervě a hodnotám spermiogramu je namístě indikace k IVF. Partner poučen o nutnosti přestat kouřit a doporučeny vitaminy a potravinové doplňky k dlouhodobému užívání. Vysvětleno, že od klasické stimulace gonadotropiny nelze při takto nízké ovariální zásobě očekávat dobrý efekt, navíc pacientka má obavy z injekčních preparátů. Navržena minimální stimulace letrozolem (inhibitor aromatázy), případně duostimulace se začátkem v luteální či folikulární fázi cyklu. Možno uvažovat i o nativním cyklu s využitím přirozené ovulace. Vzhledem k očekávané velmi nízké odezvě nutno počítat i se selháním terapie a negativním výsledkem (nulovým ziskem oocytů, případně rizikem, že nebude nalezeno žádné embryo vhodné k embryotransferu). Pár informován, že v případě neúspěchu IVF s vlastními oocyty lze využít dárcovského programu.

Postup léčby: Při první stimulaci letrozolem byly získány 3 zralé oocyty, z nichž vznikla jedna kvalitní blastocysta, pacientka bohužel neotěhotněla.

Následoval další pokus o stimulaci letrozolem se ziskem jednoho oocytu, po zavedení jednoho embrya vznikla biochemická gravidita.

Znovu opakujeme stimulaci s letrozolem v kombinaci s malou dávkou gonadotropinů a GnRH antagonisty, získány 2 oocyty, k embryotransferu je k dispozici jedno embryo ve stadiu časné blastocysty a jedno embryo ve stadiu moruly. Cyklus skončil ektopickou graviditou v pravém vejcovodu. Pacientka podstoupila laparoskopickou salpingektomii a po několika měsících rekonvalescence se vrátila se zájmem o novou stimulaci. Kontrolní AMH kleslo na hodnotu 0,15 ng/ml, v pravém ovariu lze vidět 2 drobné antrální folikuly.

Při čtvrtém pokusu s minimální stimulací letrozolem byl získán 1 oocyt, třetí den po oplození jsme provedli embryotransfer 8buněčného embrya a byla dosažena klinická gravidita. Gravidita pokračovala bez komplikací a skončila spontánním porodem zdravého chlapce 4 100 g / 54 cm.

Souhrn

Obě kazuistiky demonstrují možnosti, jak lze díky individualizaci léčby dosáhnout úspěšné gravidity i u pacientek se sníženou prognózou ve skupinách POSEIDON 1 a 3. Pacientky je vhodné edukovat o nutné trpělivosti a časové náročnosti terapie, protože vzhledem k očekávané nízké odezvě ovarií předpokládáme opakované stimulace či nutnost střádacích cyklů, zejména u párů, které předem deklarují, že si přejí velkou rodinu.

Ve stimulačních protokolech je vhodné využít preparáty s obsahem LH, k indukci finální maturace oocytů je vhodné navýšit dávku hCG či zvolit tzv. dual trigger, tedy kombinaci GnRH agonisty a hCG. Určitého zlepšení reakce ovarií je možno docílit časným opakováním stimulace, v DuoStim protokolech může pacientka začínat s druhou terapií jen několik dnů po odběru oocytů, nemusí tedy čekat na nástup další menstruace. U pacientek ze skupiny POSEIDON 3 je často efektivní indukce ovulace letrozolem, v případě extrémně nízkých hodnot AMH je možné zkusit provést odběr oocytů v přirozeném ovulačním cyklu, ovšem s předpokládanou výrazně nižší účinností, než je průměrná účinnost IVF ve stimulovaném cyklu u průměrné populace.

Je nanejvýš vhodné, aby v metodice zdravotních pojišťoven mohlo být zohledněno provedení duostimulace, které výrazně zvyšuje šanci na úspěch a zkracuje dobu k dosažení těhotenství.

Skupiny POSEIDON 2 a 4

Tyto skupiny tvoří bohužel stále rostoucí množinu žen žádajících o IVF. Ženy starší 35 let mají obecně nižší šance na otěhotnění, protože věk ženy a věk vajíčka korelují a stáří oocytu je z hlediska prognózy těhotenství určující. Oocytární faktor není moderní reprodukční medicína schopna zásadně ovlivnit (s výjimkou experimentálních metod) a navrátit stárnoucímu oocytu vlastnosti, které má mladý, funkční a geneticky kompetentní oocyt (z hlediska kvality jaderné i mitochondriální DNA).

Těmto pacientkám je doporučeno co nejrychleji zahájit nejúčinnější možnou léčbu, tj. *in vitro* fertilizaci. IVF je 2–3× úspěšnější než pravděpodobnost otěhotnění mladého zdravého páru.

Léčba by měla být poměrně razantní a rychlá a ideálně opakovaná každý měsíc až do úspěšného otěhotnění či rozhodnutí o ukončení léčby. Výhodou je velmi nízké riziko ovariálního hyperstimulačního syndromu u této kategorie žen.

Těhotenství žen po 40. roce věku s vlastními vajíčky je vždy bezesporu velkým úspěchem. S rostoucím věkem je úspěšnost víceméně kazuistická a je referována různými pracovišti v rozsahu 3–10 % klinických těhotenství na transfer s vysokou měrou následných klinických potratů.

Kazuistiky léčených párů skupin POSEIDON 2 a 4

Skupina POSEIDON 2

Partnerka 39 let, BMI 30,1, bezdětná, zdravá nekuřačka. Operace: 4/2021 a 2/2022 HSK ablace polypu pro opakovaně vysokou sliznici a hyperplazii endometria. Ultrazvukový nález 2013 – děloha v retroverzi, normální velikosti a tvaru, endometrium 8 mm, ovaria normální velikosti s dominantním folikulem 20 mm, AFC 15. Hormonální profil 2019: FSH 1,3 IU/l, LH 3,2 IU/l, AMH 2,66 ng/ml, testosteron 0,55 nmol/l, SHBG 66,9 nmol/l, prolaktin 624 mIU/l, TSH 1,65 mU/l, anti-TPO 8 kU/l. Snaha o graviditu od roku 2011 (tj. od 28 let), první návštěva u nás kvůli otěhotnění proběhla v roce 2013.

Partner 36 let, bezdětný, vstupní SPG 2021 normospermie.

Průběh léčby:

- 12/2019, 1/2022, 2/2022 intrauterinní inseminace v cyklu stimulovaném antiestrogenem;
- 1. IVF 4/2022: soft stimulace CC 200 mg 1× MII, oocyt neoplozen;
- 2. IVF 6/2022: soft stimulace CC150 mg + hMG – zisk jednoho oocytu MII, transferována 1 blastocysta, pacientka neotěhotněla;
- 3. IVF 9/2022: krátký stimulační protokol hMG 350 IU, GnRHa nazální, zisk 6 oocytů MII, vitrifikována 3 embrya ve stadiu blastocysty.

Pacientka otěhotněla po kryoembryotransferu s hormonální přípravou estrogenem a progesteronem, kterému předcházela aplikace depotního GnRH agonisty a hormonální kyretáž norethisteronem pro hyperplastické endometrium, v kryoskladu zbývají 2 blastocysty.

V těhotenství sledována pro gestační diabetes, užívala metformin (Glucophage 750 mg XR). Spontánní porod ve 40. týdnu gravidity, chlapec 3 850 g / 50 cm.

U tohoto páru dlouho trvalo, než se partneři vůbec rozhodli pro IVF. Pacientka měla komerční pojištění v ČR, to situaci rovněž komplikovalo, takže byly zvažovány veškeré náklady a úhrady za léčbu a vyšetření. Po celou dobu léčby jsme čelili problémům s nízkou kvalitou embryí a také s hyperplazií děložní sliznice, která běžně dosahovala dvojité šíře 12–14 mm v polovině cyklu.

Řešením nakonec bylo IVF s dobrým ziskem vajíček a vitrifikací embryí, následná blokáda cyklu pomocí depotního GnRH agonisty a vystavění sliznice odpovídající výšky (8 mm) a kvality a kryoembryotransfer blastocysty.

Skupina POSEIDON 4

Partnerka 43 let, BMI 27,1, bezdětná, zdravá nekuřačka, operace 6/2022: diagnostická hysteroskopie s nálezem chronické endometritidy, přeléčena širokospektrým antibiotikem. UZ nález 6/2022: děloha normálního tvaru a velikosti, endometrium 10 mm, solidní ovaria bez antrálních folikulů. Mammografie 2/2022 negativní (u žen nad 40 let odesíláme na vyšetření prsou vzhledem k tomu, že plánují léčbu neplodnosti a těhotenství). Snaha o graviditu od 4/2021 (tj. od 41 let), první návštěva u nás 6/2022. V anamnéze gravidita po IVF 11/2021, potrat v I. trimestru.

Partner 36 let, bezdětný, vstupní SPG astenoteratozoospermie.

Vstupní nepříznivé hodnoty hormonálního profilu: FSH 56,8 IU/l, LH 34,3 IU/l, AMH 0,03 ng/ml, testosteron 0,32 nmol/l, SHBG 131,5 nmol/l, prolaktin 181 mIU/l, TSH 1,39 mU/l, anti-TPO 35 kU/l.

Hormonální profil 9/2021 na předcházejícím pracovišti: FSH 6,7 IU/l, LH 9,8 IU/l, AMH 0,5 ng/ml.

De facto se během 9 měsíců v rozmezí 41.–42. roku pacientka ocitla v menopauze.

Průběh léčby:

- 1. IVF 11/2021: rFSH/rLH 300 IU denně + antagonista GnRH 4× MII, ET 1 e, kryo 0, otěhotněla a potratila;
- 2. IVF 1/2022: krátký protokol hMG a antagonista GnRH bez reakce;
- 3. IVF 3/2022: soft stimulace – CC 100 a hMG 2× MII, 1× MI, single embryo transfer, neotěhotněla;
- 4. IVF 5/2022: rFSH/rLH 300 + antagonista GnRH 1× MII, single embryo transfer, neotěhotněla;
- 5. IVF 8/2022 předléčba testosteronem, soft protokol s letrozolem 2–0–2 + hMG – 1× MII, ET 1 e, neotěhotněla;
- 6. IVF 8/2022: rFSH 300, 300, 225, 225, opět předléčba testosteronem, 1 oocyt abnormální.

Za 2 dny po posledním odběru bez zisku oocytu schopného oplodnění jsme se vzhledem k ultrazvukovému nálezu několika antrálních folikulů na obou vaječnících rozhodli pro zahájení nové stimulace ve druhé polovině cyklu (tzv. DuoStim) s dávkováním rFSH 225 IU denně + CC 150 mg denně. Získány 4 oocytů MII, vitrifikace 2 embryí ve stadiu blastocysty.

Po kryoembryotransferu pacientka otěhotněla, v kryoskladu t. č. zbývá jedno vitrifikované embryo.

Těhotenství probíhalo bez potíží, porod proběhl plánovaným císařským řezem z indikace vyššího věku prvorodičky ve 39. týdnu gravidity, dívka 4 000 g /50 cm.

Těhotenství této pacientky lze považovat doslova za zázrak a velké štěstí současně.

Souhrn

Páry skupiny POSEIDON 2 a 4 vždy upozorňujeme na velmi nízké šance úspěchu léčby při užití vlastních oocytů. Zmiňujeme vhodnost dárcovství vajíčka i podstatný rozdíl v úspěšnosti při léčbě s vlastními a darovanými vajíčky. Rozhodnutí páru respektujeme a je třeba říci, že samotná léčba je pro ně zdrojem informací, na jejichž základu společně rozhodujeme o dalším postupu.

Léčba pacientek s nízkou ovariální rezervou je vyčerpávající a frustrující pro všechny zúčastněné, tedy pro pacienty i pro odborný tým. Pro léčené páry je rovněž vždy finančně velmi náročná.

Reakce na léčbu a její výsledky jsou vypovídající z hlediska další prognózy. Pokud opakovaně nezískáme vajíčko nebo se opakovaně

zastaví vývoj embrya, znamená to snížení šance na úspěšné zakončení léčby graviditou a porodem. Léčba těchto párů současně vyžaduje velkou empatii a flexibilitu pracoviště, protože přístup je zpravidla velmi individuální a náročný na každé rozhodnutí.

Část II: Pacientky se syndromem polycystických ovarií

Klíčová slova: syndrom polycystických vaječníků, asistovaná reprodukce, *in vitro* fertilizace, hyperstimulační syndrom

Syndrom polycystických vaječníků (PCOS) je nejčastější neuroendokrinní patologií žen v reprodukčním věku s prevalencí mezi 10–15 % a negativním dopadem na plodnost.

Etiologie není dosud plně objasněna, diskutována je jak genetická predispozice, tak i vlivy zevního prostředí. Recentní výzkumy na poli genomové analýzy postupně odkrývají genetické pozadí onemocnění a kandidátní geny, které se účastní patogeneze nemoci. Klinická manifestace zahrnuje spektrum příznaků. Patří mezi ně reprodukční, metabolické, kardiovaskulární, kožní a psychologické projevy.

Dle ESHRE guidelines z roku 2023 diagnózu PCOS stanoví přítomnost dvou ze tří přítomných příznaků – hyperandrogenismus (klinický nebo biochemický = hyperandrogenemie), ovulační dysfunkce (anovulace, nepravidelný menstruační cyklus), nebo ultrazvukový obraz PCO ovarií (PCO morfologie ovarií). Nová doporučení zahrnují stanovení hladiny AMH jako alternativu ultrazvukového vyšetření k definici PCO morfologie ovarií. V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit jinou patologii (androgeny secernující tumory, kongenitální adrenální hyperplazie, Cushingův syndrom).

Dle fenotypových projevů lze u PCOS rozlišit klinicky rozdílné subtypy. Reprodukční subtyp představují typicky pacientky s nižším BMI. V laboratorních odběrech dominuje elevace LH, vyšší SHBG a vysoká hladina AMH, což koreluje s ultrazvukovou PCO morfologií ovarií. Glykemie nebývá zvýšená. Proti tomu metabolický subtyp charakterizují pacientky s vyšším BMI a porušenou glukózovou tolerancí, nezřídka s již diagnostikovaným diabetem 2. typu, patologickým lipidovým spektrem anebo esenciální hypertenzí. V laboratoři nacházíme relativně nižší bazální hladiny LH a SHBG proti ženám s reprodukčním subtypem. Hladina AMH bývá často lehce nad horní hranicí normy.

Předkládané kazuistiky uvádějí čtenáře do problematiky léčby neplodnosti z pohledu různých fenotypů nemoci a rizik spojených se stimulací gonadotropiny. Individuální přístup s ohledem na platné doporučené postupy tato rizika snižuje.

Kazuistika 1 – PCOS metabolický subtyp

26letá pacientka přichází do ambulance pro léčbu neplodnosti v roce 2022 pro dva roky trvající neúspěšnou snahu o těhotenství, léčena dosud nebyla.

Rodinná anamnéza: matka obézní, pro nezhoubný nález v děloze jí byla provedena hysterektomie ve 48 letech. Otec trpí esenciální hypertenzí na dvojkombinaci antihypertenziv a diabetem 2. typu, léčen perorálními antidiabetiky. Otec otce prodělal cévní mozkovou příhodu v 52 letech.

Osobní anamnéza: běžné dětské nemoci, zdravá, alergie nemá.

Gynekologická anamnéza: menarche ve 14 letech, nepravidelný cyklus, oligoamenorea i 90 dnů, cyklus proto řízen gestageny. V 17 letech laparoskopicky operována pro rupturu hemoragické cysty pravého ovaria.

Trvalá medikace: metformin v dávce 500 mg 2× denně 1 tbl. (nasazen praktickým lékařem).

Vstupní objektivní vyšetření: těžký hirsutismus (modifikované Ferriman- Gallway skóre = 19), alopecie 1. stupně dle Ludwiga, akné, mužská distribuce tuku s BMI 38,4 (váha 107 kg, výška 167 cm). Laboratorně hyperandrogenemie s hladinou testosteronu 2,33 nmol/l. Prolaktin a hormony štítné žlázy v normě. Glykemie nalačno 5,3 mmol/l. Hladina FSH 5,7 U/l, LH 4,26 U/l a 17- E2 0,12 nmol/l (měřeno 2. den krvácení ze spádu gestagenů), AMH 6,8 µg/l, cholesterol 7,2 mmol/l, LDL 4,0 mmol/l.

Gynekologické vyšetření: *per speculam* a palpační nález v normě. Dle ultrazvukového vyšetření je nález na děloze fyziologický, obraz PCO ovarií – objem levého ovaria 13,2 ml, objem pravého 12,4 ml. Sonohysterosalpingografie prokázala fyziologickou dutinu děložní s bilaterální průchodností vejcovodů. Ve spermiogramu nález lehké patologie (koncentrace 12 mil/ml, progresivní pohyblivost 22 %, celková pohyblivost 43 %, 5 % normální morfologie).

Postup léčby neplodnosti: byly provedeny 2 cykly intrauterinní inseminace s využitím spermií partnera v červnu a září 2022. Ovulace byla vyvolána podáním klomifen citrátu v dávce 50 mg 3× 1 v 3.–8. den cyklu. Pacientka další inseminaci odmítá, preferuje IVF cyklus. Vzhledem k opakovanému záchytu hraniční hypertenze odeslána před zahájením IVF k praktickému lékaři. Bylo provedeno vyšetření tlakovým holterem a nasazena antihypertenzní terapie metyldopou s ohledem na plánované těhotenství. Korekce TK trvá přibližně půl roku, doporučena redukce váhy, která se nedaří. Odeslána do nutriční poradny.

V únoru 2023 zahájen 1. cyklus IVF. Pacientka stimulována od 2. dne cyklu v krátkém antagonistickém protokolu s využitím rekombinantního FSH (rFSH). Vzhledem k BMI (38,4) dávka rFSH 150 IU. Po 7 dnech stimulace (9. den cyklu) ultrazvuk bez nálezu rostoucího folikulu (folikuly do 9 mm na obou ovariích). Dávka rFSH ponechána další dva dny. Na kontrolním ultrazvuku, který byl proveden 11. den cyklu, prokazujeme růst 8–10 kodominantních folikulů velikosti 12–14 mm na každém ovariu. Dávka 150 IU ponechána, přidán ganirelix 0,25 mg denně. Na kontrolním ultrazvuku 13. den cyklu růst 23 folikulů průměru 17–20 mm a dalších 15 folikulů 8–12 mm. Indukce ovulace tentýž den aplikací triptorelinu v dávce 0,2 mg pro riziko OHSS. Odběr oocytů 35 hodin po aplikaci triptorelinu. Punktováno 26 folikulů, zisk 22 oocytů, 3 nevhodné k oplození. Selekce spermií metodou PICSI. Fertilizace metodou intracytoplazmatické injekce spermie (ICSI) proběhla úspěšně. Prodloužená kultivace do stadia blastocysty. Vzhledem k dobrému klinickému stavu a přání pacientky 5. den od odběru oocytů proveden transfer jednoho embrya (B1). Do medikace přidán estradiol 2 mg 3× 1 perorálně a progesteron 400 mg 2× 1

vaginálně. Kryokonzervace 8 embryí. Otěhotněla. I. a II. trimestrální screening vrozených vad negativní, pro pozitivní screening preeklampsie nasazena kyselina acetylsalicylová v dávce 150 mg denně. Pro záchyt gestačního diabetu (pozitivní orální glukózový toleranční test v týdnu 26 + 4 gestace) ve sledování diabetologa – zatím dietní režim. Dosavadní průběh gravidity fyziologický, eutrofický plod. Předpokládaný termín porodu 30. 11. 2023.

Kazuistika 2 – PCOS reprodukční subtyp

30letá pacientka přichází do poradny pro léčbu neplodnosti poprvé v roce 2017 po třech letech neúspěšné snahy o otěhotnění.

Rodinná anamnéza: u matky i babičky z matčiny strany diagnostikovaná snížená funkce štítné žlázy, sourozence nemá.

Osobní anamnéza: běžné dětské nemoci, v roce 2010 prodělala laserovou operaci očí pro myopii (–10 D), polyvalentní alergie.

Gynekologická anamnéza: menarche v 15 letech, cyklus nepravidelný, menzes po 45–60 dnech, nebolestivé. V 17 letech nasazena hormonální antikoncepce, užívána s pauzami 9 let. Po vysazení cyklus 35–38 dnů, menzes nebolestivé, slabé intenzity, trvající 3–4 dny.

Předchozí léčba neplodnosti: U registrujícího gynekologa 4× indukce ovulace s klomifen citrátem, bez reakce. V únoru 2016 podstoupila 1. IVF cyklus na zahraniční klinice, dle dokumentace stimulace v krátkém antagonistickém protokolu 10 dní, dávka FSH 150, po 3 dnech zvýšená na 175 IU, celková dávka rFSH 1 150 IU. Indukce ovulace hCG 10 000 IU, punkce 28 folikulů, zisk 25 oocytů, oplozeno 17 oocytů. Kryokonzervace 8 embryí pro rozvoj kritického OHSS s oligoanurií, fluidothoraxem a nutností opakované drenáže ascitu. Hospitalizována přechodně na ARO oddělení, při symptomatické terapii do 7 týdnů úprava stavu ad integrum. Postupně provedeno 5 kryoembryotransferů do plně substituovaného cyklu (5/2016 – negativní hCG, 6/2016 – biochemická gravidita, 8/2016 – negativní hCG, 11/2016 negativní hCG).

Vstupní vyšetření: TK 114/64 mmHg, pulz 58/min, BMI 18,6 (výška 167 cm, váha 52 kg). Laboratorní odběry 3. den cyklu: FSH 5,23 IU/l, LH 7,24 IU/l, 17β estradiol 0,042 nmol/l, testosteron 1,4 nmol/l, AMH 11,7 µg/l, vyšetření štítné žlázy negativní, prolaktin norma.

Gynekologické vyšetření: *per speculam* a palpační nález v normě. Obraz PCO ovarií – na ultrazvuku na cca 20–25 antrálních folikulů (4–9 mm) na každém vaječníku. Sonohysterosalpingografie s fyziologickou dutinou děložní a bilaterální průchodností vejcovodů. Spermiogram: oligoastenoteratozoospermie (koncentrace 2 mil/ml, progresivní pohyblivost 7 %, morfologie pod 0,5 % normální), výsledek koreluje s předchozími nálezy, urologie negativní.

Vzhledem k patologickému spermiogramu s ohledem na předchozí neúspěšný cyklus indikováno genetické vyšetření páru s patologickým výsledkem. Probandka s normálním karyotypem (46, XX), u partnera patologický karyotyp s nálezem balancované Robertsonské translokace 13. a 14. chromozomu (45, XY, der(13;14)(q10; q10)).

Indikován 2. cyklus IVF/PGT-SR. Pacientka stimulována v krátkém antagonistickém protokolu dávkou 75 IU rFSH od 2. dne cyklu. Ultrazvuková folikulometrie 9. den cyklu s nálezem drobných folikulů, maximálně 2 folikuly velikosti 10 mm na každém ovariu. Dávka rFSH ponechána, kontrolní vyšetření 11. den cyklu – oba vaječníky zvětšeny, na každém nález 7–8 folikulů průměru 13–14 mm. Přidán cetrorelix v dávce 0,25 mg denně. Indukce ovulace provedena podáním 0,2 mg triptorelinu 14. den cyklu. Celková dávka rFSH byla 825 IU. Punktováno 15 folikulů, získáno 14 oocytů, které byly oplozeny. Preimplantační genetické testování provedeno u 6 embryí – 3 embrya euploidní. Po transferu 1 euploidního embrya do substituovaného cyklu pacientka otěhotněla. Průběh těhotenství fyziologický, screeningy negativní. Porod v termínu primárním císařským řezem z oční indikace, eutrofický novorozenec 3 075 g / 38 cm.

Souhrn

Řízená ovariální hyperstimulace v programu asistované reprodukce je u pacientek se syndromem polycystických ovarií spojena s řadou rizik. Vzhledem k obtížně předvídatelné reakci vaječníků na podání gonadotropinů jsou tyto ženy nejvíce ohroženy ovariálním hyperstimulačním syndromem. Nezřídka se zdá, že pacientky na stimulaci zprvu nereagují, což může vést lékaře k unáhlenému navýšení dávky a záhy k explozivní reakci vaječníků. Individuální přístup s ohledem na platné doporučené postupy tato rizika výrazně snižuje. Možnost triggeringu pomocí GnRH agonisty výrazně redukuje riziko vzniku OHSS.

Ačkoli je PCOS komplikujícím faktorem neplodnosti, při adekvátním režimu pacientky a vhodné léčbě je reprodukční období těchto žen naopak delší a těhotenství tyto pacientky dosahují i relativně později.

Závěr

Článek s přiloženými kazuistikami dokumentuje různorodost případů indikovaných k IVF a upozorňuje na úskalí léčby u jednotlivých skupin pacientek. V současnosti je doporučováno v rámci diagnostiky pár nejprve pečlivě vyšetřit, následně stratifikovat a odhadnout rizika léčby, ať již charakteru nízké, či naopak vysoké odpovědi na podávanou stimulaci.

Kategorizace dle kritérií POSEIDON umožňuje nejen správně analyzovat jednotlivé případy párů se špatnou prognózou léčby, ale i názorně pacientům pomoci pochopit jejich situaci, léčebné možnosti i prognózu otěhotnění.

Metoda preimplantačního genetického testování aneuploidií (PGT-A) se u skupin POSEIDON jeví k dosažení očekávaného výsledku v reálném čase a ke snížení rizik u této kategorie žen jako prakticky nepostradatelná.

Otevřená a upřímná komunikace o šancích při volbě konkrétních léčebných postupů umožní párům snáze a pružněji se rozhodovat i o případných investicích do specifických metod nad rámec úhrady ze zdravotního pojištění.

Literatura také na www.actamedicinae.cz/literatura

1 **Esteves, S. C. – Alviggi, C. – Humaidan, P., et al.**: The POSEIDON criteria and its measure of success through the eyes of clinicians and embryologis. *Front Endocrinol*, 2019, 10, s. 814.

2 **Teede, H. J. – Tay, Ch. T. – Laven, J., et al.**: International PCOS Network: Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, 2023, 38, s. 1655–1679.

3 **Dapas, M., et al.**: Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med*, 2020, 17, e1003132.

4 **Day, F., et al.**: Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet*, 2018, 14, e1007813.

5 **Ferriman, D., et al.**: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1961, 21, s. 1440–1447.

6 **Nargund, G. – Datta, A. K. – Campbell, S., et al.**: The case for mild stimulation for IVF: recommendations from The International Society or Mild Approaches in Assisted Reproduction. *Reprod Biomed Online*, 2022, 45, s. 1133–1144.
7 **Levi-Setti, P. E. – Zerbetto, I. – Baggiani, A., et al.**: An observational retrospective cohort trial on 4,828 IVF cycles evaluating different low prognosis patients following the POSEIDON criteria. *Front Endocrinol*, 2019, 10, s. 282.
8 **Grynberg, M. – Cedrin-Durnerin, I. – Raguideau, F., et al.**: Comparative effectiveness of gonadotropins used for ovarian stimulation during assisted reproductive technologies (ART) in France: A real-world observational study from the French nationwide claims database (SNDS). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2023, 88, 102308.
9 **Vaiarelli, A. – Cimadomo, D. – Petriglia, C., et al.**: DuoStim – a reproducible strategy to obtain more oocytes and competent embryos in a short time-frame aimed at fertility preservation and IVF purposes. A systematic review. *Ups J Med Sci*, 2020, 125, s. 121–130.
10 **Luo, S. – Li, S. – Li, X., et al.**: Effect of pretreatment with transdermal testosterone on poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI: A meta-analysis. *Exp Ther Med*, 2014, 8, s. 187–194.
11 The Eehre Guideline Group on Ovarian Stimulation. **Bosch,E. – Broer, S. – Griesinger, G., et al.**: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020, hoaa009.
12 **Esteves, S. C. – Carvalho, J. F. – Martinhago, C. D., et al.**: Estimation of age-dependent decrease in blastocyst euploidy by next generation sequencing: development of a novel prediction model. *Panminerva Med*, 2019, 61, s. 3–10.
13 **Humaidan, P. – Alviggi, C. – Fischer, R., et al.**: The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*, 2016, 5, s. 2911.
14 **Kahraman, S. – Çil, A. P. – Yilanlioglu, C., et al.**: Probability of finding at least one euploid embryo and the euploidy rate according to the number of retrieved oocytes and female age using FISH and array CGH. *J Reprod Biotechnol Fertil*, 2016, dostupné z: https://doi.org/10.1177/205891581665327, vyhledáno 27. 10. 2023.

Kontakt: MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D. | Centrum reprodukční medicíny a reprodukční genetiky REPROMEDA, s. r. o. | Studentská 812/6, 625 00 Brno | e-mail: kvesela@reprommeda.cz

Současné trendy a pokroky v onkofertilitě

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D. REPROMEDA, s. r. o., Brno
MUDr. Lenka Mekiňová | prof. MUDr. Martin Huser, Ph.D., MBA Gynekologicko-porodnická klinika FN Brno a LF MU, Brno

Souhrn: Výrazné pokroky v oblasti protinádorové léčby s sebou přinášejí nové výzvy včetně nutnosti zabývat se ochranou reprodukce u onkologických pacientů v reprodukčním věku. Efektivní spolupráce mezi onkology a lékaři center reprodukční medicíny je nezbytnou podmínkou k optimálnímu přístupu a individuálnímu posouzení případu každého pacienta. Metodou první volby u žen i mužů, kteří se ocitnou ve fertilním věku v pozici onkologického pacienta a mají v úmyslu budoucí reprodukci, je vitrifikace reprodukčních buněk. Současné studie ukazují, že hormonální stimulace, provedení IVF metody, těhotenství a porod dítěte u přeživších pacientek nijak nemění další prognózu základního onkologického onemocnění. Ve specifických případech, kdy hrozí prodlení s nasazením protinádorové terapie, stejně tak u dětských a prepubertálních pacientek se nabízejí moderní chirurgické postupy onkofertility – laparoskopicky provedený odběr a kryokonzervace ovariální tkáně s možností její pozdější replantace, analogicky u mužů odběr a kryokonzervace testikulární tkáně. Mezi onkology nepanuje jednotný konsenzus stran hormonální stimulace a odběru oocytů, díky mezioborovému dialogu se však situace ve prospěch prezervace fertility u nově zachycených onkologických pacientů stále zlepšuje a onkofertilita se stává novou odbornou disciplínou.

Část I: Onkofertilita – principy nechirurgické prezervace fertility a bezpečné reprodukce onkologických pacientů pomocí asistované reprodukce

Klíčová slova: onkofertilita, nádorová nemocnění ve fertilním věku, nechirurgické metody prezervace fertility, vitrifikace reprodukčních buněk, PGT-M pro hereditární nádorové syndromy, *BRCA1*, *BRCA2*

Vliv protinádorové léčby na ženské a mužské gonády

Moderní onkologická léčba efektivně potlačuje nádorový růst, výrazné pokroky v této oblasti medicíny jsou ale vykoupeny dlouhodobými nežádoucími účinky. Mezi nejzávažnější z nich patří iatrogenně vyvolané předčasné ovariální a testikulární selhání, které je v řadě případů nezvratné.

Zárodečné tkáně jsou extrémně citlivé, působením cytotoxických látek anebo radiace může dojít k jejich trvalému poškození. Stupeň destrukce závisí na druhu chemoterapeutik, terapeutických režimech, dávce radiace, věku a vstupním stavu gonád (ovariální rezervě). Vyřazení reprodukčních a endokrinních funkcí přispívá k výraznému zhoršení kvality života nemocných.

Nejčastější malignitou u žen je s incidencí 133,1 na 100 tisíc obyvatel karcinom prsu. Incidence karcinomu prsu se zvyšuje s věkem, ale přesto právě toto onemocnění představuje nejfrekventovanější malignitu u žen v reprodukčním věku. Každoročně je diagnostikováno až 15 % nových případů u pacientek mladších 45 let.

Agresivita nádorů prsu u mladších žen je vyšší a léčba vyžaduje nejen podání gonadotoxické protinádorové léčby, ale i případně endokrinní terapii u nádorů exprimujících hormonální receptory. Taková terapie může zásadně ovlivnit plodnost. Pokroky v diagnostice a s tím související časný záchyt a pokročilé možnosti léčby zvyšují kurabilitu a přežití, což společně s trendy odkládání rodičovství způsobuje nárůst populace žen s karcinomem prsu diagnostikovaným ještě před ukončením reprodukce. Aktuální trend posunu reprodukce do vyššího věku zvyšuje riziko, že pacientky a pacienti s nádorovými onemocněními obecně nebudou mít v době stanovení onkologické diagnózy ještě dokončené reprodukční plány.