

Protokoli za FET



Branko Radaković,
Zavod za humanu reprodukciju, Klinika za ženske
bolesti i porode, KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, Brijuni 2015



FET

- **FET** – frozen-thawed embryo transfer
- Krioprezervacija suvišnih ili svih embrija dobivenih u jednom postupku OS za IVF/ISCI
- Zašto ?
 - a) poboljšanje šansi (kumulativno) za koncepciju
 - b) Prevenција komplikacija (OHSS)
 - c) Prevenција RIF



FET

- **1983 god.**, prva uspješna trudnoća poslije FET
Trounson, Nature, 1983
- Dramatičan porast postupaka FET-a zbog sve više e-SET, ali i poboljšane tehnike zamrzavanja
- Protokoli za FET su jednostavni
- Može se ponavljati u kraćem vremenskom periodu
- Danas sastavni dio postupka IVF/ICSI- redukcija cijene postupka, povisuje šansu za trudnoću, prevencija komplikacija

Gordtz, RBO, 2005, LeLennon, RBO, 2006



FET

- Uspješnost FET-a ovisi o:
 - a) receptivnosti endometrija u vrijeme FET-a
 - b) usklađenosti receptivnosti endometrija s fazom razvoja u kojoj je embrij zamrznut
- Protokoli za pripremu endometrija za FET
 - a) "čisti" prirodni ciklus (NC - FET)
 - b) modificirani prirodni ciklus (mNC-FET, hCG)
 - c) ciklus u kojem je ovulacija inducirana (OI-FET)
 - b) arteficijelni ciklus (AC-FET, E/P) bez/s GnRH-a



Protokoli za FET

- **NC- FET**
- najjednostavniji način pripreme endometrija
- **PR** ovisi o vremenu identifikacije ovulacije i procjeni perioda optimalne receptivnosti endometrija Tabibzadeh,HRU,1998
- "Timing" ET : spontani LH-"surge" ili hCG
- LH - "monitoring"(urin ili serum) – kada se opazi porast LH u serumu ovulacija za 36-40 sati

Andersen,HR,1995



Protokoli za FET

- LH porast u urinu/serum može kasniti i do 21 sat
Frydman, JSB,1984
- spontani LH surges – varijacije u vremenu između ciklusa i pacijentica
Park,FS,2007
- LH – urin kits, varijacije u pragu osjetljivosti – rizik do 30% lažno negativni, često pacijentice teško interpretiraju nalaz
Guermendi,OG,2001
- Za korektnu procjenu razine LH u urinu – bolje određivati 2x dnevno



Protokoli za FET

- **mNC - FET**
- hCG – da se izbjegnu nedostaci LH “monitoringa”
- UZV procjena rasta dominantnog folikula – kada je veličine 17-18 mm – hCG, ovulacija 36-38 sati kasnije Andersen, HR,1995
- **U NC i mNC - FET** – FET 3-5 dana poslije ovulacije ,ovisno o stadiju u kojem je embrij zamrznut Paulson.HR,2011



Protokoli za FET

■ OI – FET

- Spontani razvoj endometrija u folikularnoj fazi može biti razlog slabije kvalitete endometrija (UZV), te nižem PR

Sher,HR,1991

- U takvih pacijentica – indukcija ovulacije s CC,HMG ili kombinacija

Mandelbaum,HR,1987



Protokoli za FET

- **AC – FET, E/P, bez/s GnRH-a**
- Primjenjuju se E i P (UZV, endometrij 7-9mm)
- FET – prema početku primjene P
El-Toukhy, FS, 2008
- Uz E/P, ponekad ipak rast folikula, spontana luteinizacija, porast P – ranije, djeluje na endometrij - rizičan FET
- Stoga i GnRH-a – prevencija rasta folikula
- Manje “fiziološki”, ali lakše planirati FET, jako popularan među pacijentima i liječnicima



Protokoli za FET – studije

- Nema konsenzusa koji je protokol “najbolji”
- Dvije “pregledne studije” :
- Ghobara T, Vandekerckhove P. Cycle regimens for FET (Review), Cochrane Database Syst Rev, 2008
- Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ, Maclon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in FET cycles? A systematic review and meta-analysis, HRU, 2013



Protokoli za FET - studije

- Ghobara T, Vandekerckhove P. Cycle regimens for FET, CD Syst Rev, 2010
- Pregled 7 RCT, 1120 žena
- NC-FET, IO-FET, AC – FET, E/P s/bez GnRH
- **AC – E/P / NC - FET**
- 1 RCT, Cattoli, ESHRE, 1994
- 100 žena
- **CPR** – nema razlike (OR 1.06, 95% CI 0.40-2.8)
- **MPR** – više u AC-FET, E/P (OR 2.48, 95% CI 0.09-68.4), ali mali broj i široki CIs



Protokoli za FET- studije

- **AC-E/P / E/P+GnRH-a - FET**
- 4 RCT, 725 žena (Del Prato,FS,2002,El - Toukhy,HR,2004,Simon,FS,1998,Loh,AAM, 1999), meta-analiza tih studija
- **CPR** je viši u **E/P+GnRH-a**, nije st. značajno (OR 0.76,95%CI 0.52-1.10),P-0,14
- **LBR** u studiji El-Toukhy,HR,2004, je st.značajno viši u **E/P+GnRH-a** - (OR 0.38,95% CI 0,17-0.84,P-0.02)



Protokoli za FET- studije

- **Odustajanje** od FET zbog endometrijskog ili ovarijskog razloga je veće u **AC- E/P** grupi, ali nije st. značajno (OR 2.37, 95% CI 0.79-9.38, P=0.11)
- **Broj pobačaja** je veći u **E/P+GnRH-a** grupi, nije st. značajno (OR 0.75 95% CI 0.34-1.69, P=0.49)
- **Debljina endometrija** (UZV, dan P) je veća u **E/P+GnRH-a** grupi, nije st. značajno, P=0.20



Protokoli za FET- studije

- **AC- E/P / FSH - FET**
- 1 RCT, 194 žene (Wright, RBO, 2006)
- **CPR** –nema razlike (OR 0.84, 95% CI 0.35-2.02, P-0.70)
- Nema razlike niti u odustajanju, a ni debljini endometrija
- **AC-, E/P / CC - FET**
- 1 RCT, 119 žena (Loh, WC IFFS, 2001)
- **CPR**-nema razlike (OR 0.76, 95% CI 0.21-2.77, P-0.68)



Protokoli za FET -studije

- **AC – E/P+GnRH-a / CC - FET**
 - 1 RCT, 104 žene (Loh, WC IFFS, 2001)
 - **CPR** je viši u grupi **E/P+GnRH-a**, ne st.značajno (OR 0.42, 95% CI 0.12-1.47, P=0.17)
- **CC+hMG / hMG - FET**
 - 1 RCT, 209 žena (Der Auwera, HR, 1994)
 - **PR** je st.značajno viši u **hMG** grupi, (OR 0,46, 95% CI 0.23-0.92, P=0.03)



Protokoli za FET- studije

- **Broj pobačaja** je viši u **CC/hMG** st.nije značajno (OR 1.53, 95% CI 0.35-6.79,P-0.57)
- **MPR** je viši u **CC/hMG** grupi, nije st.značajno (OR 1.38, 95% CI 0.27-7.15,P-0.70)



Protokoli za FET- studije

- **Zaključak :**
- Uspješnost (CPR), poslije FETa **ne ovisi o protokolu pripreme endometrija** (NC,mNC,IO,AC-E/P s/bez GnRHa)
- Najčešće se koristi NC-FET protokol i AC - E/P, bez/s GnRHa – FET(nema direktnih usporednih studija)
- Ženama s urednim ciklusom- bilo koji protokol – podjednake šanse za trudnoću
- U AC-E/P FET - dokazi o koristi GnRH-a
- Nema dokaza o koristi IO-FET
- Upotreba CC – može imati štetan učinak na CPR poslije FET-a



Protokoli za FET- studije

- Groenewoud ER ,Cantineau AEP,Kollen BJ,Maclon NS,Cohen BJ.What is the optimal means of preparing endometrium in FET cycles? A systematic review and meta-analysis,HRU,2013
- Prethodni pregled (prospektivne studije) proširen s retrospektivnim studijama
- 20 studija,meta-analiza
- "čisti"NC-FET,mNC-FET hCG,AC-FET E/P bez/s GnRH-a



Protokoli za FET

- "čisti" NC / mNC-hCG FET
- 5 studija, 1965, ciklusa (Weissman, RBO, 2009 i 2011, Fatemi, FS, 2010, Chung, JARG, 2011, Tomax, FS, 2012)
- CPR (OR 0.91, 95% CI 0.74-1.1)
- OPR (OR 1.0, 95% CI 0.66-1.6)
- LBR (OR 1.0, 95% CI 0.63-1.6)
- Nema značajne razlike



Protokoli za FET - studije

- U 2(od 5) studija **FET, LF – P / LP** (Weissman,RBO,2011 i Tomax,FS,2012)
- Analiza tih podgrupa –
- LF - P, **CPR** (OR 0.80, 95% CI 0.61-1.0)
- LF, **CPR** (OR 1.1, 95% 0.79-1.5)
- Nema st. značajne razlike (P-0.16)
- LF - P, **OPR** (OR 0.82, 95% CI 0.62-1.1)
- LF , **OPR** (OR 1.5 95% CI 0.58 - 4.0)
- Nema st. značajne razlike (P-0.23)



Protokoli za FET

- **NC / AC - FET**
- 8 retrospektivnih studija, 8152 ciklusa
- Loh, AAMS, 1999, Kawamura, RMB, 2007, Morozov, JARG, 2007, Givens, RBO, 2009, Chang, JARG, 2011, Xiao, SBRM, 2011, Hancke, JARG, 2012, Tomax, FS, 2012
- 1 RCT, Cattoli, ESHRE, 1994, 111 ciklusa
- **CPR, OPR i LBR** – nema statistički značajne razlike

Protokoli za FET



- Analiza subgrupa :
- NC / AC – FET
- mNC – / AC – FET
- CPR, OPR i LBR
- Nema st.značajne razlike

- U 7 studija, LF – P / LP
- Loh, AAMS, 1999, Kawamura, RMB, 2007, Morozov, JARG, 2007, Givens, RBO, 2009, Xiao, SBRM, 2011, Hancke, JARG, 2012, Tomax, FS, 2012



Protokoli za FET - studije

- **LF - P / LP**
- **CPR** (OR 1.1, 95% CI 0.80 - 1.5)
- **CPR** (OR, 1.5, 95% CI 1.0 - 2.3)
- P - 0.23
- Nema st. značajne razlike



Protokoli za FET - studije

- **NC / AC- E/P+GnRH α FET**
- 4 retrospektivne studije, 2485 ciklusa
- al Shawaf, HR, 1993, Queenan, FS, 1994, Gelbaya, FS, 2006, Hill, FS, 2010
- 1 prospektivna studija, 304 ciklusa
- Tanos, GOI, 1996
- **CPR** (OR 0.82, 95% CI 0.67-1.0)
- **LBR** (OR 0.80, 95% 0.52-1.2)
- Nema st.značajne razlike



Protokoli za FET -studije

- **AC - E/P / E/P+GnRH-a FET**
- 3 prospektivne studije, 631 ciklus
- Simon, HR, 1998, Dal Prato, 2002, El Toukhy, HR, 2004
- **CPR** (OR 0.77, 95% CI 0.44-1.4)
- Nema st. značajne razlike



Protokoli za FET- studije

- **Zaključak :**
- Temeljem dosad objavljenih studija svi protokoli za pripremu endometrija za FET **daju slične rezultate (CPR, OPR i LBR)**
- Mali je broj RCT i mali je broj pacijentica u takvim studijama
- Potrebne se RCT koje neće biti usmjerene samo na PR, već i na ekonomsku isplativost i zadovoljstvo pacijentica tijekom postupka za FET
- Obzirom na dramatičan porast FET-a, koji je postao sastavni dio IVF/ICSI postoji potreba za daljnjim studijama – do “idealnog” protokola za FET



Protokoli za FET – dileme

- **NC - LH u/s NC ili mNC, hCG FET?**
- Dvije prospektivne RCT
- **A) Fatemi, FS, 2010**
- **B) Weissman, RBO, 2009**
- Kontradiktorni rezultati
- **A. a) LH/s 61 žena: LH < 180%, pad E2 i P > 1.5 nmol/L, ovulacija ili b) hCG, 63 žene, f > 17mm i E > 7mm**
- ET – 5. dan od LH porasta, 5. dan od hCG
- **OPR a/b : 31% / 14.3%**
- **B. a) 61 žena, hCG, fol. > 17mm, E2 > 150 pg/ml, P < 1 ng/ml, b) 71 žena, UZV oblik folikula, pad E2 i P > 1.5 ng/ml – ovulacija, E – 7 mm u obje grupe**
- ET – prema danu razvoja kada je zamrznut
- **OPR a/b : 34% / 13%**



FET- dileme

■ NC-FET, LH urin ili serum?

- LH - veća sigurnost, veća cijena, opterećujuće za pacijenticu i liječnike, urin nesigurnije, a serum skuplje
- Rizik neopažene ovulacije 7-12%

Fatemi, FS, 2010, Hill, FS, 2010

- AC-FET – 5% luteinizacija, nesiguran FET

EL Toukhy, 2004

- NC / AC, E/P + GnRHa FET – odustajanje
17.4% / 4.5%,

Hill, FS, 2010



FET - dileme

- **LF – suplementacija P ili ne ?**
- **NC-FET, LF/P / bez P**
- 2 RCT
- Bjuresten,FS,2011,NC-FET A)219 od dana ET LF/P,vag. 2x400mg i B) 219 bez LF/P
- **LBR**– A/B 30%/20%,st.značajno više
- Eftekhar,IJFS,2013, A)51,od 36 sati poslije hCG LF/P, i.m. B) 51 bez L/P
- **CPR** – A/B, 33.3%/27.5%, nema razlike



- **mNC-FET hCG, LP-P / bez P**
- 1 retrospektivna studija
- Kyrou, EJOGRB, 2010
- Nema koristi
- **NC-FET, LP-P i bez P**
- Studija Lee, EJOGRB, 2013
- Nema koristi



FET - dileme

- **AC-,E/P FET , LF, 1xP / 2xP**
- Retrospektivna studija, Alsberg B.RBO, 2013
- Nakon ET A) 161 pacijentica -P, gel 90 mg, 1x/d
B) 185 pacijentica -P, gel 90 mg, 2x/d
- **PR** B/A 26.7/38.4%, st. značajno više
- **DR** B/A 8.7%/20.5%, st. znač više
- **EPL** B/A 67.4%/43.7%, st. značajno više
(većinom biokemijske trudnoće)
- Više doze P u LF poslije FET – bolji ishodi ?



FET - dileme

- **AC-FET - debljina endometrija / dan početka P i uspješnost FET ?**
- 1 retrospektivna opservacijska studija
- El-Toukhy,FS,2008 ,A) E 7-8 mm B/9-14 mm

- **IR,** B/A, 19%/12%, st.značajno
- **CPR,** B/A 30%/18%,st.značajno
- **OPR,** B/A 27/16%,st.značajno
- **LBR,** B/A 25/14%,st.značajno



Protokoli za FET - zaključci

- Svi načini pripreme endometrija za FET – jednake šanse za uspješan ishod
- Odabir protokola ovisi o :
- Ciklusu pacijentice: uredan/neuredan
- Cijeni
- Prihvatljivosti za pacijente, liječnike, biologe
- (manje pretraga ili UZV pregleda, vikendi?!)
- Potrebne daljnje kvalitetne studije