

LUTEÁLNA PODPORA PO EMBRYOTRANSFERE A VO VČASNEJ GRAVIDITE PO IN VITRO FERTILIZÁCIÍ

S. TOPORCEROVÁ

LUTEAL SUPPORT AFTER EMBRYOTRANSFER AND IN EARLY PREGNANCY AFTER IN VITRO FERTILIZATION

Gynekologicko-pôrodnická klinika, LF UPJŠ a UNLP, Košice
 Prednosta: doc. MUDr. P. Urdzík, PhD., MPH, mim. prof.
 Gynecare – centrum pre asistovanú reprodukciu, s. r. o.
 Vedúci lekár: doc. MUDr. S. Toporcerová, PhD., MBA

SÚHRN

Tehotenstvo po in vitro fertilizácii má svoje špecifiká. Medzi ne patrí aj potreba hormonálnej podpory v časti tehotnosti. Hormonálna podporná liečba je však často zbytočne dlhá. Naopak, pri niektorých cykloch môže predčasné ukončenie hormonálnej suplementačnej liečby viesť k spontánnemu potratu. Je preto potrebné poznať špecifiká starostlivosti o tieto tehotnosti.

Kľúčové slová: gravidita po IVF, luteálna podpora, progesterón, plne substituovaný cyklus

SUMMARY

Pregnancy after in vitro fertilization has its specifics. These include the need for hormonal support in part of pregnancies. However, supportive hormonal treatment is often unnecessarily long. Conversely, in some cycles, premature discontinuation of hormone replacement therapy may lead to spontaneous abortion. It is, therefore, necessary to know the specificities of care for these pregnancies.

Keywords: pregnancy after IVF, luteal support, progesterone, fully substituted cycle

Slov. Gynek. Pôrod., 27, 2020, s. 22 – 26

ÚVOD

Napriek tomu, že na Slovensku sa stále pomerne malé percento detí rodí z gravidít po in vitro fertilizácii (IVF) (odhad 1,5-2 %), celosvetovo je to viac ako 4 % a je predpoklad, že toto číslo bude stále stúpať. Môžu za to demografické ukazovatele plodnosti – odkladanie tehotenstiev do vyšších vekových kategórií a s tým spojený vzostup výskytu neplodnosti. Gynekológ prvého kontaktu a klinický gynekológ sa tak čoraz častejšie dostávajú do kontaktu s tehotnými po asistovanej reprodukcii a v prípade tehotenských komplikácií ich musí správne manažovať. Dbať na správnu liečbu je dôležité aj z hľadiska vysokej zainteresovanosti tehotnej i príbuzných, keďže ide o veľmi želané tehotnosti, a nesprávna liečba

môže viesť aj k právnym problémom. Asistovaná reprodukcia v súčasnosti používa množstvo rôznych príprav endometria na embryotransfer a hormonálna liečba je vo včasnej tehotnosti extrémne dôležitá. Poznať postupy prípravy endometria a hlavne minimálny čas hormonálnej podpory je preto dôležité pre každého gynekológa.

LUTEÁLNA PODPORA PRI ČERSTVOM EMBRYOTRANSFERE (FRESH EMBRYOTRANSFER F-ET)

Podstatou in vitro fertilizácie je získanie väčšieho počtu gamét – oocytov a následne aj väčšieho počtu embryí. Preto väčšina cyklov IVF prebieha po kontrolovanej ovariálnej

hyperstimulácii (COH) ovárií. COH má však negatívny vplyv na luteálnu fázu, pričom tento vplyv sa vysvetľuje na rôznych úrovniach. Používanie analógov gonadoliberínu (predovšetkým agonistov) negatívnym spôsobom ovplyvňuje funkciu žltého telieska ešte 2-3 týždne po ukončení ich podávania. Samotný odber oocytov mechanicky vedie k poškodeniu folikulu a aspirácii granulózových buniek, čím sa zhoršuje funkčnosť žltého telieska. O tom, že ide o konkomitantný efekt oboch týchto faktorov, svedčí fakt, že narušenie funkcie žltého telieska je výraznejšie v cykloch s analógom GnRH, predovšetkým ak je podaný v depotnej forme⁽¹⁾. No aj v cykloch s antagonistom gonadoliberínu je dokázaná znížená úspešnosť liečby bez luteálnej podpory napriek tomu, že antagonista majú veľmi krátky účinok a narušenie funkcie hypofýzy by nemalo byť limitujúcim faktorom funkcie žltého telieska⁽²⁾. Bez luteálnej podpory sú koncentrácie progesterónu nedostatočné a dochádza k predčasnej luteolýze. Ďalším mechanizmom, ktorým sa vysvetľujú nedostatočné endogénne koncentrácie progesterónu, je hyperestrogenémia a hyperprogesteronémia po odbere oocytov, vďaka mnohopočetným žltým telieskam po COH, ktorá vedie späť k inhibícii uvoľňovania LH z hypofýzy. Stimulácia LH je pre *corpus luteum* životne dôležitá a bez nej dochádza k luteolýze.

Je preto potrebné uvedomiť si, že prvých 7 týždňov tehotnosti sa progesterón uvoľňuje len zo žltého telieska a až po 9. týždni túto funkciu plne preberá placenta. Napriek tomu, že vieme, že aplikácia progesterónu je životne dôležitá pre tehotenstvo po fET, nie je konsenzus ani v datovaní začiatku tejto liečby, ani v dĺžke jej podávania.

Formy podávania progesterónu

Progesterón môže byť podávaný perorálne, vaginálne, subkutánne, muskulárne a rektálne. Perorálne podávaný progesterón má vysoké percento degradácie pri prechode pečeňou a jeho biologická dostupnosť je menej ako 10 % podanej dávky, preto sa v reprodukčnej medicíne takmer nepoužíva⁽³⁾. V prípade uprednostnenia perorálnej cesty podania je preto namieste používať dydrogesterón, ktorého biologická dostupnosť je oveľa vyššia. Dydrogesterón podľa posledných štúdií stačí na luteálnu podporu po COH, pravdepodobne však nie je postačujúcim preparátom na sekrečnú premenu sliznice v rámci plne substituovaných cyklov. Niektorí autori upozorňujú na fakt, že dydrogesterón je syntetizovaná molekula s možným epigenetickým vplyvom, avšak tieto negatívne vplyvy na vývoj plodu (napr. zvýšenie rizika srdcových anomálií) neboli doteraz adekvátne potvrdené⁽⁴⁾.

Každopádne sa v súčasnosti vo väčšine centier asistovanej reprodukcie uprednostňujú progesterónové preparáty pred dydrogesterónom, v prípade, že by sme chceli napriek tomu použiť dydrogesterón, dávka by mala byť 3x denne 10 mg.

Najčastejšou cestou podania je vaginálna aplikácia progesterónu. V Európe viac ako 75 % centier používa vaginálnu cestu podania, v USA stále ešte viac ako 50 % cyklov je suplementovaných intramuskulárnym progesterónom⁽⁵⁾.

Pri vaginálnej aplikácii progesterónu bola opakovane potvrdená optimálna expresia receptorov v endometriu, pričom tento výsledok sa pripisuje vaginálnemu first-pass efektu. Vaginálny progesterón je dostupný vo forme tabliet alebo gélu, pričom výhodou gélu je jeho použitie raz za 24 hodín, naproti tomu tablety sa aplikujú 2-3x denne. Na luteálnu podporu po COH stačí 200 mg 3x denne vo forme vaginálnej tablety, 90 mg raz denne vo forme vaginálneho gélu, 100 mg 2x denne vo forme vaginálnych čapíkov alebo 400 mg 2x denne vo forme vaginálneho pesaru⁽⁶⁾.

Intramuskulárne podávaný progesterón sa v našich podmienkach veľmi nepoužíva na podporu luteálnej fázy, široko sa však používa napríklad v USA. Nevýhodou jeho použitia sú možné lokálne reakcie v mieste vpichu. Denná dávka intramuskulárne podávaného progesterónu je 50 mg.

Subkutánne podávaný progesterón nie je na našom trhu dlho, priniesol však možnosť domácej aplikácie injekčného progesterónu. Ide o vodný roztok progesterónu, pričom jeho zlá vodná rozpustnosť sa vyriešila enkapsuláciou progesterónu do cyklodextrínu⁽⁷⁾. Denná dávka je 25 mg a akceptácia pacientov je pomerne vysoká. Je prijímaný veľmi pozitívne hlavne tými pacientkami, u ktorých dlhodobá aplikácia vaginálneho progesterónu spôsobuje vaginálny diskomfort.

Zaujímavou skutočnosťou je aj možnosť rektálneho podávania progesterónu, pretože pacientky ju uprednostňujú pred vaginálnou formou⁽⁸⁾. Napriek tomu sa v našich podmienkach štandardne nepoužíva.

Dĺžka luteálnej podpory

Z mechanizmu narušenia luteálnej fázy po IVF vyplýva, že tvorba progesterónu by mala byť dostatočná prvých 5 dní po odbere oocytov. Až následne dochádza k poklesu koncentrácií progesterónu. Viaceré štúdie však potvrdili, že začiatok aplikácie progesterónu by mal byť najneskôr 3. deň po odbere oocytov⁽⁹⁾. V súčasnosti sa všeobecne akceptuje fakt, že začiatok aplikácie podávania progesterónu by mal byť v okne medzi večerom v deň odberu oocytov a 3. dňom po odbere oocytov⁽⁶⁾.

Rovnako z mechanizmu fungovania a narušenia funkcie žltého telieska vyplýva, že kritickým obdobím pre podporu luteálnej fázy sú prvé dva týždne po odbere oocytov – teda obdobie do pozitívneho tehotenského testu. Endogénny hCG, ktorý začína stúpať vo včasnej gravidite by mal byť následne už dostatočný na to, aby udržal adekvátne koncentrácie progesterónu tvoreného v žltom teliesku. Aplikácia progesterónu by mala byť teda minimálne 14 dní po odbere vajíčok⁽¹⁰⁾. Napriek tomu väčšina IVF centier ponecháva luteálnu podporu až do 8.-10. týždňa tehotnosti aj po čerstvom embryotransfere po COH. Oponovať by sme mohli tým, že ak žlté teliesko nemá adekvátnu LH stimuláciu počas prvých 14 dní po odbere oocytov, nemusí už jeho plná činnosť nabehnúť po vzostupe endogénneho hCG. Doteraz publikované štúdie však dokazujú, že počet gravidít ukončených pôrodom je rovnaký, či ponecháme progesterón do 10. týždňa, alebo ho vysadíme v deň pozitívneho tehotenského testu⁽⁶⁾. Možno je potrebné časom prehodnotiť tento

zaužívaný čas podávania vzhľadom na určitý diskomfort, ktorý vaginálna alebo subkutánna aplikácia progesterónu u pacientky spôsobujú.

Ďalšie lieky používané na podporu luteálnej fázy po COH-fET

Po odbere oocytov sa štandardne aplikuje u pacientok okrem progesterónu liečba estrogénmi. Nedostatok endogénnej tvorby estradiolu vyplýva z rovnakých skutočností, akými je narušená tvorba progesterónu v žltom teliesku. Štúdie sledujúce efekt pridania estrogénov k luteálnej podpore progesterónom sú nejednoznačné. ESHRE považuje v súčasnosti pridanie estrogénov k progesterónu za pravdepodobne nepotrebné⁽⁶⁾. Niektorí autori dokumentujú, že pridanie estrogénov by malo mať svoj význam v cykloch s antagonistami gonadoliberínu⁽¹¹⁾. Štandardne sa estrogény dnes používajú v rámci luteálnej podpory, vysádzajú sa však po potvrdení tehotnosti. Všeobecne však môžeme považovať ich aplikáciu za nie nutnú.

Vzhľadom na podobu molekuly LH a hCG sa na luteálnu podporu používa aj hCG. Mechanizmus jeho účinku by mal byť v udržaní funkcie žltého telieska jeho stimuláciou namiesto chýbajúceho endogénneho LH. Štúdie však nepotvrdili superioritu tohto postupu oproti exogénnemu progesterónu, pričom hCG zvyšuje riziko hyperstimulačného syndrómu. ESHRE preto neodporúča hCG na luteálnu podporu v cykloch, kde bol na triggering (finálne dozretie oocytov 35 hodín pred ovariálnou punkciou) použitý hCG. Iná situácia nastáva v cykloch, kde bol na triggering použitý agonista gonadoliberínu (možné len v cykloch s antagonistom GnRH). Väčšina takýchto cyklov je s cieľom prevencie hyperstimulačného syndrómu a smeruje k freeze-all (mrazenie všetkých embrií bez čerstvého embryotransferu). Ak sa však predsa len rozhodneme pre embryotransfer aj po triggeringu agonistom GnRH, na luteálnu podporu sa odporúča použiť aj hCG, prípadne LH. Samozrejme je potrebné vziať do úvahy fakt, že sa týmto spôsobom nevyhneme riziku hyperstimulačného syndrómu, ktorý vieme úplne vylúčiť len v prípade freeze-all cyklu. Pridanie hCG/LH aktivity v rámci luteálnej podpory však v tomto prípade zvyšuje úspešnosť liečby, ktorá je výrazne znížená pri triggeringu analógom a štandardnej luteálnej podpore progesterónom a estrogénmi⁽¹²⁾.

PRÍPRAVA ENDOMETRIA PRED KRYOEMBRYOTRANSFEROM A HORMONÁLNA LIEČBA VO VČASNEJ GRAVIDITE PO KRYOEMBRYOTRANSFERE

Kryoembryotransfer (KET) sa stal dôležitou súčasťou programu IVF. V súčasnosti úspešnosť KET je porovnateľná s úspešnosťou fET, niektoré zdroje dokonca tvrdia, že úspešnosť KET je ešte vyššia ako úspešnosť fET. Každopádne KET zohráva významnú úlohu v manažmente liečby, prevencii hyperstimulačných syndrómov, aj v prípade manažmentu SOFT cyklov, pri ktorých nebýva optimálna sliznica umožňujúca fET.

KET môžeme realizovať v prirodzenom alebo plne substituovanom cykle. V oboch prípadoch je veľmi dôležitá synchronizácia embrya a endometria. KET v prirodzenom cykle (natural cycle, NC-KET) preferujeme u pacientok so zachovaným menštruačným cyklom, ktoré spontánne ovulujú. Tieto cykly sú pre pacientku jednoduchšie, spotreba liekov je nižšia a ekonomicky sú teda lacnejšie. Naopak, pre manažment pracoviska sú náročnejšie, keďže termín KET musíme prispôbovať cyklu u príjemkyne a nie prevádzke centra.

Kryoembryotransfer v prirodzenom/modifikovanom prirodzenom cykle

Kryoembryotransfer môžeme realizovať v úplne prirodzenom cykle, kde je nutné dôsledne monitorovať vzostup LH, a teda termín spontánnej ovulácie, alebo v modifikovanom prirodzenom cykle, keď pri optimálnej veľkosti folikulu indukujeme ovuláciu podaním bolusu hCG. Vždy musí byť vek embrya synchronizovaný s vekom endometria. Výhodami postupu je jeho jednoduchosť a prirodzená sliznica, nevýhodami nutné častejšie kontroly, menšia flexibilita a vyššie percento zrušených transferov.

Vzhľadom na náročnosť zachytenia endogénneho LH peaku ide v reálnom živote centra zvyčajne o modifikovaný NC-KET, keď pri optimálnej veľkosti folikulu (nad 18 mm) a optimálnej výške sliznice (obraz Triple line, nad 8 mm) aplikujeme bolus hCG na vyvolanie ovulácie. Z biologického hľadiska by ani pri prirodzenom, ani pri modifikovanom NC-KET nemala byť nutná luteálna podpora progesterónom. Ak adekvátne prebehne ovulácia, tak endogénna tvorba progesterónu musí byť dostatočná na to, aby zabezpečila optimálnu premenu endometria. Štandardne luteálnu podporu progesterónom dávame, ale zvyčajne v nižších dávkach (asi 400 mg denne vo forme vaginálnych tabliet). Môžeme jednoznačne konštatovať, že progesterón pri týchto KET cykloch nutný nie je a jeho vysadenie by nijako výrazne nemalo negatívne ovplyvniť šance na tehotenstvo a priebeh tehotenstva⁽¹³⁾.

Kryoembryotransfer v plne substituovanom cykle

Plne substituovaný cyklus sa v začiatkoch využíval na prípravu endometria u príjemkýň darovaných oocytov. Postupne sa však začal používať aj u pacientok pri KET po vlastných cykloch. Výhodou je jeho flexibilita a možnosť prispôsobenia prevádzke centra. Samozrejme, štandardne sa využíva u žien, ktoré spontánne neovulujú, prípadne ak je problém monitorovať prirodzený cyklus. Cyklus vyžaduje minimálny monitoring a aplikačné schémy sú veľmi jednoduché. Medzi nevýhody patrí cena liečby, možnosť negatívneho efektu estrogénovej terapie (riziko trombózy), nutnosť dlhodobej hormonálnej podpory tehotnosti a pomerne častý výskyt krvácania vo včasnej tehotnosti, ktoré síce neohrozuje tehotenstvo, ale výrazne negatívne vplýva na psychický stav tehotnej (vlastné dáta autora).

Čas prípravy endometria estrogénmi je štandardne 2 týždne, môže však byť aj predĺžený, bez efektu na

úspešnosť cyklu. Estrogény môžeme aplikovať perorálne, vaginálne alebo transdermálne. Pritom 0,75 mg mikronizovaného estradiolu zodpovedá 1,25 mg transdermálneho estradiolu alebo 1 mg estradiolvalerátu. Štandardná denná dávka estradiolvalerátu je 6 mg, pričom možno začínať už takouto dávkou od 1. dňa cyklu alebo možno použiť step-up protokoly so stúpajúcou dávkou, ktoré majú napodobňovať prirodzený cyklus⁽¹⁴⁾. Po 10- až 12-dňovej aplikácii estrogénov je odporúčaný transvaginálny ultrazvuk, pri ktorom nás zaujíma výška endometria a prípadná prítomnosť dominantného folikulu/žltého telieska na ováriu. Za optimálnu výšku endometria považujeme 9 – 14 mm, endometrium 7 mm a menej už nie je optimálne na embryo-transfer. Vysoká dávka estrogénov od začiatku cyklu by mala zablockovať ovuláciu podobne ako hormonálna antikoncepcia na princípe spätnej väzby estradiolu. Napriek tomu je potrebné ultrazvukom vyšetriť aj ováriu, hlavne u mladších žien, aby sme vylúčili folikulárny rast, pretože pri spontánnej ovulácii by nám už endogénna tvorba progesterónu narušila programovanie KET.

Na prevenciu spontánnej ovulácie pri plne substituovaných cykloch sa môžu použiť GnRH analógy. Metaanalýzy však nepotvrdili benefit pridania analógov do prípravy endometria a ich použitie výrazne predražuje cenu cyklu⁽¹⁵⁾.

Ak pri štandardnej dávke estrogénov nie je dostatočne vysoké endometrium, možno dávku zvýšiť až na 12 mg estradiolvalerátu denne. V prípade optimálnej výšky endometria pridávame do liečby progesterón. Cesty podania sú podobné ako pri suplementácii luteálnej fázy po COH. Zvyčajne sa uprednostňuje vaginálna forma, ale rovnako možno použiť aj injekčné formy progesterónu. Dávky sú zvyčajne vyššie ako pri suplementácii luteálnej fázy, pri vaginálnej forme štandardne podávame 800 – 1 000 mg denne. V súčasnosti ešte nie je dostatok dôkazov, že orálne podávaný dydrogesterón dokáže zabezpečiť optimálnu sekrečnú premenu sliznice, a preto ho v plne substituovaných cykloch neodporúčame⁽¹⁶⁾.

Načasovanie KET je veľmi dôležité, pretože implantačné okno endometria – čas, keď je embryo schopné v endometriu sa uhniezdiť – je veľmi úzke. Štandardne sa odporúča začať s aplikáciou progesterónu na D0 až D1 (deň odberu oocytov a ich oplodnenia). Až u 25 % pacientok s implantačným zlyhaním však môže dochádzať k oneskorenej prestavbe endometria a je potrebné začať s aplikáciou progesterónu už D1⁽¹⁷⁾. Tento fakt možno overiť testami receptivity endometria – ERA test⁽¹⁸⁾.

Čo je nutné uviesť si pre klinickú prax, je skutočnosť, že u týchto pacientok nie je vytvorené žlté teliesko. Hormonálna podpora je preto potrebná až do obdobia, keď tvorbu hormónov preberá placenta, čo je niekedy okolo 8.-9. týždňa tehotnosti. Štandardne plnú hormonálnu liečbu ponechávame do 10. týždňa tehotnosti a následne ju postupne vysadzujeme.

ZÁVER

Tehotenstvá po asistovanej reprodukcií sú veľmi žiadané a často považované za rizikové. Všeobecne možno povedať,

že hormonálna liečba vočasnej tehotnosti po IVF je zvyčajne dlhšia, ako je nutné. Pri čerstvom transfere po odbere oocytov je podpora luteálnej fázy potrebná do dňa pozitívneho tehotenského testu. Následne endogénny hCG stimuluje žlté teliesko na adekvátnu tvorbu progesterónu. Rovnaká situácia je v prípade tehotnosti po kryoembryotransfere v prirodzenom cykle. Endogénna tvorba progesterónu by mala byť dostatočná pre tehotenstvo. Iná situácia nastáva u pacientok po kryoembryotransfere v plne substituovanom cykle, ale aj u príjemkýň oocytov/embryí v darcovskom programe, ktoré sú pripravované v plne substituovanom cykle. Rast endometria je tu plne kontrolovaný exogénnymi hormónmi a tieto pacientky nemajú vytvorené žlté teliesko. Hormonálna podpora (estrogény + progesterón) je preto potrebná až do obdobia, keď tvorbu hormónov na seba preberá placenta, čo by malo byť najneskôr v 9. týždni tehotnosti. Pri týchto cykloch nie je ani vhodné nahradiť prirodzený progesterón dydrogesterónom.

LITERATÚRA

- SMITZ, J., DEVROEY, P., CAMUS, M., et al.: The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum. Reprod.*, 1988, 3, 585-590.
- BECKERS, N.G., MACKLON, N.S., EIJKEMANS, M.J., et al.: Comparison of the nonsupplemented luteal phase characteristics after recombinant (r)hCG, rLH or GnRH agonist for oocyte maturation in IVF. *Hum. Reprod.*, 2002, 17, 55.
- VAISBUCH, E., LEONG, M., SHOHAM, Z.: Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod. Biomed. Online*, 2012, 25, 139-145.
- ZAQOUT, M., ASLEM, E., ABUQAMAR, M., et al.: The impact of oral intake of dydrogesterone on fetal heart development during early pregnancy. *Pediatr. Cardiol.*, 2015, 36, 1483-1488.
- TOMIC, V., KASUM, M., VUCIC, K.: The role of luteal support during IVF: a qualitative systematic review. *Gynecol. Endocrinol.*, 2019, 35, 829-834.
- ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group: Ovarian stimulation for IVF/ICSI. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. [online] October 2019. [citované 2020-02-13] Dostupné na: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>
- SATOR, M., RADICIONI, M., COMETTI, B., et al.: Pharmacokinetics and safety profile of a novel progesterone aqueous formulation administered by the s.c. route. *Gynecol. Endocrinol.*, 2013, 29, 205-208.
- KROUF, M., SLIMANI, S., KHROUF, M.R., et al.: Progesterone for Luteal Phase Support in In Vitro Fertilization: Comparison of Vaginal and Rectal Pessaries to Vaginal Capsules: A Randomized Controlled Study. *Clin. Med. Insights Womens health*, 2016, 9, 43-47.
- CONNELL, M.T., SZATKOWSKI, J.M., TERRY, N., et al.: Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil. Steril.*, 2015, 103, 939-946.
- LIU, X.R., MU, H.Q., SHI, Q., et al.: The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2012, 10, 107.
- PINHEIRO, L.M.A., CANDIDO, P. D.S., MORETO, T.C., et al.: Estradiol use in the luteal phase and its effects on pregnancy rates in IVF cycles with GnRH antagonist: a systematic review. *JBRA Assist. Reprod.*, 2017, 21(3), 247-250.
- KARACAN, M., ERDEM, E., USTA, A., et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering with concomitant administration of low doses of human chorionic gonadotropin or a freeze-all strategy in high responders. *Saudi Med. J.*, 2017, 38, 586-591.
- MACKENS, S., SANTOS-RIBEIRO, S., VAN DE VIJVER, A., et al.: Frozen Embryo Transfer: A Review on the Optimal Endometrial Preparation and Timing. *Hum. Rep.*, 2017, 32 (11), 2234-2242.

14. VAN DE VIJVER, A., POLYZOS, N.P., VAN LANDUYT, L., et al.: Cryopreserved embryo transfer in an artificial cycle: is GnRH agonist down-regulation necessary? *Reprod. Biomed. Online*, 2014, 29, 588-594.
15. TOURNAYE, H., SUKHIKH, G.T., KAHLER, E., et al.: Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum. Reprod.*, 2017, 32, 1019-1027.
16. GOMAA, H., CASPER, R.F., ESFANDIARI, N., et al.: Non-synchronized endometrium and its correction in non-ovulatory cryopreserved embryo transfer cycles. *Reprod. Biomed. Online*, 2015, 30, 378-384.
17. BASSIL, R., CASPER, R., SAMARA, N., et al.: Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2018, 35(7), 1301-1305.

Adresa:

doc. MUDr. Silvia Toporcerová, PhD., MBA
Trieda SNP 57 A, 040 11 Košice
e-mail: s.toporcerova@gmail.com