Hedelmöityshoidot

Prof Aila Tiitinen
HYKS
Naistenklinikka



IVF – vuodesta 1978 vuoteen 2010

4 miljoonaa lasta maailmassa, 30000 Suomessa





Luennon sisällöstä

- lainsäädännöstä
- mitä ovat hedelmöityshoidot
- IVF Suomessa, hoidon tuloksista ja lasten terveydestä



Miksi laki?

- ”tavoitteena on hedelmöityshoidon sääntely tavalla, joka antaa toiminnalle eettisesti, oikeudellisesti ja lääketieteellisesti hyväksyttävät puitteet”
- eri osapuolten etujen yhteensovittaminen
  - erityisesti lapsen etu
- hedelmöityshoitojen huomioiminen isyysasioissa



Hedelmöityshoitolaki

- Määritellään edellytykset hedelmöityshoidon antamiselle sekä sukusolujen luovutukselle ja varastoinnille.
- Laissa säädetään myös hoidon tuloksena syntyvän lapsen oikeudesta saada tieto alkuperästään.
- Samalla muutetaan tarpeellisin osin isyyslakia.
- astui voimaan 1.9.2007
- Valvira: antaa toimintaluvat

EU-kudosdirektiivi

- Directive 2004/23/EC, ns Neuvoston ja Parlamentin ”emodirektiivi).
- lisäksi kaksi komission direktiiviä, 2005 ja 2006
- säätelevät ihmiskudosten ja –solujen luovuttamista, hankintaa, testausta, käsittelyä, säilömistä ja jakelua
- kudoslain muutos säädetty, astui voimaan 1.9.2007, Fimea valvova viranomainen
- koskee myös hedelmöityshoitoja (”neulasta katetrin kärkeen”)

Kiireettömän hoidon perusteet

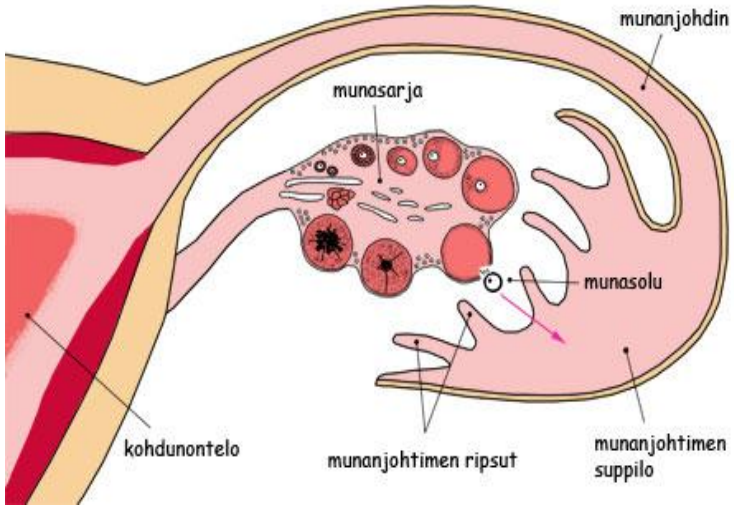
- Sosiaali- ja terveysministeriö, kriteerit 2005, päivitys 2009:
- **Hedelmättömyyden hoito =** hormonihoito, keinosiemennys, koeputki- ja mikrohedelmöitykset, leikkaushoito
- Ohjeita perustutkimuksiin ja lähettämiseen

Milloin tutkimukset ja hoito aiheelliset?

- sovittu: tutkimukset aiheelliset, jos vuoden kuluessa ei raskautta (ellei ilmeistä syytä tiedossa)
- lähes aina kyseessä hedelmällisyyden aleneminen, ei absoluuttinen infertiliteetti (steriliteetti)
- resurssit ratkaisevat, milloin hoidot ”kannattaa” aloittaa (spontaanin raskauden mahdollisuus vs. hoidon tulokset / kustannukset)

Hoito perustuu diagnoosiin

- ei hoitoja, ennen kuin diagnoosi on tehty
- pari tutkitaan yhdessä
  - gynekologinen tutkimus + papa + UÄ
  - sperma-analyysi
  - naisen hormonitutkimukset
  - munatorvien aukiolo

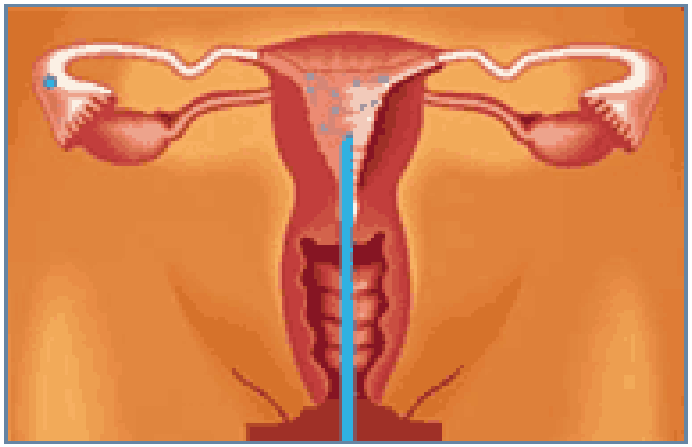


Hedelmöityshoidot

- lapsettomuushoitoja on eri tyyppisiä
- munarakkulakypsytyshoito ei varsinaisesti kuulu tämän otsikon alle
- hoidot, joissa käsitellään sukusoluja tai alkioita kehon ulkopuolella
  - inseminaatio
  - koeputkihedelmöitys

Inseminaatio

- tärkeimmät indikaatiot: selittämätön lapsettomuus, miehestä johtuva lapsettomuus
- hoidolla tulosta, jos laboratoriolla kokemusta
- AIH / AID (omat/lahjoitetut siittiöt)
- oikea ajoitus ja/tai ovulaatioinduktio tärkeä
- ”pestyjen” siittiöiden ruiskutus kohtuonteloon



Koeputkihedelmöitys

- omat tai lahjoitetut sukusolut
- yleensä usean munarakkulan kypsytys hormonihoidolla
- munasolujen keräys ja hedelmöitys
  - IVF (maljahedelmöitys)
  - ICSI (yhden siittiön mikroinjektio)
- alkion pakastus (FET)
- erityismenetelmät (PGD eli alkiodiagnostiikka, jne)

IVF-stimulaation toteutus

Tavoite:

- sopiva määrä follikkeleita (5-15)
  - poor responder vs. hyperstimulaation riski
- helppo potilaalle
- kypsiä munasoluja
- hyvä luteaalivaihe
- eli hyvä raskaustulos

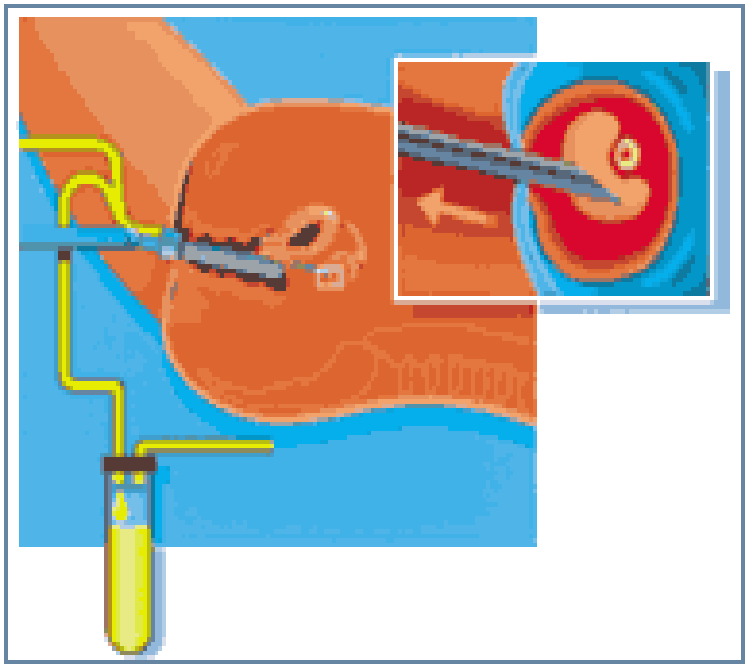


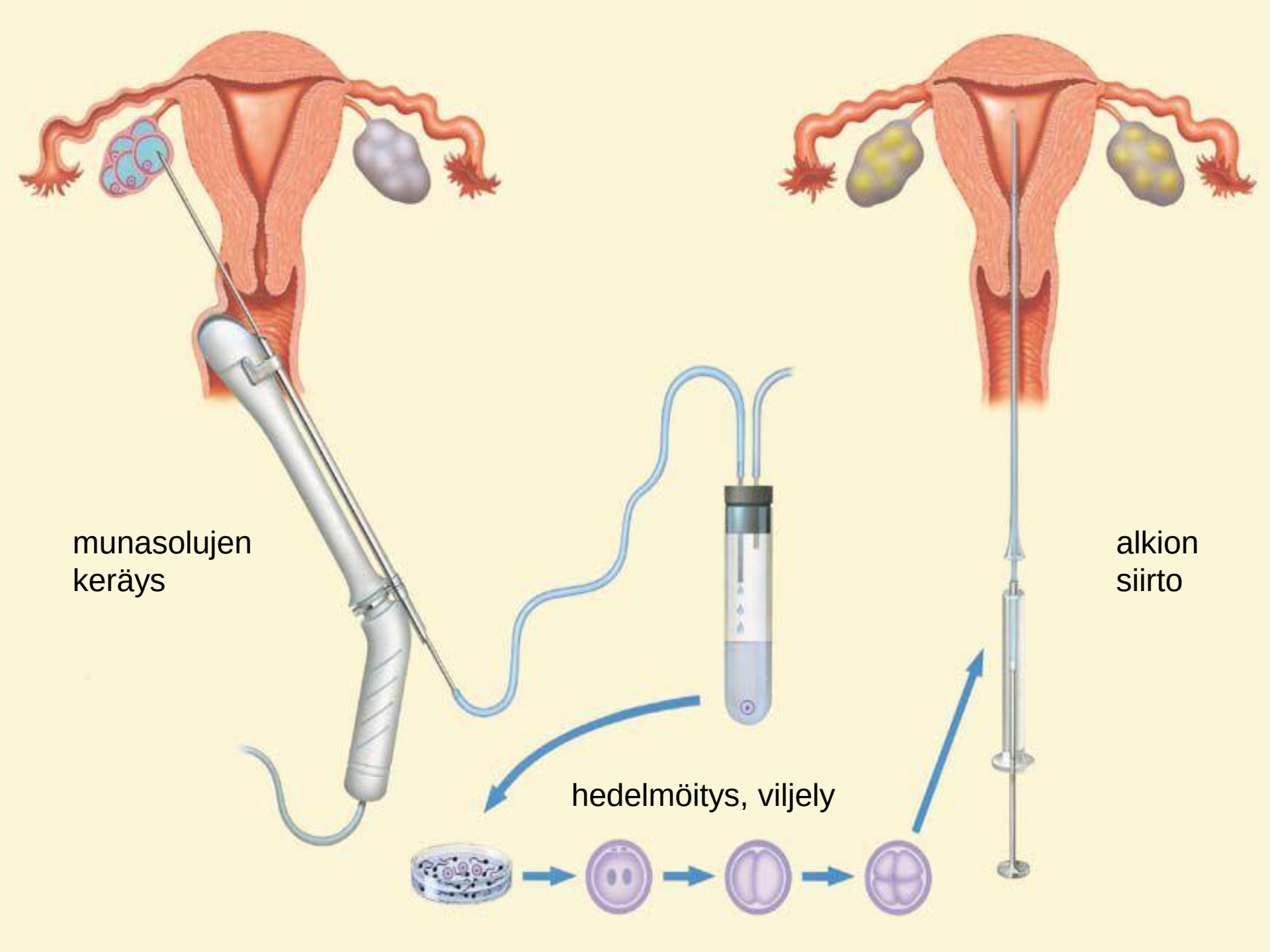
Lääkitykset

- GnRH-analogi tai GnRH-antagonisti
  - ennenaikaisen ovulaation estoon
- stimulaatioon gonadotropiinit,
  - rekombinantti valmiste
  - myös virtsaperäinen valmiste on markkinoilla
  - pitkävaikutteinen FSH
  - stimulaation kesto (yleensä) 9-12 vrk
  - seuranta: UÄ (ja estradioli)
- ovulaation induktioon hCG
- luteaalivaiheen tukena vaginaalinen mikronoitu progesteroni

Munasolujen keräys

- sedaatio
- kaikki munasolut pyritään keräämään, eli kaikki follikkelit (>8 mm punktoidaan)
- usein osa follikkeleista (pienimmät) ovat tyhjiä
- follikkelineste mikroskopoidaan
- munasolujen arviointi




munasolujen
keräys
hedelmöitys, viljely
alkion
siirto

Alkioviljely

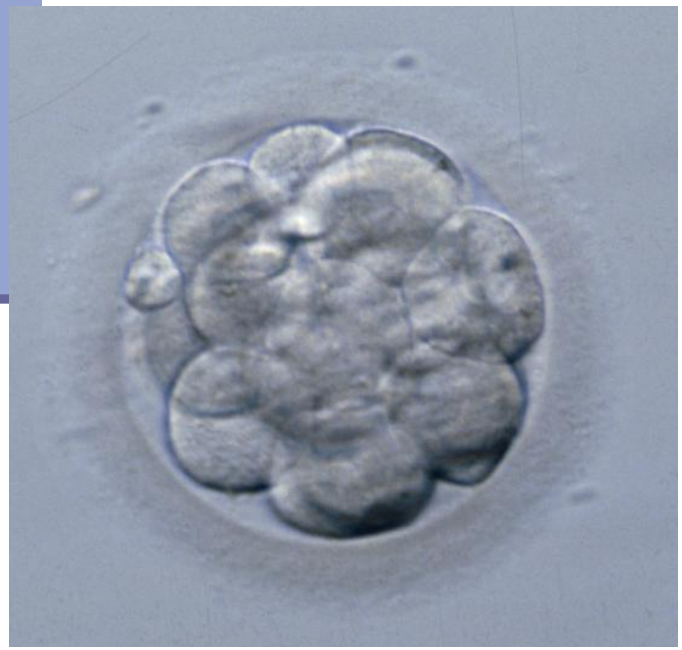
- päivä 2: yleensä 4-soluisia alkioita (alkionsiirto ja pakastus)
- päivä 3: 6-10-soluisia alkioita (alkionsiirto ja pakastus)

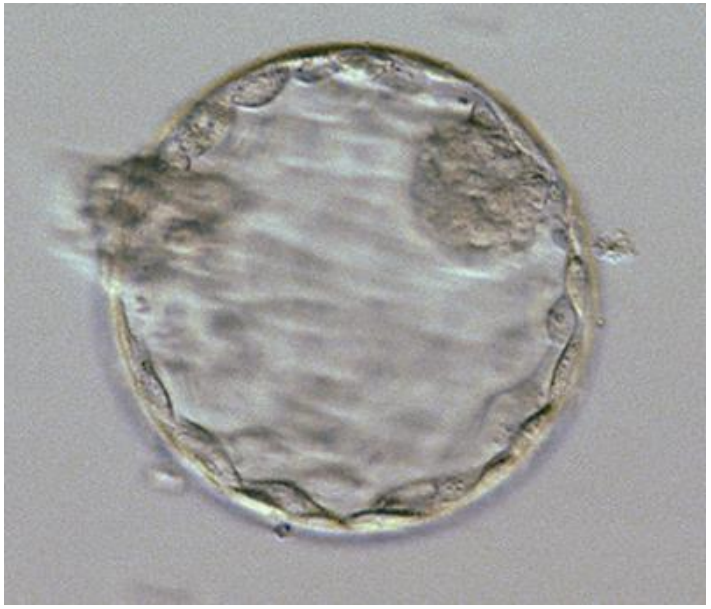




Alkioviljely

- päivä 4: morula
- päivä 5: blastokysti (alkionsiirto ja pakastus)





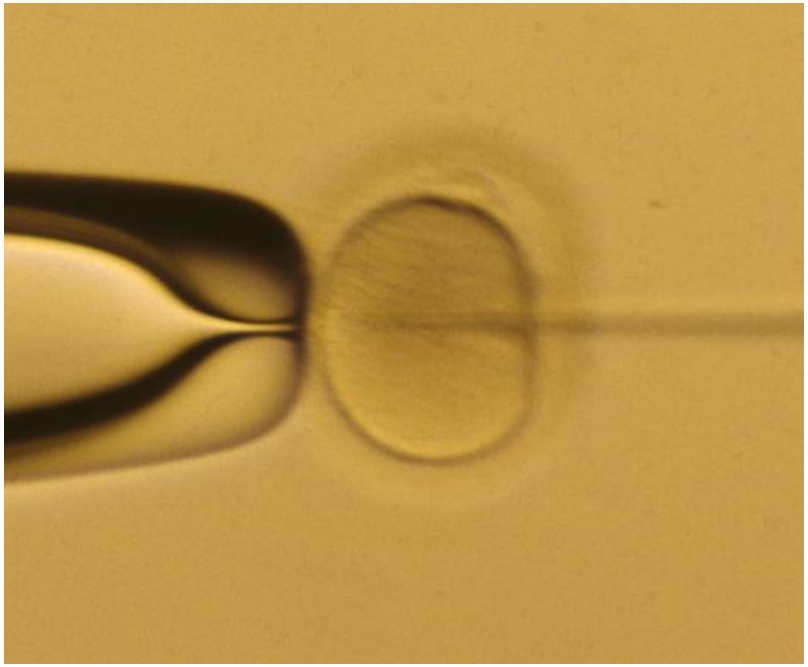
Alkion siirto

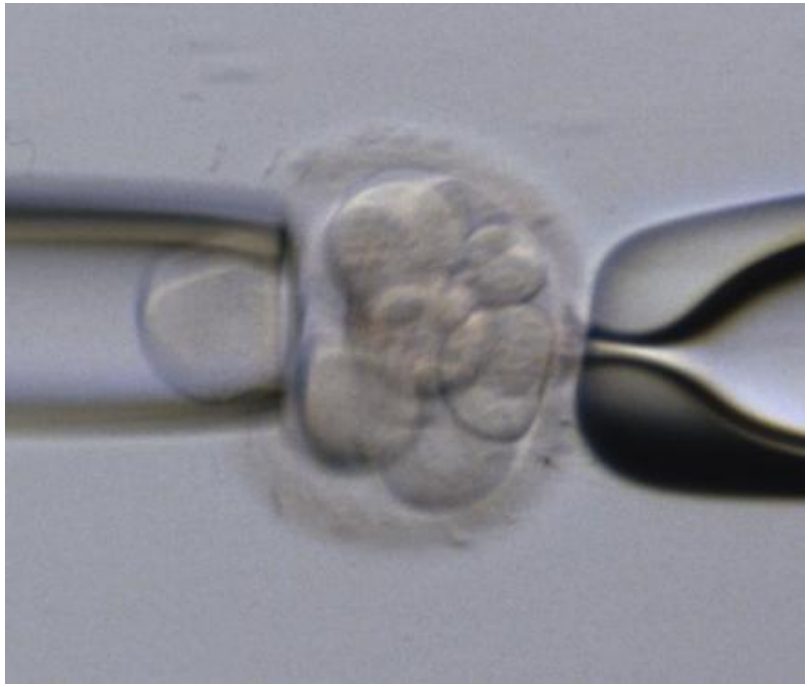
- valitaan paras alkio siirtoon
- muut pakastetaan
- miten alkion laatu arvioidaan?
  - hedelmöitysvaihe (pronukleukset)
  - alkion jakautumisnopeus
  - alkion solujen koko / symmetria / tumien määrä
  - fragmentaation aste

Alkion siirto; 40% IR parhaimmillaan



ICSI / PGD -hoito





Pakastetun alkion siirto

- hyvä IVF-ohjelma vaatii toimivan pakastusmenetelmän
  - ylimääräisten alkioiden pakastus
  - monisikiöraskauksien välttäminen
  - OHSS välttäminen
  - stimulaaatiokierrossa huono endometrium tms.

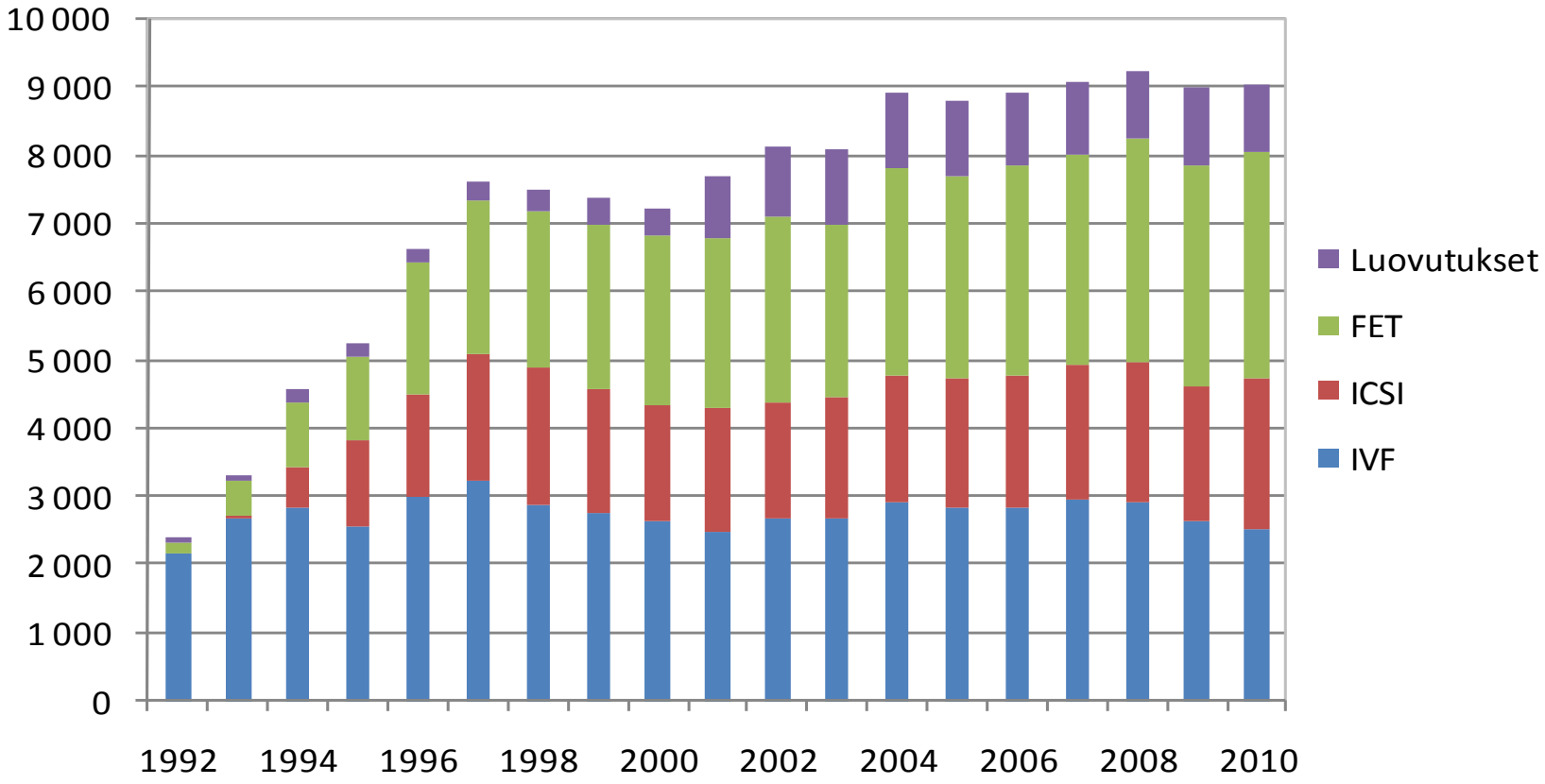
IVF hoidon riskit

- OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome
  - hoidossa 1 - 5 % riski, jopa hengenvaarallinen
  - tromboembolia riski
- toimenpiteen ongelmat (punktio)
- pitkäaikaiset terveysriskit?
  - ovario, endometrium, rinta ca...
- psyykkinen stressi

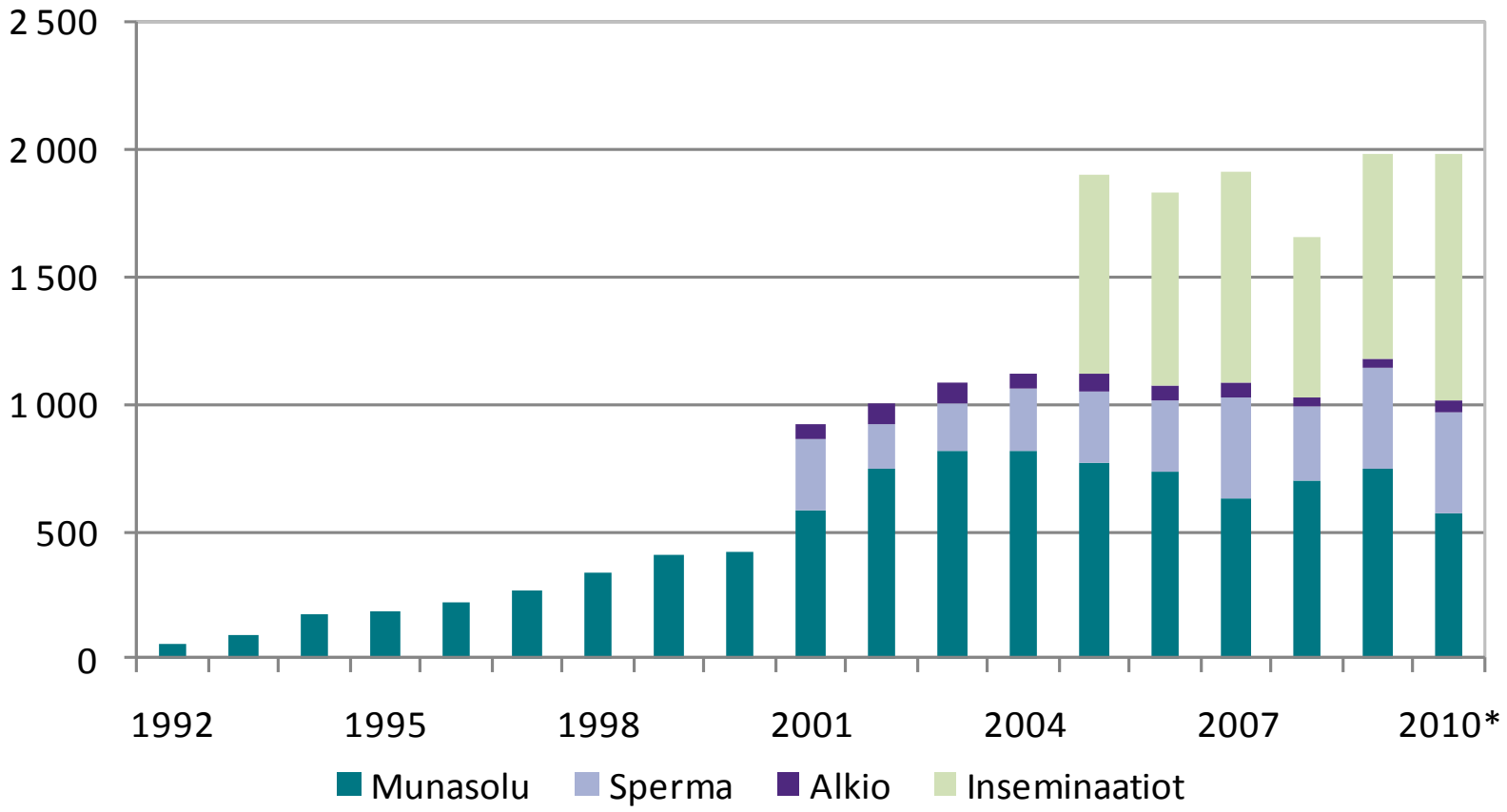
Lasten terveys

- lapset kasvavat, kehittyvät ja voivat hyvin
  - pienipainoisuus, ennenaikaisuus
- monisikiöraskaudet suurin riski
- IVF-lapsilla pieni, mutta suurentunut epämuodostumien riski, 3% vs. 4%
  - käytetyt lääkkeet?
  - lapsettomuus sinänsä!

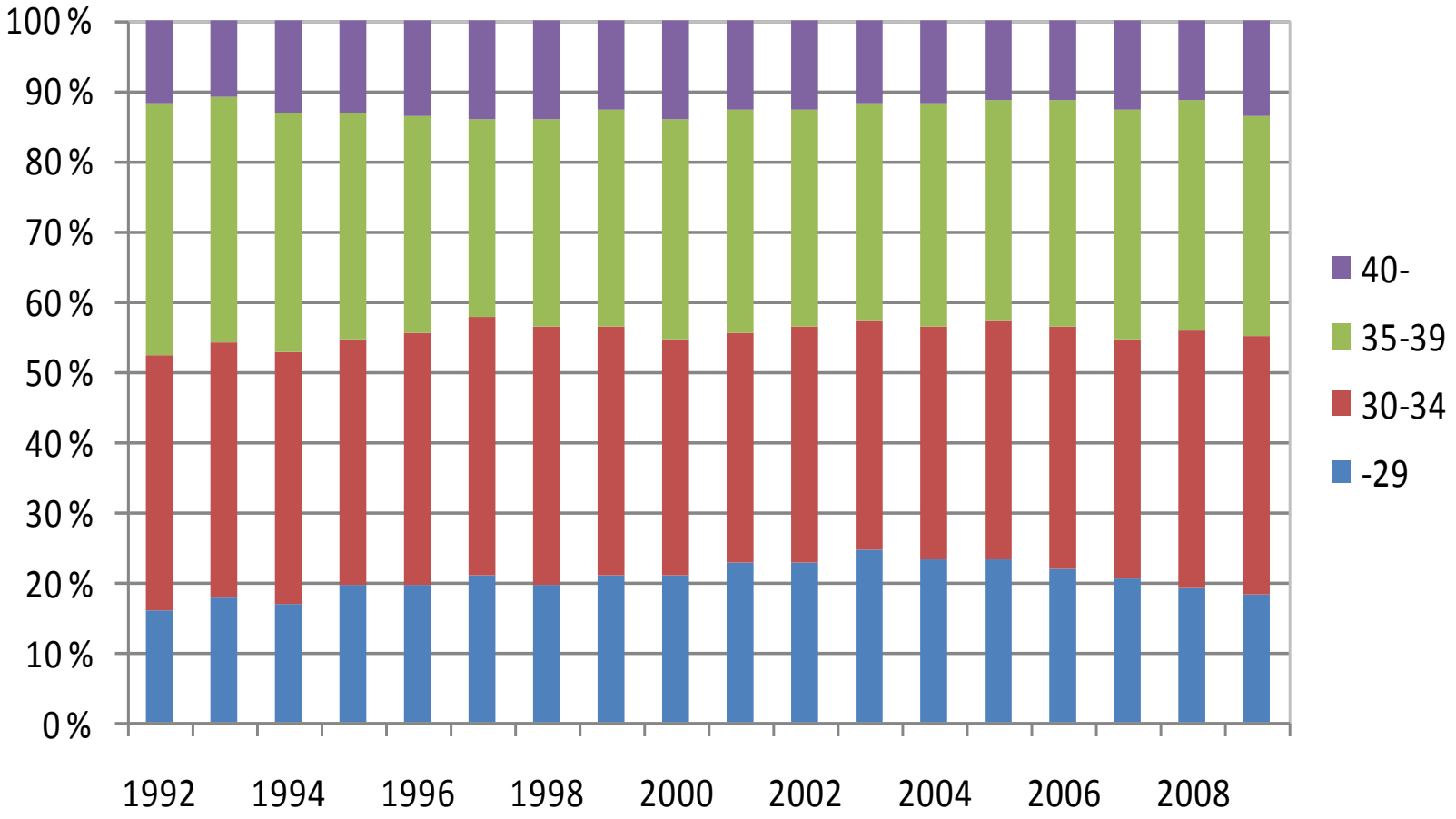
IVF-hoidot 1992–2010 (lähde: THL) (2010 ennakkotietoja)



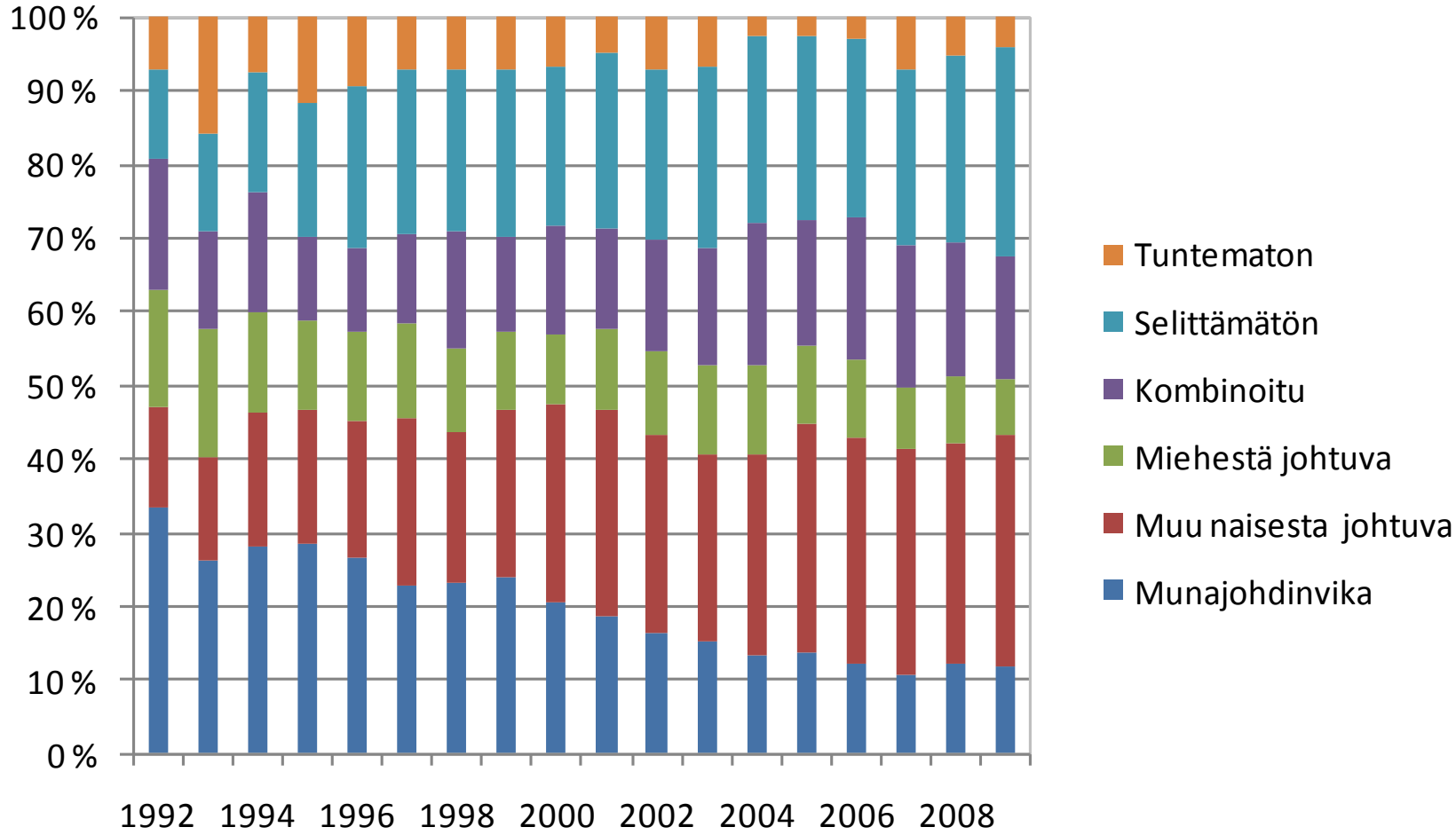
Luovutushoidot 1992–2010 (tiedot sperman- ja alkionluovutuksesta 2001 alkaen, inseminaatioista luovutetulla spermalla 2005 alkaen)



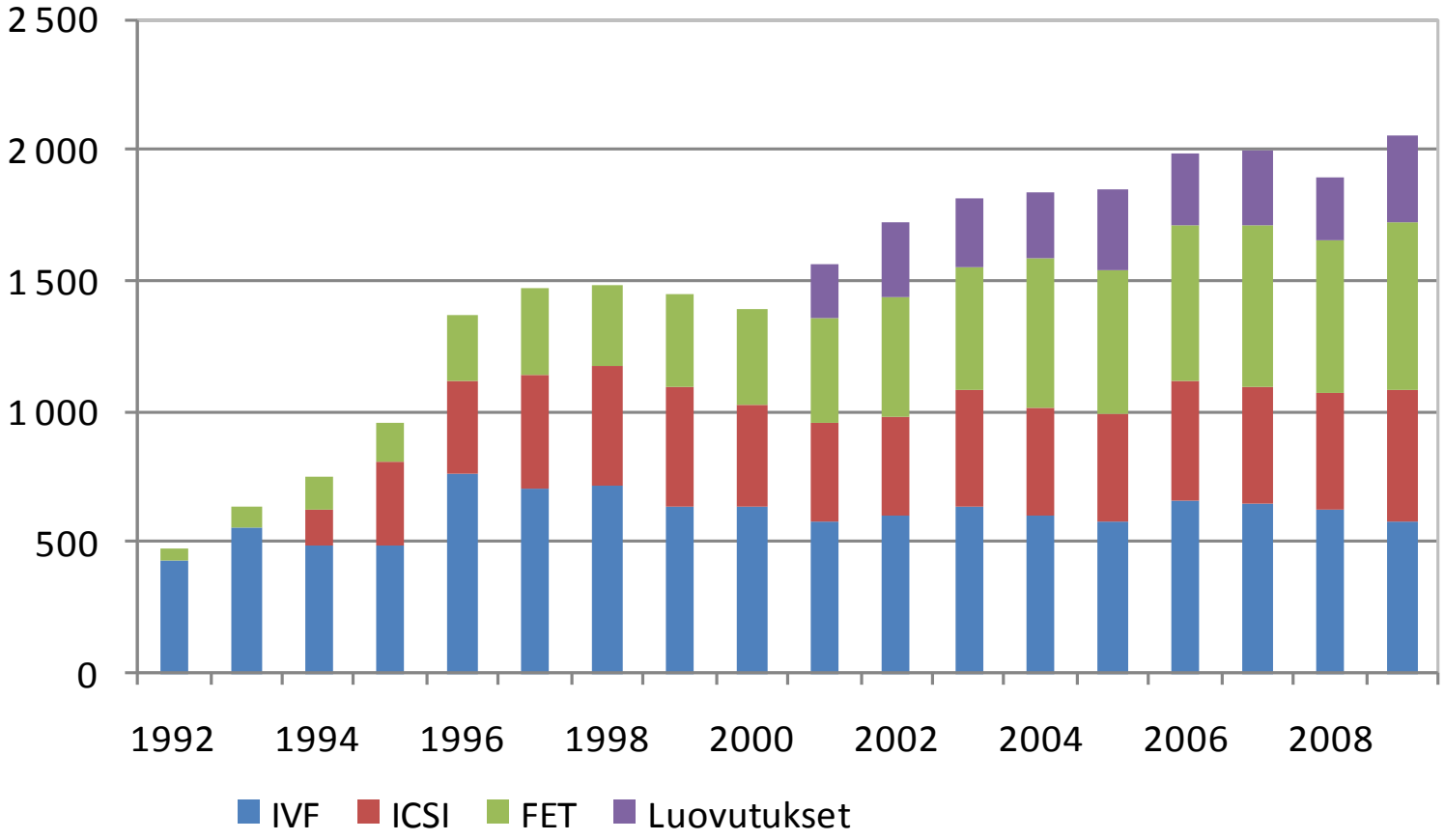
Naisen ikä IVF/ICSI-kierron alkaessa 1992–2009, %



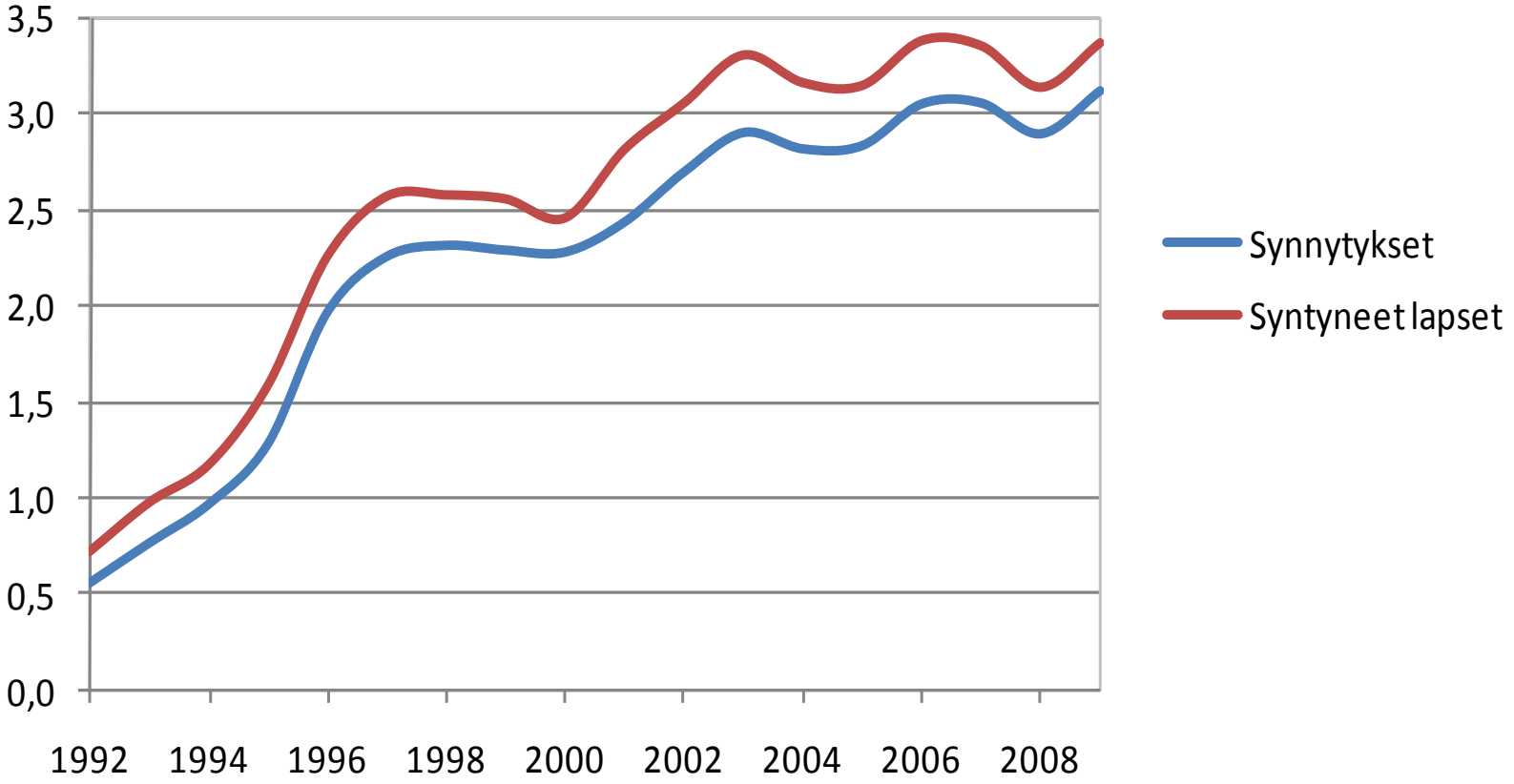
IVF-hoitojen hedelmättömyyden syy 1992–2009, %



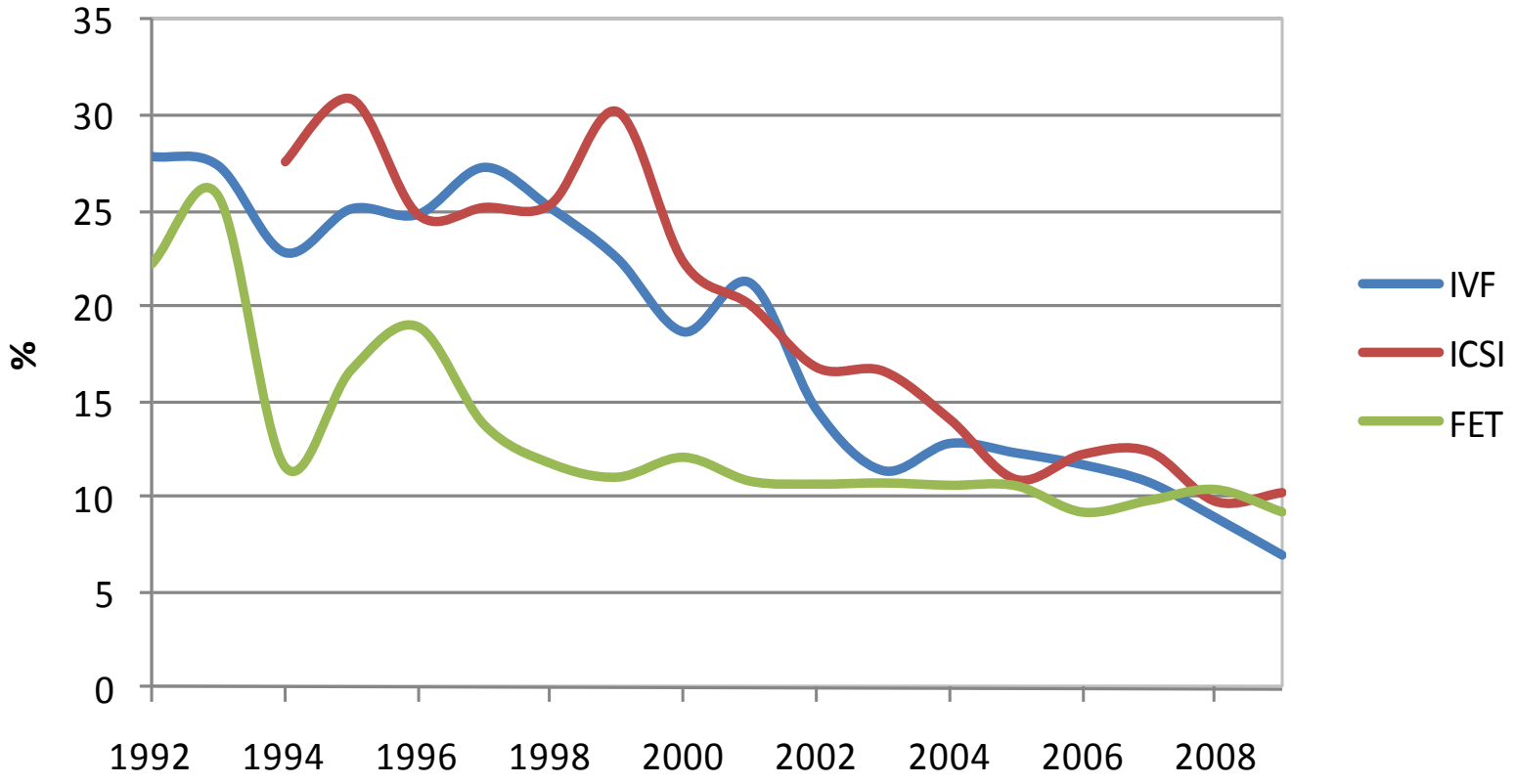
Syntyneitä lapsia 1992–2009
(hedelmöitysvuoden mukaan)



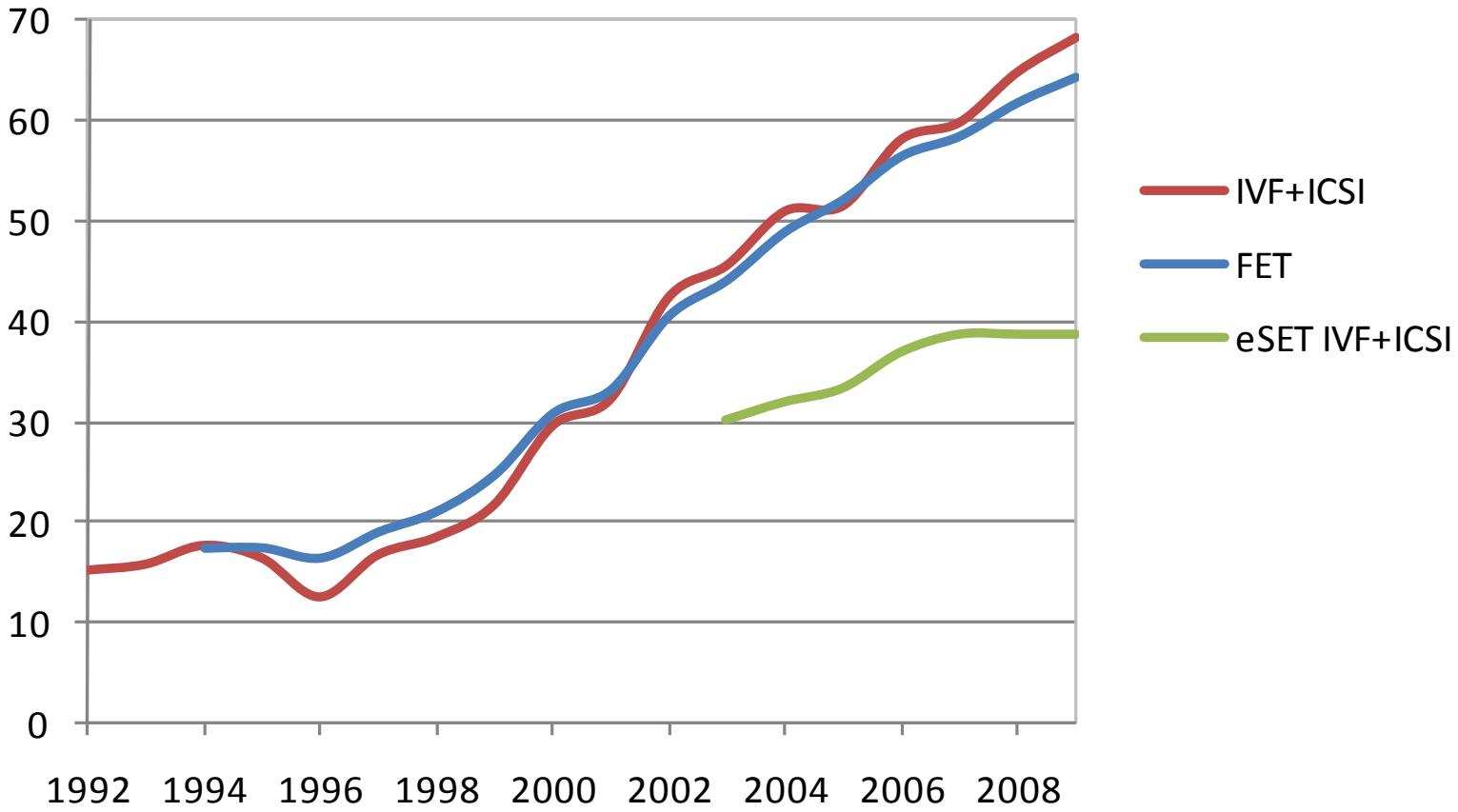
IVF-synnytysten ja lasten osuus 1992–2009, % (hedelmöitysvuoden mukaan)



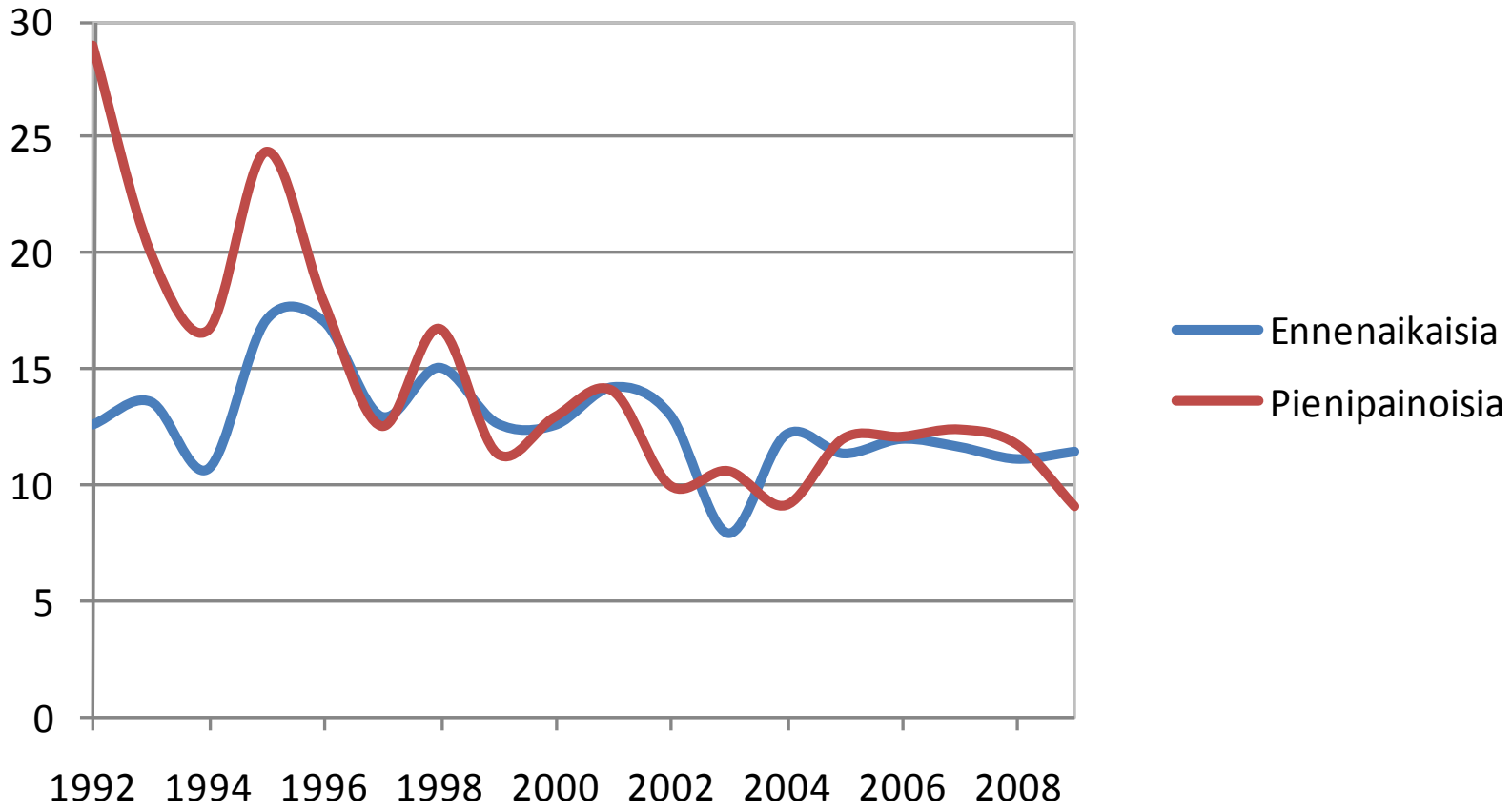
Monisikiöisten synnytysten osuus 1992–2009, %



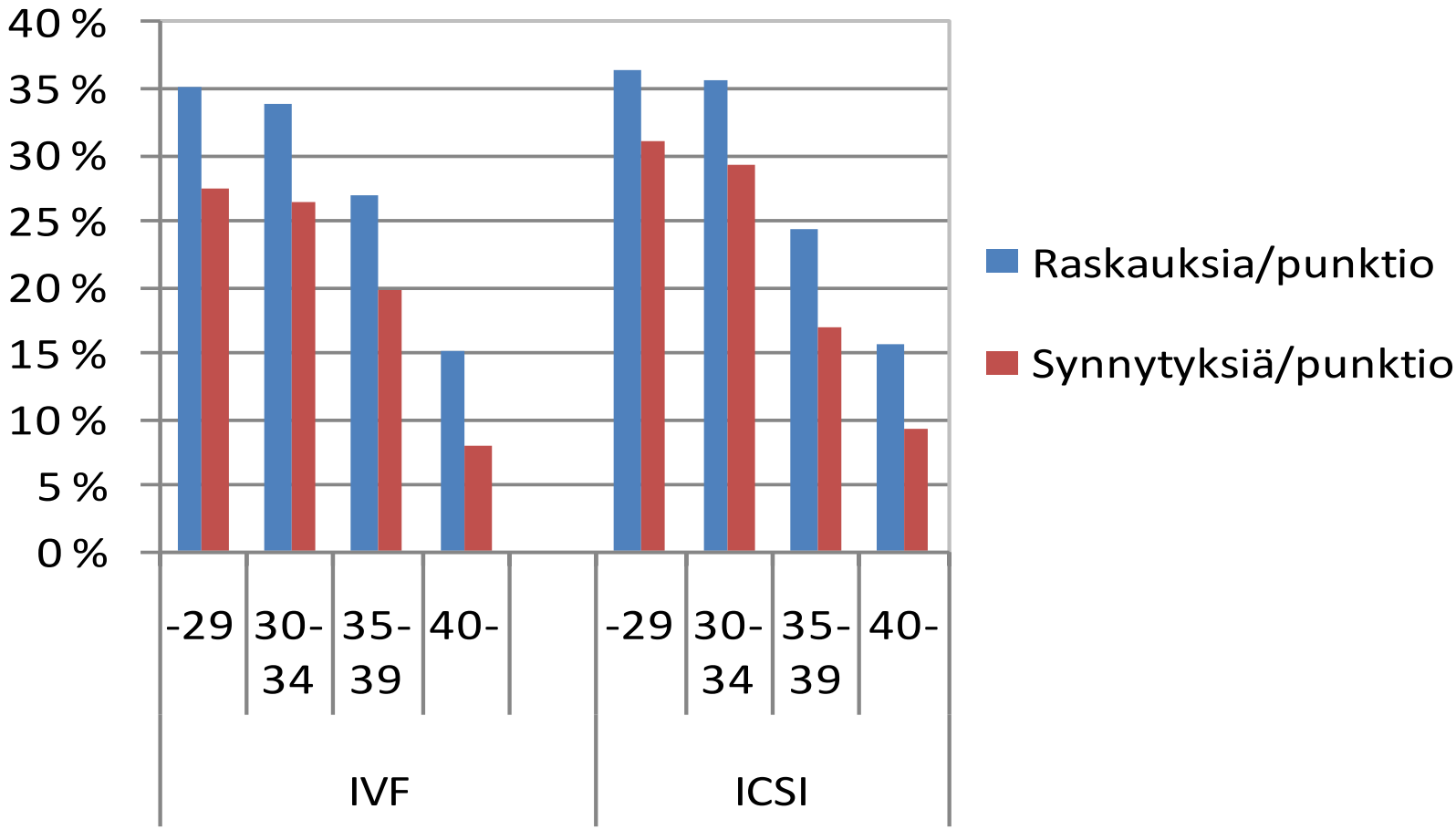
Yhden alkion siirrot 1992–2010, %



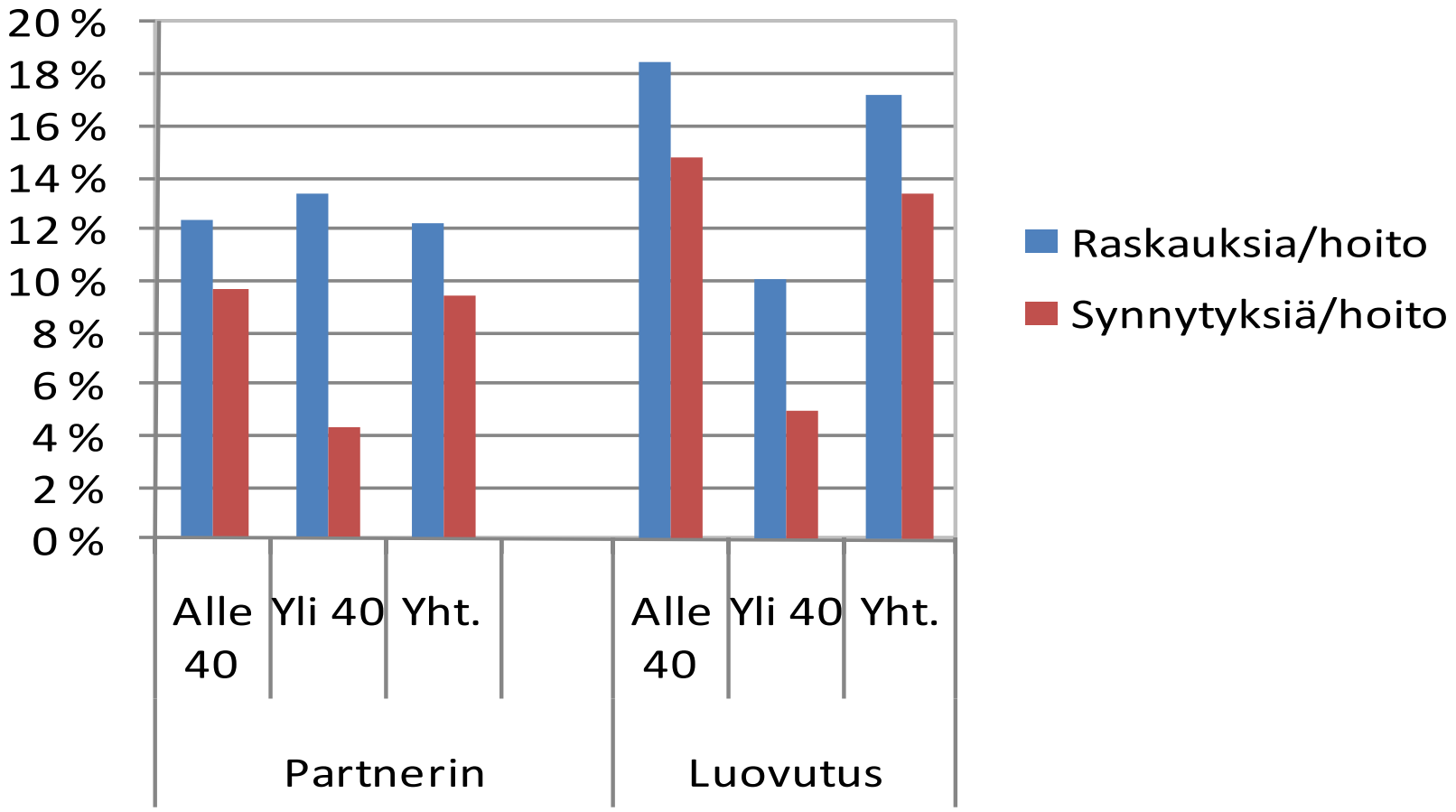
Ennenaikaisia (<37 rvk) ja pienipainoisia (< 2500 g) 1992–2009, %



Kliiniset raskaudet ja synnytykset IVF/ICSI-hoidoissa naisen iän mukaan 2009, %



Kliiniset raskaudet ja synnytykset inseminaatioissa äidin iän ja sperman mukaan 2009, %



Neonatal outcome after IVF in Sweden, data for 25 years, Källen et al, Hum Reprod. 2010 Apr;25(4):1026-34.

- 31 850 lasta, syntyneet 1982-2006
- vertailu terveysrekisterien perusteella, vertailuaineisto 2 603 601 synnytystä
- kaksosriski maksimissaan 1992 (30%), laski seuranta-aikana , minimi 5%
- tähän liittyen esim. ennenaikaisuuden, pienipainoisuuden, vastasyntyneen aivoverenvuodon, jne riskit pienenivät
- malformaatioiden osuus ei muuttunut

Congenital malformations,
Källen et al, Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 Mar;88(3):137-43.

- 15 570 lasta, syntyneet 2001-2007, vertailuna saman aikana syntyneet (689 157 lasta)
- rekisteritutkimus
- IVF-lapsilla malformaatioita 5.3%, verrokeilla 4.4%, vakavia 3.7% vs 3.0%
- OR 1.15 (95% CI 1.07 – 1.24)
  - hermostoputken sulkeutumishäiriöt
  - kardiovaskulaariset defektit

Pelkonen et al, HR 2010

- 2293 pakkaslasta (FET), vertailuna 4151 IVF/ICSI-lasta ja syntymärekisterin verrokit (31946 lasta)
- FET vs IVF/ICSI: vähemmän ennenaikaisuutta (OR 0.82, 0.71-0.97), pienipainoisuutta (OR 0.63; 0.49-0.83)
- malformaatiot? analyysi menossa!

Lasten pitkäaikaisterveys

- tutkimukset vaikeita tehdä
- kiinnostavaa myös, mikä IVF-lasten oma fertiliteetti
- jonkin verran tietoa kasvusta ja kehityksestä, lasten syövistä, kognitiosta, jne
- myös suomalaisia tutkimuksia menossa
- ei huolestuttavia signaaleita!

Raskausneuvonta



- hedelmöityshoito/lapsettomuustausta ei lisää riskiä siitä, että raskaus olisi poikkeava, paitsi:
  - monisikiöisyyden lisääntyminen (joka riippuu siirrettävien alkioiden määrästä)
  - vähäinen pienipainoisuuden ja ennenaikaisuuden lisääntyminen
  - vähäinen anomalioiden lisääntyminen
- lapsettomuuden (vanhempien) tausta vaikuttaa enemmän kuin hoitomenetelmä