

MIKSI VIELÄ KAHDEN ALKION SIIRTOJA KOEPUTKIHEDELMÖITYSHOIDOISSA?

Saara Koivulehto
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos, Naistentaudit ja synnytys
Tammikuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

KOIVULEHTO, SAARA E.: Miksi vielä kahden alkion siirtoja koeputkihedelmoityshoidoissa?

Opinnäytetutkielma, 47 sivua

Tutkielman ohjaaja: naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, LT Randell Kaisa

Tarkastaja: naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, dosentti Hippeläinen Maritta
Tammikuu 2014

Asiasanat: IVF, ICSI, yhden alkion siirto vs. kahden alkion siirto

TYÖN TAUSTA: Koeputkihedelmoityshoidoissa (IVF, in vitro fertilisaatio) suositellaan ensisijaisesti yhden alkion siirtoja. Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) on ollut vielä käytäntönä harkita kahden alkion siirtoa, elleivät hoidot tuota tulosta kahdella ensimmäisellä kerralla. Verrattuna kansallisiin tilastoihin KYS:ssa kahden alkion siirtojen osuus on viime vuosina ollut keskimääräistä korkeampi.

TAVOITE: Tutkimuksella haluttiin selvittää, missä tilanteissa kahden alkion siirtoon on päädytty KYS:ssa. Tavoitteena oli myös arvioida klinikan kehittämisen ja toukuussa 2010 käyttöönotettaman Vekara-tietojärjestelmän toimintaa ja luotettavuutta.

AINEISTO JA MENETELMÄT: Analyysiin oli tarkoituksena ottaa kaikki Vekaraan talletetut IVF-hoidot ajanjaksolla 05/2010–12/2011. Suunniteltuja hoitoja löytyi 393, joista 10,4 % (n=41) ei koskaan aloitettu ja 4,8 % (n=19) keskeytyi tuntemattomasta syystä, joten tutkimukseen jäi 352 hoitoa. Pakastesiirrot jätettiin analyysistä pois. Tiedot siirrettiin SPSS-ohjelmaan. Tilastollisessa käsittelyssä käytettiin pääasiassa Kruskal-Wallis testiä ja Mann-Whitneyn U-testiä.

TULOKSET: Hoidettujen naisten ikä vaihteli 19:stä 43 vuoteen, keski-ikä oli 32,2 (±4,9) vuotta. Lapsettomuuden tausta oli useimmiten selittämätön (33,6 %) tai endometriooosi (22,4 %). Yhden alkion tuoresiirtoja tehtiin suhteessa vähemmän kuin Suomessa keskimäärin 2011: 65,6 % / 74,8 %. Mikrohedelmöityksen (ICSI) käyttö oli myös yleisempää: 74,1 % / 47,4 %. Yhden alkion siirroista hieman yli puolessa tapauksista (61,6 %) siirtoalkio voitiin valita. IVF-hoidoissa yhden valikoidun alkion siirto johti useammin synnytykseen kuin kahden alkion siirto: 19,2 % / 14,2 %, mutta tulokset jäivät tällä aikavälillä alle valtakunnan tason (26 % / 23 %). ICSI-hoidoissa sen sijaan kahden alkion siirrolla päästiin merkittävästi parempaan tulokseen kuin valikoidulla yhden alkion siirrolla: 27,7 % / 16,9 % (Suomen tilastoissa 2011 vastavasti 21 % / 24 %). Kaksossynnytyksiä oli keskimääräistä enemmän: 13,7 % / 6 %. Kahden alkion siirto todennäköisyys näytti lisääntyvän naisen ikääntyessä sekä jos taustalla oli ovulaatio-ongelma, vaikea endometriooosi tai adenomyoosi ja lyhyt hoitokaava. Naisen paino, munarakkuloiden ja munasolujen määrä taas eivät näyttäneet merkittävästi selittävän siirrettävien alkioiden määrää.

POHDINTA: Uusi Vekara-tietojärjestelmä osoittautui vielä puutteelliseksi hoitotulosten analysoinnissa, osittain tosin kirjaamispuutteiden vuoksi. Tärkeintä alkioiden siirtomäärään vaikuttavaa tekijää eli hoitokertaa ei ollut lainkaan saatavilla. Hoitokertoja voi olla yhdestä viiteen. Hoitotulosten on aiemmin osoitettu laskevan hoitokertojen myötä. Niinpä selkeää vastausta, missä vaiheessa ja kenelle päädyttiin kahden alkion siirtoon, ei saatu. Tutkitulla ajanjaksolla jäätin selvästi laadituista laatu-kriteereistä. Miksi näin on, jää selvitettäväksi jatkossa. Onko kyse potilasvalinnasta,

naisen iästä, turhaan toistetuista hoidoista, alkioiden laadusta vai sattumasta pienen otoskoon vuoksi? Kahden alkion siirrolla tulokset näyttivät paranevan ICSI-hoidoissa, mutta eivät IVF-hoidoissa. Tässä työssä korostui tietojärjestelmän kehittämisen ja yhtenäisen kirjaamisen tarve hoidon laadun seuraamiseksi.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine

KOIVULEHTO SAARA: Why still double embryo transfers in vitro fertilization?

Thesis, 47 pages

Tutor: Gynaecologist, M.D. Randell Kaisa

Supervisor: Gynaecologist, docent Hippeläinen Maritta

January 2014

Keywords: IVF, ICSI, single embryo transfer vs. double embryo transfer

BACKGROUND: In Vitro Fertilization (IVF) treatments favor single embryo transfers (SET). In Kuopio University Hospital (KUH) double embryo transfer has been considered if the first two treatments do not result in pregnancy and live birth. Compared to national statistics the number of double embryo transfers (DET) has been higher than average in KUH.

OBJECTIVE: This research was completed to examine in which situations double DET was used in KUH. Another object was to evaluate the functionality and reliability of Vekara information system developed by the clinic itself and put in use 05/2010.

MATERIALS AND METHODS: The analysis was intended to include all the IVF treatments in Vekara between 05/2010–12/2011. There were 393 planned treatments, of which 10.4 % (n=41) were never started and 4.8 % (n=19) discontinued for unknown reason. Thus there were 352 treatments included in the analysis. Frozen embryo transfers were left out of the analysis. The data was transferred into SPSS program, in which Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U-test were used for statistical analyses.

RESULTS: The average age of the treated women varied between 19–43 years, mean being 32.2 ($\pm 4,9$) years. The reason for infertility was mainly unknown (33.6 %) or endometriosis (22.4 %). Fresh SET was completed relatively less than in average in Finland 2011: 65.6 % / 74.8 %. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) was more common than in average: 74.1 % / 47.4 %. In 61.6 % of the SET the transferred embryo could be chosen from two or more embryos. In IVF treatments elective SET resulted in live birth more often than DET: 19.2 % / 14.2 %, but the results were still left behind the national rate (26 % / 23 %) during this time period. In ICSI treatments DET results were in significantly better than elective SET results: 27.7 % / 16.9 % (In 2011 Finland's national statistics corresponding numbers 21 %/24 %). Twin births occurred more than average: 13.7 % / 6 %. The probability of DET seemed to increase with the age of the treated women and if the reason of infertility was ovulation problem, severe endometriosis or adenomyosis and if the short treatment pattern was used. Weight of the women and the number of oocytes and ovum did not seem to explain the number of transferred embryos significantly.

CONCLUSION: The new Vekara program turned out to still have some deficiencies in analyzing the treatment results, though partly because of lacking data recording. The most important factor, the number of treatments, was not available in Vekara at all. For one pair there can be one to five treatments and the results have earlier been proved to decrease along treatment cycles. Thus a clear answer for in which situations DET was used remained unsolved. In the analyzed time period the results were left behind the set quality criteria. Why so, could be investigated further on. Is it pos-

sibly because of the chosen patient material, the age of the treated women, repeated treatments in vain, the quality of the embryos or perhaps by chance because of the small sample size? With DET the results seemed to increase in ICSI treatments, but not in IVF treatments. The need for developing the Vekara program and homologous recording of data was strongly highlighted in this research in order to monitor the treatment quality.

Sisältö

1 JOHDANTO	7
2 TEOREETTINEN TAUSTA	8
2.1 YLEISTÄ IVF-/ICSI-HOIDOISTA	8
2.2 HOITOJEN KULKU	9
2.3 MONISIKIÖRASKAUDET	10
2.4 KUINKA MONTA ALKIOTA SIIRRETÄÄN?	11
2.5 ONKO IÄLLÄ VÄLIÄ?	15
2.6 PAINAAKO YLIPAINO?	16
2.7 MUITA SIIRRETTÄVIEN ALKIOIDEN LUKUMÄÄRÄÄN VAIKUTTAVIA TEKIJÖITÄ	17
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	20
4 TULOKSET	22
4.1 HOITOJEN TULOKSET	22
4.2 NAISEN IKÄ KAHDEN ALKION SIIRRON TAUSTATEKIJÄNÄ	27
4.3 IVF/ICSI-HOIDOT JA NAISEN PAINO	28
4.4 HOITOKAAVA	29
4.5 LAPSETTOMUUDEN SYYT	29
4.6 SOLUMÄÄRÄT	33
5 POHDINTA	36
KIRJALLISUUS	43

1 JOHDANTO

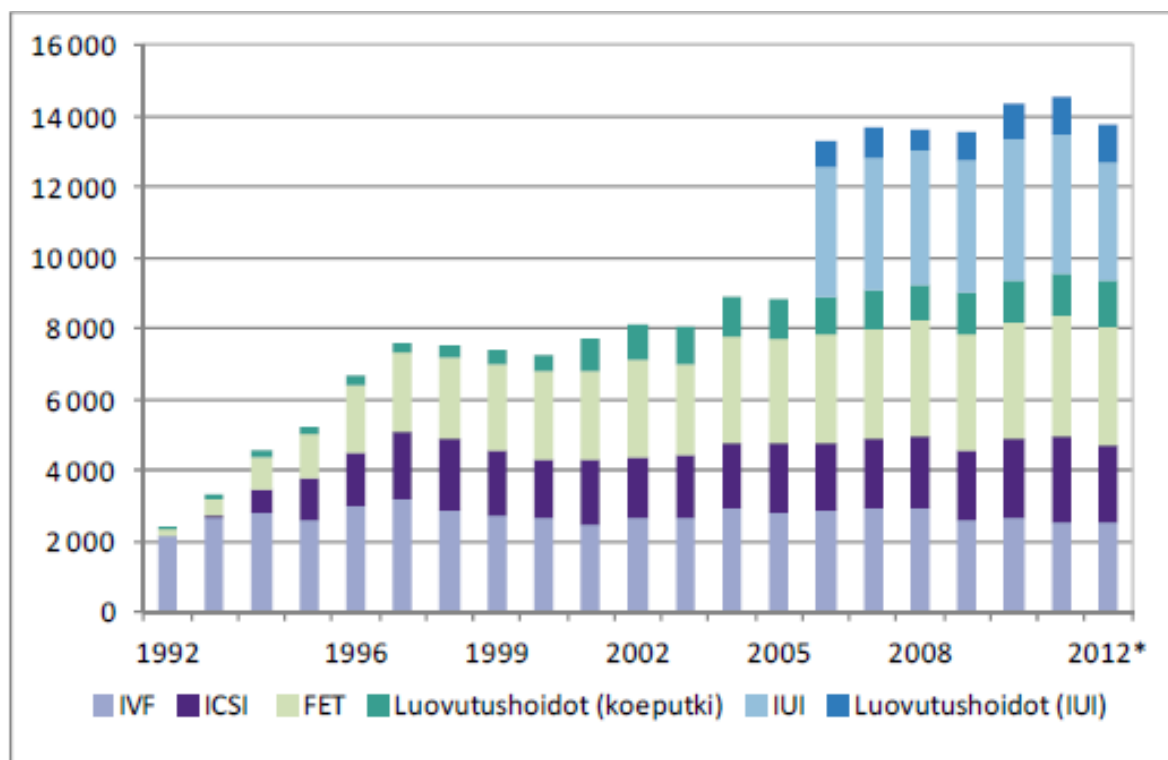
Hedelmöityshoidot ovat viime vuosikymmenien aikana mullistaneet lapsettomuuden hoidon. Tutkimustulosten perusteella ja erityisesti pakastusmenetelmien kehittymisen myötä koeputki (IVF, in vitro fertilisation)- ja mikrohedelmöityshoidoissa (ICSI, intracytoplasmic sperm injection) on päästy vähentämään siirrettävien alkuiden määrää ja näin sekä äidille että sikiöille monisikiöraskauksista aiheutuvia terveysriskejä. Suomessa kolmea alkia siirretään enää erittäin harvoin ja yhden alkion siirrot aloitettiin täällä ensimmäisenä maailmassa. Kuitenkin kahden alkion siirrot pitävät vielä pintansa. Miksi näin, kun suunnitellut yhden alkion siirrot on todettu paitsi turvallisiksi, myös tehokkaiksi?

Tässä lääketieteen lisensiaatin koulutusohjelman syventävien opintojen kirjallisessa työssä etsitään vastauksia edellä mainittuun kysymykseen käyttäen aineistona Kuopion yliopistollisen sairaalan lapsettomuushoitotilastoja ajanjaksolta 05/2010–12/2011.

2 TEOREETTINEN TAUSTA

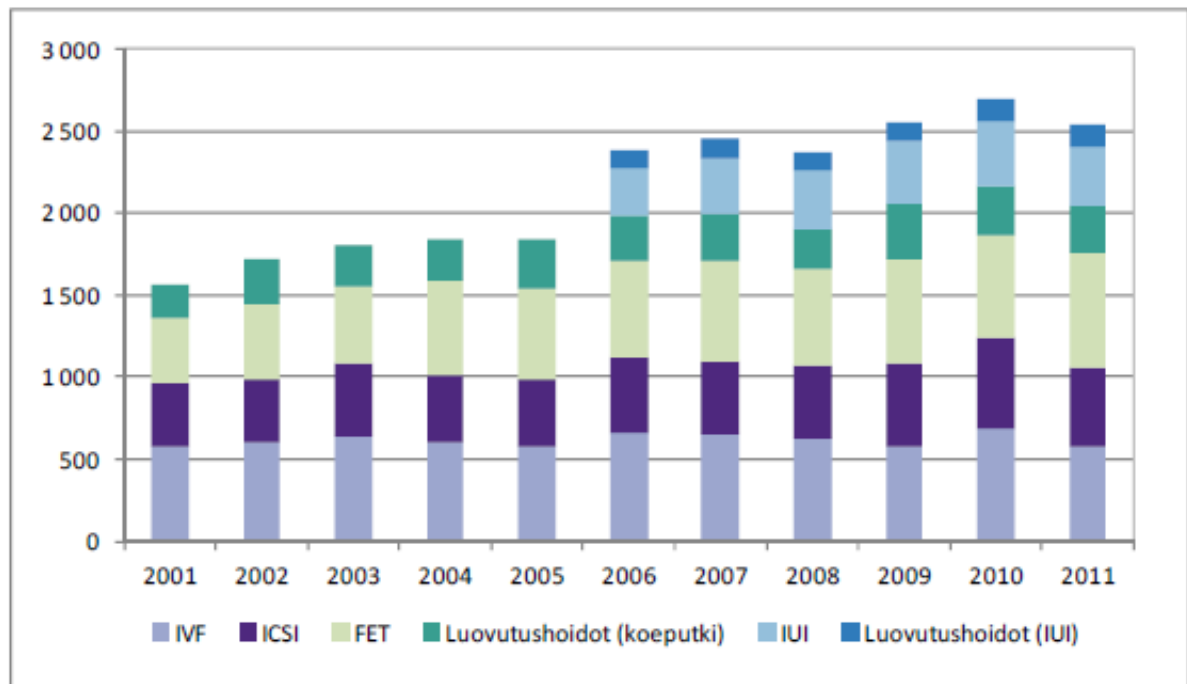
2.1 Yleistä IVF-/ICSI-hoidoista

Suomessa aloitetaan vuosittain lähes 14 500 hedelmöityshoitoa ja noin 4,2 % (noin 2500 lasta) kaikista Suomessa syntyneistä lapsista saa alkunsa hedelmöityshoitojen seurauksena. Vuonna 2011 hoidoista 64 % oli koeputki- ja mikrohedelmöityshoitoja (IVF eli in vitro fertilisation ja ICSI eli intracytoplasmic sperm injection) sekä niihin liittyviä pakastettujen alkoiden siirtoja (FET eli frozen embryo transfer) (Kuva 1.). Loput 34 % olivat inseminaatiohoitoja (IUI eli intauterinal insemination). Omilla sukusoluilla koeputkihedelmöityshoitoja tekee Suomessa 18 klinikkaa ja hoidoista n. 40 % tehdään julkisella puolella. Vuoden 2012 ennakkotietojen mukaan omilla sukusoluilla tehtyjen hoitojen määrä kääntyi ennätysvuoden 2011 jälkeen laskuun, kun taas luovutetuilla sukusoluilla tehtyjen hoitojen määrä nousee. (Gissler & Heino 2013)



* Ennakkotieto

KUVA 1. Aloitetuttujen hedelmöityshoitojen määrä 1992–2012 (Gissler & Heino 2013). Ennen vuotta 2001 ei kerätty tietoja luovutetuilla siittiöillä tai alkioilla tehdyistä hoidoista. Inseminaatioista (IUI) on kerätty tietoja vuodesta 2006 alkaen.



Inseminaatioista (IUI) on kerätty tietoja vuodesta 2006 alkaen.

KUVA 2. Hedelmöityshoidoista syntyneet lapset 2001 – 2011 (Gissler & Heino 2013).

Omilla sulusoluilla aloitetuista koeputkihedelmöityshoidoista 21,9 % johti vuonna 2011 elävän lapsen synnytykseen. IVF-siirroista synnytykseen päädyttiin 24,9 %:lla, ICSI-siirroista 23,0 %:lla ja FET-siirroista 19,3 %:lla. Kahdella jälkimmäisellä tulokset ovat viime vuosien aikana parantuneet selvästi, kun taas IVF-hoitojen tulokset ovat pysyneet tasaisina. (Kuva 2.)

2.2 Hoitojen kulku

Koeputkihedelmöitystä voidaan käyttää hoitona lähes kaikissa lapsettomuusongelmissa, olipa lapsettomuuden syy sitten naisessa tai miehessä. Hoidossa pyritään kypsyttämään useita munasoluja kerralla käyttämällä hormonaalista lääkitystä. Hormonihoito voidaan toteuttaa joko ns. pitkän tai lyhyen kaavan mukaan. Pitkässä kaavassa aloitetaan GnRH-agonisti (gonadotropiinin vapauttajahormonin myötävaikuttaja), jolla saadaan aikaan kohdun ja munasarjojen lepotila. Sitten kypsytetään munarakkulat joko puhtaalla FSH (follicle stimulating hormone) -hoidolla tai vaihdevuosi-ikäisen naisen virtsasta eristetyllä ja puhdistetulla hormonilla, joka sisältää myös lu-

teinisoivaa hormonia (LH, luteinizing hormone). Munasolujen kasvua hoidon aikana seurataan ultraäänellä ja solut kerätään 34–40 tuntia ovulaatiota indusoivan hCG (human chorionic gonadotrophin, istukkahormoni) -injektion jälkeen. Hedelmöitys tapahtuu samana päivänä. Alkionsiirto tehdään tavallisimmin tästä 2–3 päivän kuluttua. Lyhyessä kaavassa aloitetaan munasarjojen stimulaatio omasta kierrosta ja hoitoon liitetään GnRH-antagonisti estämään spontaania LH-eritystä. Hoito jatkuu kuten pitkässä kaavassa hCG-injektiolla ja munasolujen keräyksellä.

Munasolut punktoidaan munarakkuloista emättimen kautta ultraääniohjatusti. Rakkuloista saadut solut siirretään viljelymaljalle ja hedelmöitetään maljalle lisätyillä siittiöillä. Mikäli siittiöitä ei ole tarpeeksi tai hedelmöittymistä ei muutoin tapahdu, voidaan valita yksi siittiö ruiskutettavaksi suoraan munasoluun (ICSI). Näin pystytään hyödyntämään myös huonosti liikkuvia tai epämuotoisia siittiöitä.

Mikäli alkioita saadaan useampia, voidaan ylimääräiset syväjäädyttää mahdollisia seuraavia hoitokertoja varten. Näin pystytään vähentämään ovulaatioinduktioiden ja munarakkulapunktioiden sekä niistä johtuvien komplikaatioiden määrää. Lisäksi alkioiden pakastusmahdollisuus edesauttaa tavoitetta siirtää yksi alkio kerrallaan kohtuun.

Hedelmöittyneen alkion kasvua viljelymaljalla seurataan tarkasti ja samalla arvioidaan alkioiden laatua. Alkionsiirto voidaan tehdä nelisoluvaiheessa, johon jakautuminen etenee yleensä 40–48 tunnissa. Alkioita voidaan viljellä myös 8-soluvaiheeseen tai erityistilanteissa blastokystivaiheeseen. Alkio(t) siirretään kohtuun steriilisti ja tämän jälkeen käytetään keltarauhasen tukihoitoa raskaustestiin saakka tai vaihtelevasti alkuraskauden ajan. (Ylikorkala & Tapanainen 2011)

2.3 Monisikiöraskaudet

Koeputkihedelmöitys- ja mikrohedelmöityshoidoista sekä pakastealkiosirroista alkaneisiin raskauksiin liittyy komplikaatioita. Niistä tavallisin on monisikiöraskaus, joka saa yleisimmin alkunsa useamman kuin yhden alkion siirrosta. Monisikiöraskaus

paitsi nostaa lasten enneaikaisuuden ja pienipainaisuuden riskiä, myös suurentaa äitien sairastavuutta ja kuolleisuutta (ESHRE 2008). Näitä riskejä hedelmöityshoidoissa pystytään vähentämään vain rajoittamalla siirrettävien alkoiden määrää.

Terveysriskien lisäksi monisikiöraskauksista koituu enemmän kuluja kuin yksisikiöistä raskauksista. Suomessa vuonna 2004 julkaistussa tutkimuksessa kaksosten prenatalikulut olivat 2,4–2,5-kertaisia, neonataalikulut 3,7–7,8-kertaisia ja terveydenhuollon kokonaiskustannukset 2,7–3,2-kertaisia yhden sikiön raskauteen verrattuna. Spontaanien ja IVF-hoidoilla alkaneiden kaksosraskauksien kulut eivät eronneet merkittävästi. (Koivurova ym. 2004) Tutkimusta jatkettiin myös neonataaliajan jälkeisiin kuluihin, ja tuloksissa IVF-lapsien kulut olivat huomattavasti suuremmat kuin spontaanisti alkunsa saaneiden lasten kulut kohonneen monisikiöraskauksien incidenssin vuoksi (Koivurova ym. 2007).

Kaikista vuoden 2011 synnytyksistä monisikiöisten synnytysten määrä Suomessa oli 1,4 %. Kaikista koeputkihedelmöityksiä seuranneista synnytyksistä samana vuonna puolestaan 6,0 % oli monisikiöisiä. Näin ollen koeputkihedelmöityshoidot nostavat edelleen monisikiöisyyden riskiä nelinkertaiseksi, vaikka yhden alkion siirroista on saatu hyviä tutkimustuloksia jo 1990-luvun loppupuolelta alkaen (Vilksa ym. 1999) ja niiden määrät ovat olleet nousussa. Kansainvälisesti Suomi on kuitenkin ollut edelläkävijä monisikiöraskauksien vähentämisessä yhden alkion siirroilla, sillä aihe esiteltiin Suomessa ensimmäisenä maailmassa. Monisikiöisten synnytysten osuus onkin selvästi laskenut viimeisten vuosien ja vuosikymmenien aikana (27 % vuonna 1993 ja 9,6 % vuonna 2010). (Gissler & Heino 2013)

2.4 Kuinka monta alkioita siirretään?

Kymmenen viime vuoden aikana on tehty useita tutkimuksia, joissa on päädytty suosimaan yhden alkion siirtoja. Vaikka yhden alkion siirrolla on saatu edelleen kahden alkion siirtoa huonompia tuloksia tuoreessa IVF-syklissä, on samasta kierrosta saatujen pakastealkoiden siirrolla päästy yhtä hyvään kumulatiiviseen raskaustulokseen hyvin pienellä monisikiöraskauden riskillä. (Pandian ym. 2009, McLernon & Harrild

2010) Tämä luonnollisesti edellyttää tehokasta alkioden pakastusmahdollisuutta. Suunnitellun yhden alkion siirron ja pakastettujen alkioden siirron on osoitettu olevan myös kahden alkion siirtoa tehokkaampaa ja edullisempaa (Zdravka ym. 2009).

Siirrettävien alkioden määrään liittyy toiveita myös parien taholta. On tutkittu, että suuri osa pareista suosisi raskauden tuloksena kaksosia. Pääasiassa syitä tähän ovat toive sisaruksista, positiivinen asenne kaksosia kohtaan sekä toive minimoida IVF-hoitoihin liittyvä fyysinen ja psyykinen stressi. (Højgaard ym. 2007) Nuoremmilla naisilla yhden alkion siirtoon suhtautuminen on ollut positiivisempaa, mutta merkittäviä eroja ikäryhmien välillä ei ole tutkimuksissa saatu. Myöskään äitien sosiaalisella asemalla ei ole todettu olevan vaikutusta mielipiteisiin kaksosraskauksista. Sen sijaan hoitokertojen määrän on todettu vaikuttavan toiveeseen siirrettävien alkioden määrästä; vähemmän hoitoja läpikäyneet suhtautuvat yhden alkion siirtoon positiivisemmin kuin useita hoitoja läpikäyneet. Myöskin naiset, joilla on jo ennestään lapsia, suhtautuvat yhden alkion siirtoihin positiivisemmin. (Rai ym. 2011) Yleisesti yhden sikiön raskautta suositaan monisikiöraskauksiin liittyvien, äitiin ja lapsiin kohdistuvien riskien perusteella (Højgaard ym. 2007).

Potilaat suhtautuvat kaksosraskauksiin positiivisemmin ja yhden alkion siirtoon negatiivisemmin kuin klinikot. Tutkitusti yli puolet (59 %) IVF-hoitoja saavista naisista pitää kaksosraskautta IVF-hoidon parhaana tuloksena. Toisaalta naiset myös tunnistavat kaksosraskauksiin liittyviä riskejä. Samassa tutkimuksessa 100 % hoitavista lääkäreistä piti IVF-hoidon parhaana tuloksena yksisikiöistä raskautta. Suunniteltuun yhden alkion siirtoon ei suhtauduttu aivan yhtä positiivisesti, mihin vaikutti mm. potilaan ikä; noin 65 % lääkäreistä oli sitä mieltä, että nuorille tulisi siirtää elektiivisesti yksi alkio, mutta vain 18 % siirtäisi kaikille potilaille elektiivisesti yhden alkion. Useampia hoitosyklejä kaksosraskauden riskin sijaan suosi alle puolet lääkäreistä. (Rai ym. 2011) Toisin sanoen, vaikka lääkärit ovat yksisikiöisen raskauden kannalta, on raskauden saavuttamiseksi arvioitava tilanne kokonaisuutena. Tämä voi edellyttää valikoiduissa tapauksissa kahden alkion siirtoa.

IVF-hoidoista aiheutuvien kustannusten on ajateltu vaikuttavan potilaiden toiveeseen siirrettävien alkoiden määrästä. Tanskassa vuonna 2007 tehdyssä tutkimuksessa taloudelliset motiivit kaksosraskauksien taustalla eivät kuitenkaan tulleet huomattavasti esille. Vain pieni osa olisi valinnut yhden alkion siirron sekä rajattomasti maksuttomia hoitoja kahden alkion siirron ja kolmen maksuttoman hoidon sijaan. (Højgaard ym. 2007)

Euroopan lisääntymislääketiede- ja embryologiaseura ESHRE on julkilausumassaan kehottanut välttämään useamman kuin kahden alkion siirtoja. Elektiivisen yhden alkion siirron käytöstä tulee kuitenkin päättää mm. naisen iän, aiempien hoitojen sekä alkoiden laadun perusteella (ESHRE 2008). Suomessa ESHRE:n suositukselle on hyvä pohja, kun otetaan huomioon aktiivinen tutkimustyö aiheeseen liittyen.

Suomen virallisissa tilastoissa vuodelta 2011 IVF-siirroista 74,8 % oli yhden alkion siirtoja. ICSI-siirroissa vastaava prosentti oli 70,1 ja FET-siirroissa 70,3. Trendi siirroissa on ollut yhden alkion siirtojen suuntaan, ja se näyttäisi ennakkotietojen mukaan kasvavan edelleen vuonna 2012. Vuonna 2009 IVF-hoidoissa elektiivisellä yhden alkion siirrolla saatiin hieman paremmat tulokset kuin kahden alkion siirrolla (Taulukko 1). Tämä selittynee sillä, että suunnitelluissa yhden alkion siirroissa päästään valitsemaan useista alkioista paras siirrettäväksi. Tilanteissa, joissa alkoiden laatu ei ole paras mahdollinen tai alkioita ei riitä pakastettavaksi asti, voi tuloksen kannalta olla järkevämpää siirtää kaksi alkioita. Vuonna 2010 tulokset olivat samat yhden ja kahden alkion siirrolla. Mikrohedelmöityshoidoissa ja pakastealkiosiiirroissa kahden alkion siirroilla saatiin vielä hiukan parempia tuloksia. Vuoden 2011 tulokset viittaavat erojen tasoittumiseen ja jopa yhden alkion siirtojen paremmuuteen. (Taulukko 1) Kolmen alkion siirtoja tehtiin vuonna 2011 yhteensä 7. Näistä kaksi johti kliiniseen raskauteen ja vain yksi synnytykseen. (Gissler & Heino, 2011, 2012 ja 2013) (Taulukko 2)

**TAULUKKO 1. Kliiniset raskaudet ja synnytykset siirtoa kohti Suomessa vuosina 2009–2011.
(Gissler & Heino, 2011, 2012 ja 2013)**

		IVF		ICSI		FET	
		eSET	2ET	eSET	2ET	eSET	2ET
2009							
	kliiniset raskaudet/siirto	33%	31%				
	synnytykset/siirto	25%	22%				
2010							
	kl.raskaudet/siirto	36%	35%	30%	33%	25%	26%
	synnytykset/siirto	29%	29%	24%	26%	18%	18%
2011							
	kl. raskaudet/siirto	33%	30%	31%	29%	26%	26%
	synnytykset/siirto	26%	23%	24%	21%	19%	19%

eSET: elektiivinen kahden alkion siirto

2ET: kahden alkion siirto

TAULUKKO 2. Alkion siirtoja, kliinisiä raskauksia ja elävän lapsen syntymään johtaneita synnytyksiä siirrettyjen alkoiden määrän ja hoitotyypin mukaan Suomessa vuonna 2011 (Gissler & Heino, 2013)

Alkioiden lkm	Siirtoja	Kliinisiä raskauksia	Synnytyksiä (vähintään yksi elävänä syntynyt)	Kliinisiä raskauksia siirtoa kohti	Synnytyksiä siirtoa kohti
Koeputkihedelmöityshoidot (IVF)				%	%
1	1 630	538	416	33,0	25,5
2	548	163	125	29,7	22,8
3	2	1	1	50,0	50,0
Yhteensä	2 180	702	542	32,2	24,9
Mikrohedelmöityshoidot (ICSI)				%	%
1	1 374	426	331	31,0	24,1
2	586	167	121	28,5	20,6
3	1	0	0	0,0	0,0
Yhteensä	1 961	593	452	30,2	23,0
Pakastetut alkion siirrot (FET)				%	%
1	2 394	614	465	25,6	19,4
2	1 005	260	191	25,9	19,0
3	4	1	0	25,0	0,0
Yhteensä	3 403	875	656	25,7	19,3

2.5 Onko iällä väliä?

län karttuessa naisen hedelmällisyys vähitellen heikkenee ja lopulta sammuu menopaussiin. Tärkein hedelmällisyyden laskun syy on munarakkuloiden määrän vähentyminen, joka alkaa kiihtyä 35–40 vuoden iässä. Samalla follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) taso nousee. Alkuun noussut FSH-tuotanto stimuloi munasarjoja, mikä pitää estrogeenituotannon ennallaan tai jopa normaalia korkeammalla. Lopulta estradiolin tuotanto kuitenkin vähenee niin, ettei kohdun limakalvo enää kasva, ja kuukautiset päättyvät.

Vuonna 2010 tehdyssä meta-analysissä tarkasteltiin yhden ja kahden alkion siirtoja <33- ja ≥33-vuotiaiden naisten välillä. Eroa elävänä syntyneiden tai monisikiöraskauksista elävänä syntyneiden määrissä ei ikäryhmien välillä ollut (McLernon & Harrild, 2010). Oulussa puolestaan tutkittiin jo vuonna 2006 elektiivistä yhden alkion siirtoa 36–39-vuotiailla naisilla ja todettiin, ettei yhden ja kahden alkion siirtojen tuloksissa ole merkittävää eroa ja näin ollen elektiivistä yhden alkion siirtoa voidaan soveltaa myös 36–39-vuotiaisiin naisiin, samalla vähentäen monisikiöraskauden riskiä (Veleva ym. 2006). Toisaalta kahden alkion siirroista seuraavien kaksosraskauksien toden-

näköisyyden on todettu pienenevän naisen ikäänntyessä, samoin kuin kahden alkion siirtoihin liittyvien terveydenhuollon lisäkustannusten. Koska kahden alkion siirron ja elektiivisen yhden alkion siirron välillä ei ole tällöin merkittäviä kustannuseroja ja kahden alkion siirrolla saatetaan saavuttaa marginaalisesti parempi tulos, olisi kahden alkion siirto ≥ 40 -vuotiaille perusteltavissa. (Scotland ym. 2011) Vuoden 2012 tammikuussa The Lancetissa julkaistussa artikkelissa todettiin synnytyksen todennäköisyyden olevan sekä nuoremmissa että vanhemmassa ikäryhmässä suurempi, mikäli siirretään kaksi tai jopa kolme alkiota yhden sijaan. 40-vuotiailla tai sitä vanhemmilla naisilla tulos kuitenkin korostui. Lisäksi monisikiöraskauden, ennenaikaisuuden ja pienen syntymäpainon riski oli ≥ 40 -vuotiailla naisilla pienempi kuin nuoremmilla naisilla. Artikkelissa kuitenkin päädyttiin ottamaan kantaa vain kolmen alkion siirtojen välttämiseen. Yhden ja kahden alkion siirroissa päätös tulisi tehdä ennustetekijöiden, kuten iän perusteella. (Lawlor & Nelson, 2012) ESHRE vastasi artikkeliin korostaen yhden alkion siirtojen merkitystä kaksosraskauksien välttämiseksi. Huomiota kiinnitettiin myös siihen, että yhden alkion siirroissa olennainen merkitys on alkioden valinnalla ja hyvillä pakastusmahdollisuuksilla. Edelleen ESHRE piddättäytyi 2008 antamissaan ohjeistuksissa siirtää vain yksi alkio kerrallaan. (ESHRE response to The Lancet report on the number of embryos to transfer, 2012)

Iän myötä myös perussairauksien, kuten verenpainetaudin tai diabeteksen, todennäköisyys kasvaa. Lisäksi taustalla on herkemmin aiempia raskauksia tai synnytyksiä. Perussairauden ja raskauden, saati kaksosraskauden, yhteiskomplikaatiot voivat puoltaa yhden alkion siirtoa. Samalla tavalla aiemmat hankalat raskaudet tai vaikea synnytyksen kulku voivat olla merkittävä tekijä päätettäessä siirrettävien alkioden määrästä.

2.6 Painaako ylipaino?

Iän lisäksi ylipainon on ajateltu vaikuttavan IVF-/ICSI-hoitojen tuloksiin ja näin ollen mahdollisesti myös siirrettävien alkioden määrään. Ylipainon vaikutusten on epäilty kohdistuvan kohdun limakalvoon tai munasolu-/alkiotasolle. Koreassa vuonna 2006 tehdyssä tutkimuksessa painolla ei ollut vaikutusta endometriumien paksuuteen, mut-

ta naisilla, joilla BMI oli $24\text{kg}/\text{m}^2$ tai yli (tutkittavat jaettu kahteen ryhmään: BMI $<24\text{kg}/\text{m}^2$ ja BMI $\geq 24\text{kg}/\text{m}^2$), raportoitiin vähemmän kliinisiä raskauksia ja suurempi gonadotropiinin tarve (Ku ym. 2006). Myös Yhdysvalloissa vuonna 2011 julkaistussa tutkimuksessa ylipainoon liittyi matalammat estradiolitasot sekä vähemmän hedelmöittyneitä munasoluja, raskauksia ja synnytyksiä normaalipainoisiin verrattuna. Kyseisessä tutkimuksessa ylipainoon liittyvien ongelmien todettiin esiintyvän sekä munasarjan että alkion kiinnittymisen tasolla. (Shah ym. 2011) Norjalaisessa yli- ja alipainon vaikutuksia IVF- ja ICSI-hoitoihin selvittäneessä tutkimuksessa vuonna 2004 todettiin myös, että $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ BMI-lukemiin liittyi matalampi syntyneisyys, suurentunut FSH-tarve, tehottomampi follikkelikehitys, pienempi määrä oosyyttejä ja suurempi insidenssi alkuraskauden keskenmenoihin normaalipainoisiin (BMI $18,5\text{--}24,9\text{kg}/\text{m}^2$) verrattuna. Alipainolla ei todettu olevan merkittävää vaikutusta syntyneisyyteen IVF-/ICSI-hoidoissa. (Fedorcsák ym. 2004) Farhi ym. totesivat tutkimuksessaan vuonna 2010, että valikoimalla siirtoihin hyvälaatuiset alkiot voidaan kumota ylipainon negatiiviset vaikutukset alkion kiinnittymiseen ja raskauden alkamiseen. Toisaalta on esitetty myös tutkimustuloksia, joissa BMI:llä ei ollut merkittävää vaikutusta IVF-hoitosten tuloksiin (Matalliotakis ym. 2008, Vilarino ym. 2010).

Olennaista ylipainoisia tai lihavia naisia hoidettaessa on kiinnittää huomiota myös painon ja kaksosraskauden yhteisriskeihin. Yhdysvalloissa vuonna 2013 julkaistuissa tutkimuksissa todettiin, että kaksosraskautta edeltävästi lihavilla raskausdiabeteksen, raskaudenaikaisen verenpaineen nousuun ja raskausmyrkytyksen riski on normaalipainoisia suurempi ja että lihavuus on kaksosraskauksissa erillinen raskausmyrkytyksen riskitekijä (Fox ym. 2013). Riskien vuoksi ja alkionvalinnan mahdollisuus huomioon ottaen yhden alkion siirto on edelleen perusteltua myös ylipainoisille tai lihaville.

2.7 Muita siirrettävien alkoiden lukumäärään vaikuttavia tekijöitä

Tärkein syy useamman kuin yhden alkion siirtoon on vahva usko siihen, että edes yksi siirretyistä alkioista todennäköisesti kiinnittyy kohtuun ja jatkaa kasvamistaan. Kahden alkion siirroilla pyritään siis parempiin tuloksiin, kun ennuste yhden alkion

siirrolla on heikentynyt syystä tai toisesta. Tutkimuksissa on pyritty selvittämään yhden alkion siirtojen tuloksia heikentäviä tekijöitä ja niiden myötä sitä, milloin kahden alkion siirto voisi olla perusteltua.

Siirrettävien alkioden lukumäärään vaikuttavat lopulta monet tekijät. Kunkin parisunnan ja hoidon kohdalla nämä arvioidaan joka kerta erikseen. Mikäli parilla on takana useita tuloksettomia hoitoja ja alkion siirtoja, on joissakin tapauksissa painetta siirtää kaksi alkioita, kuitenkin niin, että mahdolliset kaksosraskauden aiheuttamat riskit huomioidaan.

Endometriosisipotilaat kärsivät tavallista useammin lapsettomuudesta ja hoitotulokset ovat olleet ainakin vaikea-asteisissa tapauksissa huonompia kuin muista syistä johtuvassa lapsettomuudessa (ASRM Practise Committee 2006, Kuivasaari ym. 2005). Tällä on perusteltu kahden alkion siirtoja endometriosisotilaiden kohdalla. Yhden alkion siirtoa myös endometriosisotilailla puoltasi tutkimus, jossa raskauksia ja synnytyksiä todettiin yhtä paljon eriasteisilla endometriosisotilailla kuin potilailla, joilla lapsettomuuden syynä olivat munatorviperäiset tekijät. Kuitenkin potilaat, joilla oli todettu endometrioomia, tulivat merkittävästi huonommin raskaaksi. (Opøien ym. 2012)

Sperman laatu ja saatavuus voivat myös vaikuttaa päätökseen siirrettävien alkioden määrästä. Mikäli sperman laatu on heikkoa ja saatavuus huonoa, voidaan siittiöitä joutua biopsoimaan kiveksestä, lisäkiveksestä tai siemenjohtimesta niin sanotun TESA (testicular sperm aspiration) -menetelmän avulla. Uutta atsoospermian hoidossa on kivesten mikroskooppinen leikkaus MD-TESE, jossa siementiehyiden arviointiin käytetään myös mikroskooppia. Tällä menetelmällä on saatu siittiöitä talteen myös miehiltä, joilta TESA-menetelmällä ei saatu siittiöitä (Morin-Papunen & Koivunen 2012). Hoito on kuitenkin vielä uusi ja tullaan todennäköisesti keskittämään osaamisen varmistamiseksi. Tällaisten invasiivisten hoitojen välttämiseksi voidaan raskauden mahdollisuuksia yrittää parantaa kahden alkion siirroilla. Toisaalta, myös siittiöitä voidaan pakastaa, jolloin toimenpiteiden määrää pystytään vähentämään ja edelleen voidaan pidättäytyä yhden alkion siirroissa.

Uhkaava POF (premature ovarian failure) eli munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen voi olla myös yksi syy, jolla perustellaan kahden alkion siirtoa. Tilalla tarkoitetaan munasarjojen toiminnan häiriötä, jossa kuukautiset puuttuvat tai jäävät pois ennenaikaisesti (alle 40-vuotiaana). Etiologiana voi olla autoimmuunisairaus, X-kromosomin häiriöt, yhden geenin sairaudet, iatrogeniset syyt, toksiinit tai infektiot, mutta kaikissa tapauksissa etiologiaa ei saada selville. Ovariotoiminnan hiipuessa estrogeenin eritysvähenee ja ovulointi päättyy, minkä seurauksena POF-potilaat kärsivät hedelmättömyydestä. Tilaa voidaan ennakoita mittaamalla FSH:a tai anti-Müller-hormonia (AMH), jotka kuvaavat munasarjatoiminnan reserviä. Ainoita tehokkaiksi todettuja lapsettomuushoitoja POF-potilaille ovat IVF-hoidot luovutetuilla sükusoluilla. Kuitenkin, jos munasarjojen toiminta ei ole täysin hiipunut, voidaan stimulaatiohoidoilla saada munarakkuloita kasvamaan ja näin suorittaa IVF-hoito omilla sükusoluilla (Myntti & Tiitinen 2008). Raskaaksi tulemisen mahdollisuudet omilla sükusoluilla huononevat koko ajan, joten jos munarakkuloita saadaan, voi olla houkuttelevaa siirtää kaksi alkioita yhden sijaan. Tässä huomioidaan antraalisten follikkelien määrä, munasolujen määrä sekä AMH-taso.

Yhden alkion siirtoja puoltavat vaikeat perussairaudet, kohdun rakennepoikkeavuudet ja aiemmat vaikeat raskaudet tai synnytykset. Tuoreessa yhdysvaltalaisstudiossa todettiin äidin kroonisten sairauksien olevan yhteydessä aikaisempiin synnytyksiin ja sektioihin (Werder ym. 2013). Koska riski kyseisillä potilailla on jo lähtökohtaisesti suurentunut, ei sitä enää haluta lisätä siirtämällä kahta alkioita.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tässä työssä tarkasteltiin IVF/ICSI-hoitojen yhden ja kahden alkion siirtoja Kuopion yliopistollisessa sairaalassa ajanjaksolla 05/2010–12/2011. Painopisteenä työssä olivat kahden alkion siirtoon päätymiseen vaikuttavat tekijät. Kyseisenä ajanjaksona KYS:n lähtökohtana on ollut tarjota 3–4 hoitokertaa paria kohti. Ensimmäisessä ja toisessa hoidossa tarkoituksena on ollut siirtää ensisijaisesti yksi alkio ja kolmannesta hoidosta lähtien on voitu harkita kahden alkion siirtoa, ellei siihen ole terveydellistä tai muuta estettä. Tällainen este on voinut olla esimerkiksi parin toive vain yhden alkion siirrosta.

Edellä mainitulla ajanjaksolla käytössä on ollut uusi Vekara-tietojärjestelmä, josta tiedot hoidoista kerättiin. Tiedonkeruuvaiheessa haluttiin saada tieto myös hoitojen tuloksista, eli syntyneistä lapsista, joten aineisto rajattiin 12/2011 asti. Työ toimii samalla osana ohjelman laadunvalvontaa sekä kehitystyötä, sillä jatkossa on tarkoitus saada ohjelmasta ajettua luotettavasti tilastointiin ja tutkimustyöhön tarvittavia raportteja. Aineisto oli tarkoitus ajaa Vekarasta taulukkolaskentaan atk-välitteisesti, mutta tämä osoittautui luultua ongelmallisemmaksi. Tutkimusaikataulun puitteissa riittäviä atk-ajoja ei saatu, joten lopulta aineisto kerättiin manuaalisesti ja siirrettiin Vekarasta Excel-taulukkolaskentaan ja siitä SPSS-ohjelmaan.

Työssä käytiin läpiedellä mainitun ajanjakson kaikki aloitetut IVF/ICSI-hoitojaksot ja kerättiin niistä potilaiden perustiedot lapsettomuuteen liittyen (ikä, pituus, paino, BMI, lapsettomuuden kesto ja syy) sekä hoidon kulkuun liittyvät tiedot (pitkä vai lyhyt kaava, mitä lääkkeitä käytettiin, kerättyjen munarakkulojen ja munasolujen määrät, sperman laatu, hedelmöittyneet munasolut ja niiden jakautuminen, siirrettyjen alkioiden määrä, pakastetut alkiot, alkanut raskaus ja mahdollinen synnytys, monisikiöraskaudet tai hoidon keskeytymisen syy). Näiden tietojen nojalla verrattiin yhden ja kahden alkion siirtoja ja tarkasteltiin kahden alkion siirtoon johtaneita syitä SPSS-ohjelman avulla. Useita tekijöitä tarkasteltaessa merkitsevyyttä tutkittiin pääasiassa Kruskal-Wallis testillä ja erikseen mainituissa tapauksissa Mann-Whitneyn U-testillä.

Tiedossa olevia virhelähteitä työssä ovat osittain puutteelliset kirjaukset (lähinnä ulkopaikkakuntalaiset tai toiseen hoitavaan laitokseen siirtyneet potilaat) sekä päällekkäiset kirjaukset paitsi Vekaraan, myös Mirandaan, joka on KYS:n pääasiallinen potilastietojärjestelmä. Esimerkiksi kahden alkion siirtoon johtaneet pohdinnat saattoivat löytyä vain Mirandasta. Mirandasta tutkimusaineistoa ei kerätty. Tuloksissa merkittävä rooli on myös sillä, että Vekarassa jo hoidon suunnittelu tilastoituu aloiteuksi hoidoksi. Näin ollen useissa tapauksissa varsinaiseen IVF-/ICSI-hoitoon ei koskaan ryhdytty, mutta Vekaran kautta nämä tilastoituvat keskeytyneiksi hoidoiksi. Lisäksi tulosten vertailu KYS:n virallisiin tilastoihin oli tehtävä prosentuaalisesti, koska viralliset tilastot otetaan vuosittain, eivätkä numeeriset tulokset olisi näin ollen olleet aikajaksojen puolesta vertailukelpoisia keskenään. Pakastealkioiden sulatuksista ja tehdyistä FET-siirroista kyseisen aikajakson potilailta ei tietoja kerätty aikarajauksen takia. Tämän myötä kumulatiivisia tuloksia hoidoille ei voitu laskea.

4 TULOKSET

4.1 Hoitojen tulokset

05/2010–12/2011 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa tilastoitui aloitetuksi Vekaraan 393 IVF-/ICSI-potilaan hoitojaksoa. Käytännössä ainakin 41 hoitoa (10,4 %) kuitenkin keskeytyi ennen stimulaatiohoidon aloitusta. Lisäksi 20 hoidolla keskeytymiselle ei ollut kirjattu syytä tai kyseessä oli ”muu syy”, joten näistä ei saatu varmuutta, ovatko hoidot keskeytyneet jo ennen stimulaatiohoidon aloitusta vai varsinaisten hoitojen aikana (Taulukko 3). Kyseiset hoidot laskettiin keskeytyneiksi hoidon aikana ja työssä tehtyihin laskelmiin on jatkossa käytetty varsinaisten hoitojen määrää 352, ellei toisin mainita.

TAULUKKO 3. Hoitojen keskeytymisen syyt

Hoidon keskeytymisen syy	lukumäärä	% keskeytyneistä	% Vekaraan aloitetuista hoidoista
Ei hedelmöittynyttä munasolua	24	19,5	6,1
Keskeytynyt, ei selitystä/muu syy*	20	16,3	5,0
Hoitomuodon muutos*	16	13,0	4,1
Ei munasoluja punktiosta	13	10,6	3,3
Munasarjojen lepotilaa ei saavutettu*	12	9,8	3,1
Ei siirtokelpoista alkioita/epänormaali hedelmöittyminen	10	8,1	2,5
Ongelma munasolun jakautumisessa	7	5,7	1,8
Ei munarakkuloita	4	3,3	1,0
Siirto toiseen kudoslaitokseen*	4	3,3	1,0
Hankala ylistimulaatio	3	2,4	0,8
Hoito ei alkanut, raskaana*	2	1,6	0,5
Hoito ei alkanut*	1	0,8	0,3
Hoito ei alkanut, potilaan toive*	1	0,8	0,3
Ei halunnut jatkaa hoitoa*	1	0,8	0,3
Johtofolikkeli päässyt valikoitumaan*	1	0,8	0,3
Puutteellinen infektiöseula*	1	0,8	0,3
Uhkaava ylistimulaatio	1	0,8	0,3
Polyypimainen muutos*	1	0,8	0,3
Solut raakoja	1	0,8	0,3
Yhteensä	123	100	≈31,6

* Vekaraan tilastoitunut hoito keskeytynyt jo ennen varsinaisen IVF-/ICSI-hoidon aloitusta

Munasolujen keräyksiä eli ovaripunktioita (OPU) tehtiin 347 potilaalle, ja 332 potilaalla keräyksestä saatiin yksi munasolu tai enemmän. Näin ollen munasolun hedelmöitykseen hoidossa päästiin lähes kaikilla, 94,3 %:lla hoidettavista. Valtaosalla (70,8 %) käytettiin myös ICSI-menetelmää joko kaikkiin tai osaan hedelmöitettävistä munasoluista. Muutoin hedelmöitysmenetelmänä oli perinteinen IVF. Alkion siirtoja tehtiin 270kpl (76,7 % aloitetuista hoidoista), kun taas 82 potilaalla (23,3 % aloitetuista hoidoista) siirtoon asti ei hoidossa päästy. Kuvassa 3. on esitelty KYS:ssä käytettyjä laaturajoja, joita on muokattu kirjallisuuden perusteella. Laatuksiteerejä on asetettu

niin potilasvalinnalle kuin laboratoriotoiminnallekin. Vekarasta saadut tulokset verrattuna KYS:n virallisiin tuloksiin ovat taulukoissa 4 ja 5.

- $\geq 90\%$ keräyksistä pitäisi saada soluja
- $\geq 85\%$ pitäisi päästä siirtoon
- ≥ 80 soluista pitäisi olla kypsiä
- $\geq 80\%$ pitäisi hedelmöittyä
- $\geq 90\%$ yhden alkion siirtoja 1.-2.hoidossa (100%, jos TOP-luokan alkioita)
- kolmannessa hoidossa kahden alkion siirrot sallittuja (tietyt rajoitukset)
- raskaudet/ siirto $>30\%$
- lapsi/aloitus $>20\%$
- lapsi / munasolujen keräys $>25\%$
- lapsi /siirto $>30\%$
- kaksosia $< 10 \%$ kahden alkion siirroista

KUVA 3. KYS:n laaturajat kirjallisuuden perusteella (laatija M. Hippeläinen, 1993, päivitetty alkionsiirtomäärien kohdalla 2002)

TAULUKKO 4. IVF/ICSI-hoitojen tulokset: KYS:n viralliset tulokset vs. tutkimusaineisto

	KYS 2010-2011	KYS %	Tutkimusaineisto 05/2010-12/2011	Tutkimusaineisto %
Aloitettut hoidot	229+226=455		352	
Keräykset (OPU)	222+216=438	96,2	347	98,6
Siirrot	175+165=340		270	
- % aloituksista		74,7		76,7
- % OPU:ista		77,6		77,8
Siirtoon ei päästy aloituksista	455-340=115	25,3	352-270=82	23,3
Siirtoon ei päästy keräyksistä	438-340=98	22,4	347-270=77	22,2
Raskauksia	55+47=102		57	
- aloituksista		22,4		16,2
- OPU:ista		23,3		16,4
- siirroista		30,0		21,1
Synnytyksiä	36+37=73		51	
- aloituksista		16,0		14,5
- OPU:ista		16,6		14,7
- siirroista		21,4		19,0
Syntyneitä lapsia	42+40=82		58	
- aloituksista		18,0		16,5
- OPU:ista		18,7		16,7
- siirroista		24,1		21,5
Sulatuksia¹	189			
- syntyneitä lapsia	15+8=23	12,2% sulatuksista		
Syntyneitä lapsia yhteensä	82+23=105			

¹ Tutkimusaineistossa ei sulatuksien/FET-siirtojen tietoja

TAULUKKO 5. IVF- ja ICSI-hoitojen tulokset eriteltyinä: KYS:n viralliset tulokset vs. tutkimusaineisto

	KYS 2010-2011	Tutkimusaineisto 05/2010-12/2011
IVF		
- aloitettuja hoitoja	186	97 ¹
- synnytyksiä	16+13=29	10
	29/186=15,6% aloituksista	10/97=10,3% aloituksista ²
	29/176=16,4% OPU:ista	10/97=10,3% OPU:ista
	29/136=21,3% siirroista	10/70=14,3% siirroista
ICSI		
- aloitettuja hoitoja	269	235 ¹
- synnytyksiä	20+22=42	41
	42/269=15,6% aloituksista	41/235=17,4% aloituksista ²
	42/262=16,0% OPU:ista	41/235=17,4% OPU:ista
	42/204=20,6% siirroista	41/200=20,5% siirroista

¹ Tutkimusaineistossa hoito laskettu ICSI-hoidoksi, mikäli edes osa alkioista mikrohedelmöitetty. Tämä nostaa ICSI-hoitojen määrää ja pienentää IVF-hoitojen määrää.

² Aloitusten ja OPU:iden (ovariopunktiot) määrä sama, koska aloitukset laskettu tehdyistä OPU:ista

Hoitojen jälkeen ultraäänellä varmistettiin 56 raskautta. Yhdestä synnytykseen johdaneesta raskaudesta UÄ-tiedot puuttuivat, joten käytännössä raskauksia oli 57. Jatkossa analyyseissä käytetään käytetyn hakumenetelmän löytämien raskauksien lukumäärää 56 kpl. Näistä kahdeksan eli 14,3 % oli kaksisikiöisiä, ja ne kaikki saivat alkunsa kahden alkion siirrosta. Tietoja kaksosraskauksiin johtaneiden hoitojen hoitokerroista ei Vekarasta kuitenkaan saatu. Synnytyksiä Vekaraan merkittiin 51 kpl. Keskenmenoja tai raskauden keskeytyksiä ultraäänien jälkeen tapahtui 6. Lopulta hoidoista syntyi yhteensä 58 lasta, joista 14 kaksosia (13,7 % synnytyksistä).

Kaikista siirroista 40,4 % oli suunniteltuja yhden alkion siirtoja (eSET), 25,2 % yhden alkion siirtoja, joissa useampaa siirrettävää alkioita ei saatu (SET) ja 34,4 % kahden alkion siirtoja (2ET) (Taulukko 6.). Yhteensä yhden alkion siirtoja oli siis 65,6 % kaikista siirroista eli suurin osa. Tutkimuksen lähtökohtaa ja asetettuja laaturajoja (Kuva 3.) ajatellen olisi tärkeä tietää, tehtiinkö parien ensimmäisissä ja toisissa hoidoissa yli 90 % yhden alkion siirtoja, mutta tämä tieto Vekarasta jäi siis puuttumaan.

TAULUKKO 6. Siirrot ja niistä seuranneet synnytykset siirrettävien alkioiden lukumäärän mukaan

	Siirtojen lukumäärä	%-osuus aloitetuista hoidoista	%-osuus siirroista	Synnytyksiä	Synnytyksiä siirtoa kohti (%)	Lapsia (lkm)	Lapsia siirtoa kohti
eSET	109	31,0	40,4	19	17,4	19	17,4
SET	68	19,3	25,2	10	14,7	10	14,7
2ET	93	26,4	34,4	22	23,6	29	31,2
Siirtoon ei päästy	82	23,3					
Yhteensä	270	100,0		51	18,9	58	21,5

Suunnitelluissa yhden alkion siirroissa 17,4 %:ssa hoidoista tuloksena oli elävänä syntynyt lapsi, yhden alkion siirroissa 14,7 %:ssa ja kahden alkion siirroissa 23,7 %:ssa. IVF-hoidoissa synnytyksiä siirtoa kohti saatiin eniten eSET-menetelmällä, vaikka ultraäänellä todettuja raskauksia saatiin vielä eniten kahden alkion siirrolla. ICSI-hoidoissa synnytyksiä siirtoa kohti saatiin eniten kahden alkion siirroilla eSET- ja SET-menetelmien tullessa selvästi perässä. (Taulukko 7.)

TAULUKKO 7. Alkion siirtoja, kliinisiä raskauksia ja elävän lapsen syntymään johtaneita synnytyksiä siirrettyjen alkioden määrän ja hoitotyypin mukaan Kuopion yliopistollisessa sairaalassa 05/2010-12/2011

Alkioden lkm	Siirtoja	Kliinisiä raskauksia	Synnytyksiä (väh. yksi elävänä syntynyt)	Kliinisiä raskauksia siirtoa kohti (%)	Synnytyksiä siirtoa kohti (%)
Koeputkihedelmöityshoidot (IVF)					
eSET	26	5	5	19,2	19,2
SET	16	2	1	12,5	5,5
eSET+SET	42	7	6	16,7	14,3
ET2	28	6	4	21,4	14,2
IVF yhteensä (eSET+SET+ET2)	70	13	10	18,6	14,3
Mikrohedelmätyshoidot (ICSI)					
eSET	83	14	14	16,9	16,9
SET	52	9	9	17,3	17,3
eSET+SET	135	23	23	17,0	17,0
ET2	65	20	18	30,8	27,7
ICSI yhteensä (eSET+SET+ET2)	200	43	41	21,5	20,5
Kaikki yhteensä	270	56	51	20,7	18,9

4.2 Naisen ikä kahden alkion siirron taustatekijänä

Lapsettomuushoidoissa naisten iät vaihtelivat välillä 19–43 vuotta. Keskimäärin naispotilaat olivat 32,2(±4,9)-vuotiaita. Käsittelyä varten naiset jaettiin ikäryhmiin viiden vuoden välein. Suunniteltu yhden alkion siirto oli yleisintä 25–30-vuotiailla, kun taas kahden alkion siirtojen määrä kasvoi 35–40- ja yli 40-vuotiaiden ryhmissä. (Taulukko 8). Tilastollisesti merkittävät erot siirrettyjen alkioden määrän ja iän suhteissa saatiin 20–25- ja 35–40-vuotiaiden välillä ($p=0,025$), 20–25- ja >40-vuotiaiden välillä ($p=0,004$) sekä 30–35- ja >40-vuotiaiden välillä ($p=0,016$). Näin ollen vanhemmissa ikäryhmissä siirrettiin merkitsevästi useammin kaksi alkioita yhden sijaan.

TAULUKKO 8. Naisen iän vaikutus siirrettävien alkoiden määrään

		Ikä (v.)					Yhteensä	
		<20	20-25	25-30	30-35	35-40		>40
Siirrettävien alkoiden määrä	eSET Lkm	1	9	36	41	21	1	109
	% ikäryhmästä	100,0%	37,5%	47,4%	44,1%	31,8%	10,0%	40,4%
SET	Lkm	0	6	22	20	18	2	68
	% ikäryhmästä	,0%	25,0%	28,9%	21,5%	27,3%	20,0%	25,2%
ET2	Lkm	0	9	18	32	27	7	93
	% ikäryhmästä	,0%	37,5%	23,7%	34,4%	40,9%	70,0%	34,4%
Yhteensä	Lkm	1	24	76	93	66	10	270
	% ikäryhmästä	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.3 IVF/ICSI-hoidot ja naisen paino

Työssä selvitettiin myös mahdollista yhteyttä naisen painon ja siirrettävien alkoiden määrän välillä eli epäsuorasti painon vaikutusta hoitotulokseen. Tutkimustuloksissa painon vaikutuksesta hoitoihin on ollut ristiriitaa, mutta kaksosraskauden ja lihavuuden riskit vaikuttaisivat selviltä. (Fox ym. 2013) Keskimääräinen hoitoihin tulleen naisen paino oli 68,3(±15,6) kg ja painoindeksi (BMI) 24,9(±4,9) kg/m². BMI kuitenkin vaihteli alipainosta vaikeaan lihavuuteen (16,9–44,5 kg/m²). Muutamilta tiedot olivat puutteellisia. Vain vähän yli puolet (57 %) naisista oli normaalipainoisia. Prosentuaalisesti kahden alkion siirtoja tehtiin yhden alkion siirtoja enemmän alipainoisille ja ylipainoisille (taulukko 9). Muissa painoryhmissä suurin osa siirroista oli suunniteltuja yhden alkion siirtoja, paitsi vaikeasti lihavilla, joilla useimmiten saatiin vain yksi siirtokelpoinen alkio. Tilastollisesti merkittäviä eroja eri painoryhmien ja siirrettävien alkoiden määrän välille ei saatu (p=0,24).

TAULUKKO 9. BMI ja siirrettyjen alkioden lukumäärä

		BMI (kg/m ²)					Yhteensä
		<20, alipaino	20-25, normaali- lipaino	25-30, ylipaino	30-35, lihavuus	>40, vai- kea liha- vuus	
Siirrettyjen alkioden määrä	eSET Lkm	3	70	21	10	4	108
	%	21,4%	43,2%	34,4%	45,5%	40,0%	40,1%
	BMI:stä						
	SET Lkm	5	41	12	5	5	68
	%	35,7%	25,3%	19,7%	22,7%	50,0%	25,3%
	BMI:stä						
	ET2 Lkm	6	51	28	7	1	93
	%	42,9%	31,5%	45,9%	31,8%	10,0%	34,6%
	BMI:stä						
Yhteensä	Lkm	14	162	61	22	10	269

4.4 Hoitokaava

Lapsettomuuspotilaita hoidettiin lyhyellä tai pitkällä kaavalla. Yhden alkion siirroista 22 % tehtiin lyhyellä kaavalla ja 78 % pitkällä kaavalla kun taas kahden alkion siirroista 52,7 % lyhyellä ja 47,3 % pitkällä kaavalla. Tulosten välille saatiin merkittävä ero; pitkällä kaavalla tehtiin merkittävästi enemmän suunniteltuja yhden alkion siirtoja ($p=0,00$ Mann-Whitney U Test). Tämä johtuu siitä, että useimmiten ensimmäinen hoito KYS:ssä tehdään pitkällä kaavalla

4.5 Lapsettomuuden syyt

Vekara-tietojärjestelmään pyritään kirjaamaan hoidon alkaessa lapsettomuuden syy. Syytä voi olla useitakin, sekä naisella että miehellä. 33,6 %:lla hoidetuista naisista syy oli osin tai kokonaan selittämätön. Kaksi muuta yleisintä syytä olivat munatorviperäiset syyt sekä ovulaatio-ongelma/PCO. Ylipaino oli kirjattu lapsettomuuden syyksi vain 3,6 %:lla, ikätekijä 0,5 %:lla. (Taulukko 10.)

TAULUKKO 10. Lapsettomuuden syyt naisilla

Lapsettomuuden syy	Lukumäärä	%:lla hoidetuista ¹
Selittämätön	132	33,6
Munatorviperäinen syy	56	14,2
Ovulaatio-ongelma/PCO (WHO II)	66	16,8
Ovulaatio-ongelma (WHO I/II, III)	55	14,0
Endometrioosi, lievä	49	12,5
Endometrioosi, vaikea	39	9,9
Ylipaino	31	7,9
Kiertoheittelyt	9	2,3
Kohtuperäinen, myoma	7	1,8
Adenomyoosi	4	1,0
Poikkeava kohdun limakalvo	4	1,0
Ikätekijä	3	0,8
Poikkeava kohtu	2	0,5

¹ Kaikilla naisilla lapsettomuuden syytä ei merkittynä, osalla puolestaan useampia syitä samanaikaisesti

Verrattaessa lapsettomuuden syytä ja siirrettyjen alkioiden määrää ilmeni, että kahden alkion siirtoa käytettiin prosentuaalisesti enemmän, kun lapsettomuuden syynä naisella oli ovulaatio-ongelma (WHO I/II, III), vaikea endometrioosi, adenomyoosi, poikkeava kohdun limakalvo tai ikätekijä. Kolmen viimeisen kohdalla lukumäärät jäivät kuitenkin hyvin pieniksi. Lisäksi ovulaatio-ongelmissa jouduttiin yhtä usein useamman siirtokelpoisen alkion puutteessa suunnittelemattomaan yhden alkion siirtoon kuin kahden alkion siirtoon, joten yhteensä yhden alkion siirtoja tehtiin kuitenkin runsaasti yli puolessa tapauksista. (Taulukko 11)

TAULUKKO 11. Siirrettyjen alkioden määrä ja lapsettomuuden syy naisella

Lapsettomuuden syy naisella	Siirrettyjen alkioden määrä			Yhteensä
	eSET	SET	ET2	
Ovulaatio-ongelma (WHO I/II, III)	9 31,0%	10 34,5%	10 34,5%	29 100%
Ovulaatio-ongelma, PCO (WHO II)	19 46,63%	11 26,8%	11 26,8%	41 100%
Kiertoheittelyt	5 71,4%	1 14,3%	1 14,3%	7 100%
Munatorviperäinen syy	19 46,3%	8 19,5%	14 34,1%	41 100%
Endometriooosi, lievä	18 51,4%	7 20,0%	10 28,6%	35 100%
Endometriooosi, vaikea	5 19,2%	7 26,9%	14 53,8%	26 100%
Kohtuperäinen syy, myoma	5 71,4%		2 28,6%	7 100%
Adenomyoosi	1 33,63%		2 66,7%	3 100%
Poikkeava kohtu	1 100%			1 100%
Poikkeava kohdun limakalvo	1 33,3%		2 66,7%	3 100%
Ylipaino	6 42,9%	4 28,6%	4 28,6%	14 100%
Selittämätön	47 51,1%	18 19,6%	27 29,3%	92 100%
Ikätekijä			2 100%	2 100%

Miehillä lapsettomuuden syynä oli suurimmalla osalla harva siemenneste, siittiöiden huono liikkuvuus tai selittämätön syy (Taulukko 12). Usein harva siemenneste ja huono liikkuvuus esiintyivät samoilla potilailla; molemmat syyt yhtäaikaaisesti olivat lapsettomuuden taustalla 42:lla 393:sta miehestä, eli 10,7 %:lla.

TAULUKKO 12. Lapsettomuudet syyt miehillä

Lapsettomuuden syy (miehet)	Lukumäärä	%:lla hoide- tuista ¹
Selittämätön	123	31,3
Huono liikkuvuus	83	21,1
Harva siemenneste	56	14,2
Ilm. immunologinen syy	0	0
Azoospermia, obstruktiivinen	4	1,0
Kivesperäinen azoospermia	0	0
Hypogonadismi	4	1,0
Erillinen rakennepoikkeavuus	3	0,8
Y-deleetio	1	0,3
Kromosomipoikkeavuus	0	0
Varicoseele	1	0,3

¹ Kaikilla miehillä lapsettomuuden syytä ei merkittynä, osalla puolestaan useampia syitä samanaikaisesti

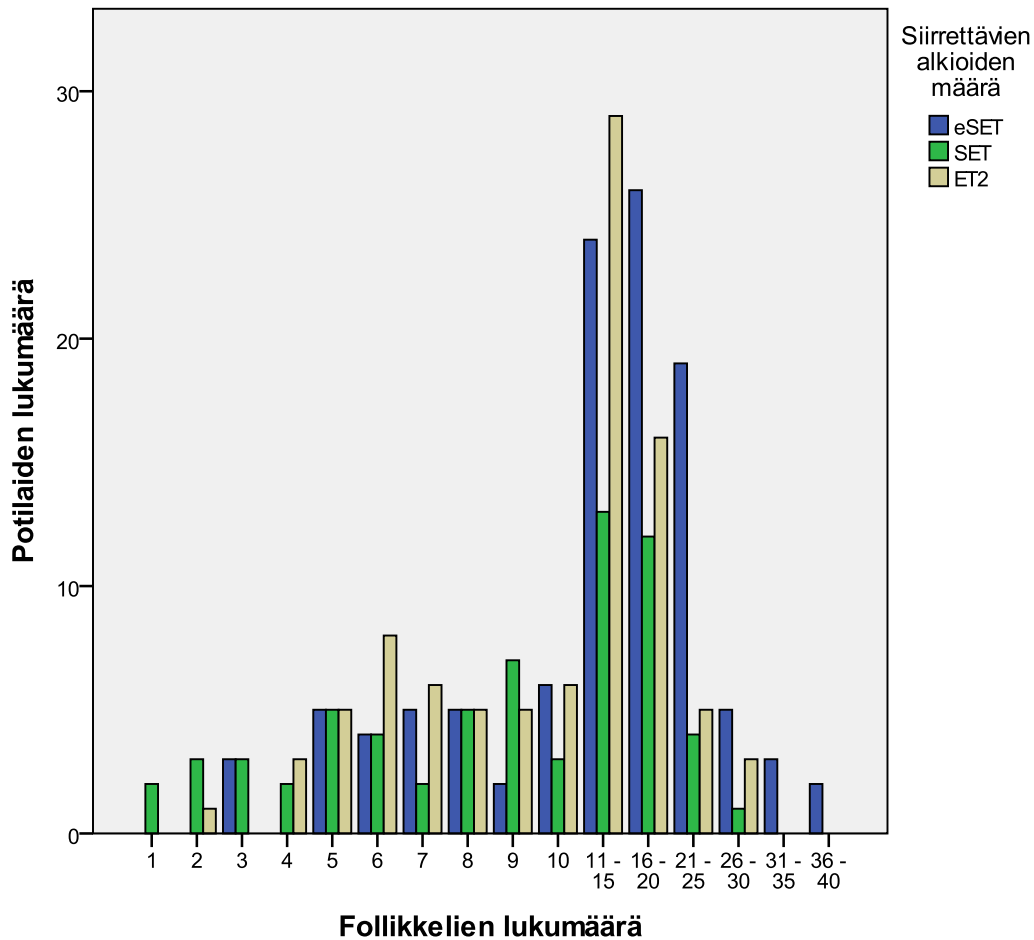
Miesten lapsettomuudessa kahden alkion siirto vaikutti yleisemmältä naisiin verrattuna. Prosentuaalisesti kahden alkion siirtoja tehtiin yhden alkion siirtoja enemmän, kun lapsettomuuden syynä oli harva siemenneste. Huonosti liikkuvilla siittiöillä hedelmöitettiin lähes yhtä paljon alkioita yhden alkion kuin kahden alkion siirtoihin, mikä selittyy ICSI-hoidoilla. Miehen selittämätön lapsettomuus puolestaan johti puolessa tapauksista yhden alkion siirtoon. Miesten harvinaisemmat syyt lapsettomuudelle (erillinen rakennepoikkeavuus, Y-deleetio ja varicoseele) johtivat kahden alkion siirtoon, mutta kyse oli vain yksittäisistä tapauksista, eikä tulosta voida näin ollen yleistää. (Taulukko 13)

TAULUKKO 13. Siirrettyjen alkioden määrä ja lapsettomuuden syy miehillä

Lapsettomuuden syy miehellä	Siirrettyjen alkioden määrä			Yhteensä
	eSET	SET	ET2	
Harva siemenneste	12 30,8%	8 20,5%	19 48,7%	39 100%
Huono liikkuvuus	24 38,7%	15 24,2%	23 37,1%	62 100%
Erillinen rakennepoikkeavuus			1 100%	1 100%
Ilm. immunologinen syy				
Azoospermia, obstruktiivinen		1 100%		1 100%
Kivesperäinen azoospermia				
Hypogonadismi	1 50%		1 50%	2 100%
Y-deleetio			1 100%	1 100%
Kromosomipoikkeavuus				
Varicoseele			1 100%	1 100%
Selittämätön	44 50%	19 21,6%	25 28,4%	88 100%

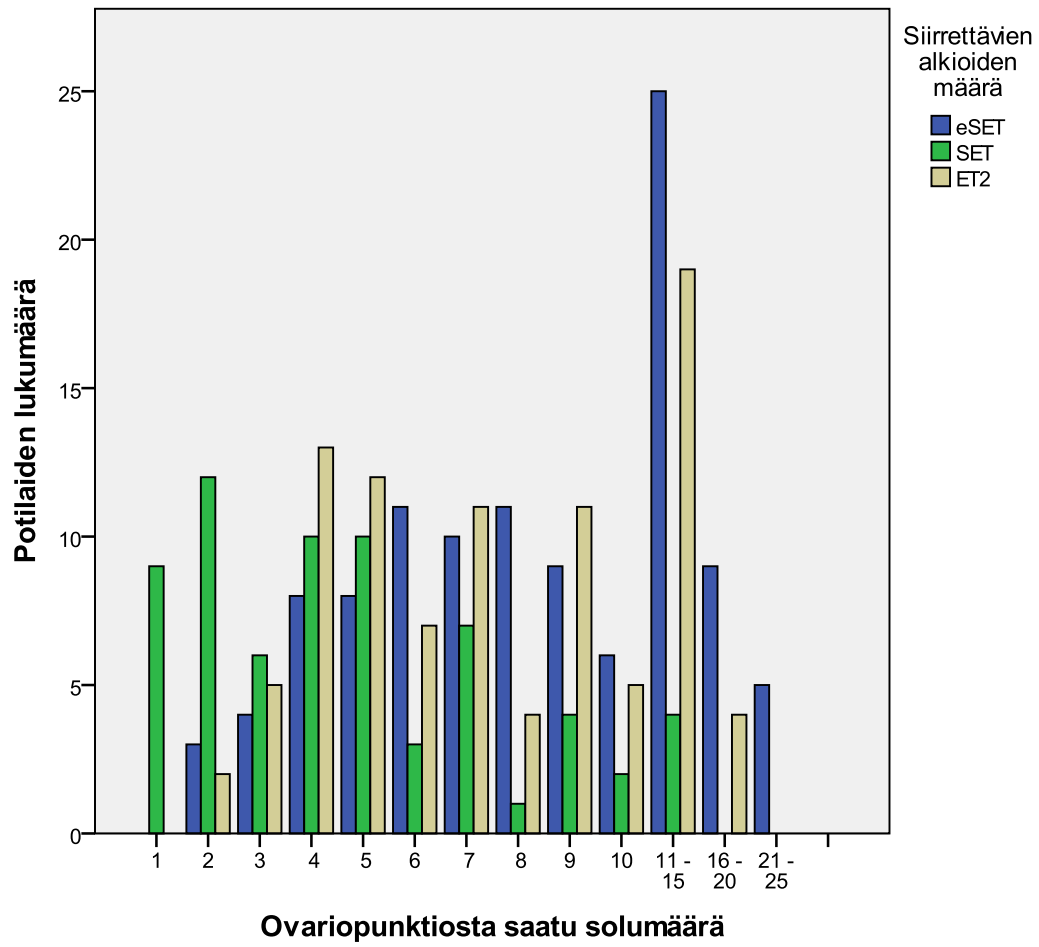
4.6 Solumäärät

IVF- ja ICSI-hoidoissa pyritään kypsyttämään useita munasoluja kerralla välttämättä kuitenkin ylistimulaatiota. Follikkeleiden määrä antaa osviittaa munasolujen määrästä, muttei aina täsmää. Follikkelien määrä on myös herkempi virheille, koska sen laskee ultraäänen avulla paria hoitava lääkäri. Aineistossa follikkeleita laskettiin 1–47 potilaasta riippuen. 1–2 follikkelilla päädyttiin lopulta suurimmaksi osaksi suunnittele-mattomaan yhden alkion siirtoon. Jo kolmella follikkelilla kuitenkin puolessa tapauksista siirrettiin elektiivisesti yksi alkio. 4–15 follikkelilla päädyttiin useimmiten kahden alkion siirtoon, kun taas yli 16 follikkelilla pääasiassa elektiiviseen yhden alkion siirtoon. Näin ollen siirrettävien alkioden lukumäärän jakautuminen ei ollut sama eri follikkelimääräkatteorioissa ($p=0,04$). (Kuva 4)



KUVA 4. Follikkelimäärät ryhmiteltyinä siirrettyjen alkoiden lukumäärän mukaan.

Ovariopunktiolla kerättyjen varsinaisten munasolujen määrä vaihteli välillä 0–25 kpl. Jos punktiosta saatiin 1–3 munasolua, päädyttiin useimmiten yhden alkion suunnittelemaan siirtoon, koska kaikki munasolut eivät hedelmöittyneet normaalisti. Solumäärän kasvaessa päästiin yhä useammin suunniteltuun yhden alkion siirtoon, joskin yhden alkion siirtojen määrä ylitti kahden alkion siirtojen määrän vasta kuu- den solun kohdalla, ja seitsemällä ja yhdeksällä solulla päädyttiin edelleen useammin kahden alkion siirtoon. Merkitsevää eroa siirrettyjen alkoiden lukumäärän jakautu- misessa munasolujen lukumäärän suhteen ei saatu ($p=0,14$). (Kuva 5.)



KUVA 5. Ovariopunktiosta saadut solumäärät ryhmiteltyinä siirrettyjen alkoiden määrän mukaan.

5 POHDINTA

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa IVF-/ICSI-hoidoissa on ollut käytäntönä pyrkiä yhden alkion siirtoon säännönmukaisesti parin kahdessa ensimmäisessä hoidossa. Seuraavissa hoidoissa kahden alkion siirtoa on harkittu tilanteen mukaan, ottaen huomioon kaksosraskauden tuomat riskit ja potilaiden toiveet. Hoitokertoja kunnallisella puolella tarjotaan yleensä kolme, joten mahdollinen kahden alkion siirto painotuu pääsääntöisesti viimeisiin hoitoihin. Ensimmäisessä hoidossa kaksi alkiota siirretään vain poikkeustapauksissa, esimerkiksi jos hoito on ollut erityisen vaikea, siittiötä on hankala saada tai naisella on hankala endometriooosi tai munasarjojen menetyksen uhka. KYS:ssa on viime vuosina ollut hyvät resurssit hoitaa lapsettomuuspotilaita ja näin ollen pareja on voitu hoitaa ohjemäärää useamminkin. Lisäksi hoitoihin on pystytty ottamaan huonompiennusteisia potilaita.

Kansallisissa tilastoissa ei lasketa hoitokertoja, vaan tilastot ilmoitetaan annettujen hoitosyklien mukaan (Gissler & Heino, 2011, 2012, 2013). Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen palautteiden mukaan KYS:ssa kahden alkion siirtojen osuus on viime vuosina näyttänyt keskimääräistä korkeammalta, joten tällä työllä lähdettiin selvittämään, missä tilanteissa kahden alkion siirtoon on päädytty. Samalla haluttiin selvittää, kuinka hyvin klinikan itse laatima tietojärjestelmä toimii tulosten analysoinnissa. Vekaratietojärjestelmä otettiin käyttöön 1.5.2010 ja sitä on muokattu käytön myötä. Viralliset tilastot on toistaiseksi vielä kerätty ja tarkastettu käsin.

Heti alkuun muodostui ongelmaksi, ettei KYS:n lapsettomuushoitojen tietojärjestelmä Vekarassa ollut strukturoitua tietoa parin hoitokertojen määrästä, mikä siis on ollut pääasiallisesti määräävä tekijä kahden alkion siirtoja harkittaessa. Näin ollen päädyttiin analysoimaan annettuja hoitoja ja selvittämään, miten yhden alkion siirtoon päättyneet hoidot erosivat kahden alkion siirtoon päättyneistä hoidoista, sekä etsimään mahdollisia kahden alkion siirtoon johtavia yhteisiä tekijöitä.

Tuloksissa huomiota herätti etenkin aloitettujen hoitojen määrä. Vekarassa hoito tilastoituu aloitetuksi, kun sitä vasta suunnitellaan. Aina elämä ja hoidot eivät kuitenkaan etene suunnitelmien mukaan ja siksi huomattava määrä aloitetuista hoidoista

keskeytyi, vaihtui tai ei alkanut ollenkaan. Tilastollisesti nämä olisivat nostaneet aloitettujen hoitojen määrää ja samalla huonontaneet aloitettuja hoitoja kohti laskettuja tuloksia, joten ennen varsinaista stimulaatiohoidon aloitusta keskeytyneet hoidot jätettiin pois analyyseista. Tarkkaa lukemaa ei siltikään saatu, koska 15,4 % keskeytyksistä ja 4,8 % kaikista hoidoista oli tilastoitunut ilman syytä tai "muu syy" -merkinnällä. Näistä keskeytyksistä ei pystytty määrittämään, mitkä tapahtuivat ennen ja jälkeen varsinaisen hoidon aloituksen. Tämä voi osin selittää Vekarasta saatujen tutkimustulosten ja KYS:n virallisten tulosten eroa. Tuloksia voidaan raportoida myös raskauksina siirtoa kohti, mutta hoitavien yksiköiden ja klinisen työn kannalta on tärkeää tietää, kuinka paljon hoitoja on kaikkiaan tehtävä raskauden saavuttamiseksi. Todenmukaisempaa on laskea alkaneet hoidot vasta aloitetusta stimulaatiohoidosta ja tähän myös Vekaran tilastoinnissa tulisi pyrkiä. Mikäli eri hoitolaitokset tilastoivat aloitetut hoidot eri tavalla, voi myös vertailu näiden kesken olla epäluotettavaa. Jatkossa tiedot hoitojen keskeytymisistä olisivat tärkeitä hoitojen ja hoitoprotokollien kehittämisen kannalta, joten strukturoidusta kirjaustavasta olisi varmasti hyötyä.

Tilastoraporttien kerääminen Vekarasta osoittautui atk-henkilöstöllekin haasteelliseksi. Ongelmien selvittelyn ja siitä seuranneen harjoituksen myötä tilastojen saaminen Vekarasta lienee jatkossa helpompaa, mutta edelleen osa tiedoista joudutaan keräämään manuaalisesti raskauden alusta tavallisimmin 9 kuukautta kestävästä odotuksen vuoksi. Tällä välillä hoidettavat parit ehtivät esimerkiksi muuttaa eikä tieto syntyneistä lapsista tule Vekaraan automaattisesti. Tärkeää olisi myös luoda Vekaraan oma osio hoitokerroille. Kuten edellä on mainittu, tällä tekijällä on tärkeä merkitys päätettäessä siirrettävien alkuiden määrästä ja jatkossa sen näkyminen tilastoissa on olennaista. Muuten tilastojen luotettavuuden kannalta on olennaista, että henkilökunta muistaa ja ehtii kirjata tiedot omille paikoilleen. Yhtenäisiä linjoja tarvitaan myös esimerkiksi lapsettomuuden syyn merkinnässä. Omalta osaltaan kirjaamisesta työlämpää tekee varmasti kahden ohjelman (Miranda ja Vekara) käyttö. Samoja asioita on turhauttavaa kirjata kahteen osoitteeseen, ja siksi osa olennaisista tiedoista voi jäädä puuttumaan toisesta ohjelmasta.

KYS:n virallisten ja Vekarasta saatujen tutkimustulosten vertailussa keräyksiä ja siirtoja saatiin prosentuaalisesti lähes yhtä paljon. Vekara-tiedoissa prosentit olivat hie- man todellisia parempia, mutta tämä johtunee selittämättömistä ja ”muu syy” - keskeytyksistä, joiden ajankohtaa ei pystytty määrittämään. Aloituksista siirtoon asti pääsemättömien osuudet vastasivat toisiaan. Kuitenkin, mikäli laskelmissa olisi käy- tetty aloitettujen hoitojen määränä Vekaraan alun perin tilastoitunutta määrää (393 vs. 352), olisivat tulokset olleet huomattavasti huonompia tutkimusaineistossa. Ras- kauksiin ja synnytyksiin tutkimusaineistossa päästiin virallisia tuloksia harvemmin, todennäköisesti puuttuvien tietojen vuoksi. Raskaus- ja synnytystietoja on pyritty täydentämään Vekaraan jälkikäteen, mutta varsinkin ulkopaikkakuntalaisilta tiedot ovat usein jääneet puuttumaan. Käytössä olevat laaturajat eivät täytyneet tutkimus- aineiston osalta ja KYS:n virallisissa tuloksissakin vain ovaripunktioiden ja siirtoa kohti laskettujen raskauksien osalta. Syytä kyseisen ajanjakson heikompiin tuloksiin tutkimuksessa ei selvinnyt. Mahdollisia vaikuttavia tekijöitä ovat voineet olla uusi Vekara-ohjelma ja osin vaihtunut tai uusi henkilöstö. Myös potilasvalinnalla on mer- kitystä tuloksiin; mitä huonoennusteisempia pareja hoidetaan, sitä huonommat ovat tulokset. Jos tutkittavalle aikajaksolle keskittyy paljon kolmatta tai jopa neljättä- kuudetta hoitoaan läpikäyviä, tulokset ovat usein selkeästi huonommat kuin ensim- mäisiä hoitojaan läpikäyvillä (Kuivasaari-Pirinen ym. 2010). Vekarasta näitä olennai- sia tietoja hoitokerroista ei siis valitettavasti ollut saatavilla. Vertailua haittaa myös se, että vertailtavat aikajaksot erosivat alkuvuoden 2010 osalta. Vekara otettiin käyt- töön toukokuussa, ja alkuvuodesta on saattanut olla suhteessa enemmän ensi kertaa hoidettavia, joiden tulokset ovat parantaneet kokonaistulosta.

IVF- ja ICSI-hoitoja verratessa tutkimusaineistossa ICSI-hoitojen määrä oli huomatta- vasti IVF-hoitoja suurempi. Tämä johtuu osin aineiston keräystavasta, jossa hoito las- kettiin ICSI-hoidoksi, jos edes osa soluista oli mikrohedelmöitetty. ICSI-hoitoa koko- naan tai osittain käytettiin joka tapauksessa suurimmalle osalle potilaista (70,8 %), mikä on merkittävästi enemmän kuin Suomessa keskimäärin. IVF-hoidoissa tulokset tutkimusaineistossa jäivät virallisia tuloksia huonommiksi, kun taas ICSI-hoidoissa tutkimusaineiston tulokset olivat parempia. Tämä selittynee nimenomaan sillä, että

jokin ICSI-hoidoksi merkitty hoito on todellisuudessa tehty tavallisesti hedelmöityneellä alkiolla ja siitä syntynyt lapsi on kasvattanut ICSI-tilastoa IVF-tilaston sijaan.

14 % hoidoista alkaneista raskauksista oli kaksisikiöisiä ja kaikissa näissä taustalla oli kahden alkion siirto. Synnytyksistä monisikiöisiä oli 13,7 %. Vuonna 2011 valtakunnallisesti vastaava luku kaikista monisikiöisistä synnytyksistä oli 1,3 % ja koeputkihedelmöityksiä seuranneista synnytyksistä 6,0 % (Gissler & Heino, 2013). Tulosten perusteella kyseisellä ajanjaksolla KYS:ssa kaksosia siis syntyi yli kaksinkertainen määrä yleiseen tasoon nähden. Tavallisesti KYS:ssa synnytyksiä on vuosittain noin 2400 ja niistä noin 1 % kaksosia. Lukumääräisesti IVF-/ICSI-hoidoista johtuvia kaksossynnytyksiä oli 7, mikä on noin 30 % kaikista KYS:n kaksosista. Kun otetaan vielä huomioon, että osa KYS:ssa lapsettomuushoidoissa käyvistä synnyttää muualla (Mikkeli, Savonlinna), on prosenttiosuus vielä pienempi.

Suurin osa KYS:ssa tehdyistä siirroista oli yhden alkion siirtoja (eSET + SET = 65,6 %). Huomattavaa on, että suunnittelemattomia yhden alkion siirtoja oli neljännes siirroista ja koska näissä ei siirrettävää alkiota päästä valitsemaan, tulokset ovat eSET- ja 2ET-hoitoja heikommalla (synnytyksiä siirtoa kohti 14,7 % vs. 17,4 % ja 23,7 %). IVF-hoidoissa yhden alkion siirroilla saatiin valtakunnallista tasoa huomattavasti heikommalla tulokset (raskauksia siirtoa kohti 16,7 % vs. 33 % ja synnytyksiä siirtoa kohti 14,3 % vs. 25,5 %). Osin yhden alkion siirtojen kokonaistulosta heikensivät nimittäin SET-siirtojen huonot tulokset. Myös kahden alkion siirrot IVF-hoidoissa hävisivät vertailussa (21,4 % vs. 29,7 % ja 14,2 % vs. 22,8 %). ICSI-hoidoissakin yhden alkion siirrot menestyivät valtakunnalliseen tasoon nähden heikommin (17,0 % vs. 31,0 % ja 17,0 % vs. 24,1 %), mutta kahden alkion siirrot onnistuivat valtakunnallista tasoa paremmin (30,8 % vs. 28,5 % ja 27,7 % vs. 20,6 %).

Kahden alkion siirtojen taustalla olevista lapsettomuuden syistä korostuivat naisilla vaikea endometrioosi, adenomyoosi ja poikkeava kohdun limakalvo, miehillä puolestaan harva siemenneste, erillinen rakennepoikkeavuus, Y-deleetio ja varicosee. Harvinaisissa syissä määrät jäivät kuitenkin pieniksi, eikä tuloksia siksi voida yleistää. Alkioiden heikompi laatu on voinut myös vaikuttaa siirrettävien alkioiden mää-

rän harkintaan, tätä työssä ei tutkittu. Epäsuorasti tästä kertoo se, että esimerkiksi ovulaatiohäiriöisillä ja ylipainoisilla potilailla saatiin verrattaen usein vain yksi siirtokelpoinen alkio. Alkioiden kiinnittymistä heikentävät sairaudet luonnollisesti pienentävät kaksosraskaudenkin riskiä, mikä voi olla perusteena siirtää endometriosisipotilaille herkemmin kaksi alkioita kerrallaan (Kuivasaari ym. 2005). Kirjallisuudessa on saatu tuloksia myös alkioiden heikommasta laadusta keskivaikeaa tai vaikeaa endometriosisia sairastavilla, mikä voi olla yksi päätökseen vaikuttava tekijä (Xiyuan ym. 2013).

Myös naisen ikä vaikutti merkittävästi siirrettävien alkioiden määrään, vaikka ikätekijä oli kirjattu lapsettomuuden syyksi vain 0,5 %:lla. Vanhemmille ikäryhmille siirrettiin merkitsevästi useammin kaksi alkioita kerrallaan. Ikä sinänsä ei välttämättä ole tärkein syy kahden alkion siirtoon, vaan taustalla voi olla muita ikään liittyviä tekijöitä, kuten useat aiemmat hoidot, viimeiset julkisessa terveydenhuollossa tehtävät hoidot ja huonompi hedelmällisyys. Jälleen hoitokertojen puuttuminen ohensi aiheen tiimoilta tehtävää pohdintaa. KYS:ssa on kuitenkin hoidettu tutkimusjakson aikana useita yli 40-vuotiaita naisia, enimmillään 43-vuotiaitakin. Tämän on mahdollistanut hoitojen hyvä saatavuus Kuopiossa; joissakin julkisen puolen hoitopaikoissa ikäraja on asetettu jopa 38 vuoteen, ja hoitojen määrä rajattu tiukasti kolmeen. Luonnollisesti vanhempien naisten hoitaminen ja ns. hoitokokeilujenkin laskeminen hoidoiksi on voinut vaikuttaa sairaalan kokonaistulokseen ja nostaa kahden alkion siirtojen osuutta.

Painolla ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta siirrettävien alkioiden määrään. Tämä on yhteneväinen tulos KYS:n hoitolinjan kanssa: painoa ei lähtökohtaisesti pidetä siirrettävien alkioiden määrään vaikuttavana tekijänä. Tutkimusdatan perusteella kahden alkion siirtoja tehtiin enemmän alipainoisille (BMI <20 kg/m²) ja ylipainoisille/lievästi lihaville (BMI 25–30 kg/m²), mutta tilastollisesti merkittävää eroa siirrettävien alkioiden määrässä eri painoryhmien välille ei saatu. Kahden alkion siirtojen prosentuaalinen korostuminen liittyyne ylipainosta tai lihavuudesta johtuvaan huonoon hoitovasteeseen tai heikompaan alkioiden laatuun. Vaikeasti lihavilla saatiin usein vain yksi siirtokelpoinen alkio (50 % tapauksista), mutta

useammallakin alkiolla tuloksena oli useammin suunniteltu yhden alkion kuin kahden alkion siirto (40 % vs. 10 %). Lihavilla potilailla kiinnitetään siirtoja suunniteltaessa huomiota kaksosraskauden ja -synnytyksen tuomiin terveysriskeihin, kuten raskausdiabetekseen, verenpaineongelmiin ja suurentuneeseen tukosalttiuteen, jolloin herkemmin pidättäydytään yhden alkion siirrossa.

Hoitokaavalla osoittautui olevan merkitsevä yhteys siirtoihin; pitkällä hoitokaavalla tehtiin enemmän suunniteltuja yhden alkion siirtoja, kun taas lyhyellä kaavalla kahden alkion siirtoja. KYS:ssa parin ensimmäinen hoito tehdään useimmiten pitkällä kaavalla mm. ajoittamisen takia. Ensimmäisissä hoidoissa suositaan myös yhden alkion siirtoja, mikä selittää hoidon ja siirrettävien alkioiden määrän välisen yhteyden.

Kerättyjen follikkelien määrä oli yhteydessä siirtoihin siten, että yhtä alkiota siirrettiin enemmän, kun follikkeleita saatiin joko vähän tai paljon. Vähillä follikkeleilla päästiin suunnittelemattomaan yhden alkion siirtoon, koska usein hedelmöittyneitä munasoluja saatiin vain yksi. Yli 16 follikkelilla hedelmöittyneitä munasoluja puolestaan saatiin useampia, joten pystyttiin valitsemaan siirrettävä alkio. Kysymyksiä herättää kuitenkin, miksi tilastollisesti vasta ≥ 16 follikkelilla päästiin siirtämään elektiivisesti yksi alkio. Todellisuudessa elektiivisiä siirtoja tehdään pienilläkin follikkeli-/solumäärillä, jos päästään valitsemaan useammasta hyvästä alkioista. Toisaalta taas suuri follikkeli- ja solumäärä ei takaa hyvälaatuisia alkioita, päinvastoin, kuten esimerkiksi PCOS (polycystic ovary syndrome, munasarjojen monirakkulaoireyhtymä) -potilailla (Kumar ym. 2013). Tulosta selittää se, ettei kaikissa follikkeleissa ole munasolua, ja varsinaisten munasolujen määrä voi erota huomattavastikin follikkelimäärästä. Tavoitteena on optimaalinen stimulaatio, jolloin saadaan riittävän paljon ja riittävän hyviä follikkeleita/munasoluja. Kiinalaisessa tutkimuksessa vuonna 2013 optimaaliseksi kerättyjen munasolujen määräksi synnytyksiin nähden saatiin 6–15 munasolua (Ji ym. 2013). Optimaalisen solumäärän on myös todettu riippuvan hoitokavasta; Verberg ym. (2009) tutkimuksessa lyhyellä hoitokaavalla paras alkion kiinnityminen saatiin viidellä munasolulla ja pitkällä hoitokaavalla kymmenellä munasolulla. Lyhyellä kaavalla pieni munasolujen määrä ei heijastanut heikentyneitä munasarjojen toimintaa. (Verberg ym. 2009) Tutkimuksessa kerättyjen munasolujen määrällä

ei havaittu merkitsevää vaikutusta siirrettyjen alkioiden määrään. Tulosten perusteella kuitenkin jälleen vähillä soluilla (1–3 kpl) päädyttiin suunnittelemaan yhden alkion siirtoon, koska kaikki munasolut eivät hedelmöittyneet normaalisti. Vasta yli kuudella punktiosta saadulla munasolulla päästiin suurimmalta osin elektiviisiin yhden alkion siirtoihin. Kaiken kaikkiaan yhden alkion siirtoja (eSET+SET) tehtiin suurimmaksi osaksi saatujen munasolujen lukumäärästä riippumatta.

Lopulta kahden alkion siirtoihin vaikuttavia tekijöitä tutkimuksessa olivat hoidettavan naisen korkea ikä, tietyt lapsettomuuden syyt sekä hoitokaava. Näistä etenkin ikä ja hoitokaava liittyvät olennaisesti myös työn suurimpaan puutteeseen eli hoitokertojen määrään. Tulevaisuudessakin kahden alkion siirtoja varmasti tarvitaan erityisille potilasryhmille, joilla tulokset yhden alkion siirroilla eivät ole riittäviä. On kuitenkin panostettava potilasvalintaan ja pyrittävä parantamaan yhden alkion siirtojen tuloksia sekä vähentämään kaksosraskauksien ja -synnytyksien määrää.

Muutoksia toimintatapoihin ei pystytä tekemään ilman luotettavaa tietoa muutosten tarpeesta. Näin ollen Vekara-ohjelman kehittäminen mahdollisimman kattavasti luotettavaa tietoa sisältäväksi on jatkossa tärkeää. Koska lapsettomuushoidoista raportoidaan kansallisiin tilastoihin, myös tiedon ulos saamista Vekarasta tulee kehittää siten, että se on helppoa ja luotettavaa. Tällä voidaan jatkossa säästää henkilökunnan ja miksei tutkimustyötä tekevienkin aikaa tiedon manuaaliselta keräämiseltä. Prosessiin tarvitaan paitsi tietoteknisiä muutoksia, kuten kohta hoitokerran merkitsemiseen, myös henkilökunnan sitoutumista yhtenäisiin merkintätapoihin.

KIRJALLISUUS

ASRM Practise Committee: Endometriosis and Infertility. *Fertil Steril* 2006;86(Suppl 4):156–60.

ESHRE: Hedelmöityshoitojen hyvät kliiniset toimintatavat – Euroopan lisääntymislääketiede- ja embryologiaseura ESHRE:n julkilausuma, 2008.

ESHRE response to The Lancet report on the number of embryos to transfer. January 2012 (luettu 30.10.2013). <http://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News.aspx>.

Farhi J, Ben-Haroush A, Sapir O, Fisch B, Ashkenazi J. High-quality embryos retain their implantation capability in overweight women. *Reproductive Biomedicine Online* 2010;21:706–11.

Fedorcsák P, Dale P.O, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, Omland A.K, Åbyholm T & Tanbo T. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Human Reproduction* 2004;19(11):2523–8.

Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, Hourizadeh T, Hastings J & Rebarber A. Risk Factors for Preeclampsia in Twin Pregnancies. *American Journal of Perinatology*. (Julkaistu 16.4.2013 sähköisesti).

Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, Klauser CK & Rebarber A. Obesity and adverse pregnancy outcomes in twin pregnancies. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, (Julkaistu 23.07.2013 sähköisesti).

Gissler M, Heino A: Hedelmöityshoidot 2009–2010. Tilastoraportti 15/2011. Suomen virallinen tilasto (SVT). Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Helsinki 2011.

Gissler M, Heino A: Hedelmöityshoidot 2010–2011. Tilastoraportti 18/2012. Suomen virallinen tilasto (SVT). Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Helsinki 2012.

Gissler M, Heino A: Hedelmöityshoidot 2011–2012. Tilastoraportti 13/2013. Suomen virallinen tilasto (SVT). Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Helsinki 2013.

Højgaard, Ottosen, Kesmodel, Ingerslev. Patient attitudes towards twin pregnancies and single embryo transfer – a questionnaire study. *Human Reproduction* 2007;22(10):2673–8.

Ji J, Liu Y, Tong XH, Luo L, Ma J, Chen Z. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Human Reproduction* 2013;28(10): 2728–34.

Koivurova S, Hartikainen A-L, Gissler M, Hemmiki E, Klemetti R, Järvelin M-R. Health care costs resulting from IVF: prenatal and neonatal periods. *Human Reproduction* 2004;19(12): 2798–2805.

Koivurova S, Hartikainen A-L, Gissler M, Hemminki E, Järvelin M-R. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study. *Human Reproduction* 2007;22(8): 2136–41.

Ku SY, Sang DK, Jee BC, Suh CS, Choi YM, Kim JG, Moon SY, Kim SH. Clinical Efficacy of Body Mass Index as Predictor of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Outcomes. *Journal of Korean Medical Science* 2006; 21: 300–3.

Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Human reproduction* 2005;20(11):3130–5.

Kuivasaari-Pirinen P, Hippeläinen M, Hakkarainen H, Randell K, Heinonen S. Cumulative baby take-home rate among women with PCOS treated by IVF. *Gynecological Endocrinology* 2010;26(08):582–9.

Kumar P, Nawani N, Malhotra N, Malhotra J, Patil M, Jayakrishnan K, Kar S, Jirge PR, Mahajan N. Assisted reproduction in polycystic ovarian disease: A multicentric study in India. *Human Reproduction* 2013;6(1):49–53.

Lawlor D, Nelson S. Effect of age on decisions about the number of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *Lancet* 2012;379(9815):521–7.

Matalliotakis I, Cakmak H, Arici A, Goumenou A, Fragouli Y, Sakkas D. Epidemiological factors influencing IVF outcome: Evidence from the Yale IVF program. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;28(2): 204–8.

McLernon D, Harrild K. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *BMJ* 2010;341:c6945.

Morin-Papunen L, Koivunen R. Hedelmättömyyden hoidot - osa II. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2012;128(15):1568–75.

Myntti T, Tiitinen A: Munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen. *Suomen Lääkärilehti* 2008;63(16):1501–6.

Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, Oldereid N, Mellembakken JR, Tanbo T. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2012;97(4):912–8.

Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour G, Templeton A. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(2):SD003416.

Rai V, Betsworth A, Beer C, Ndukwe G, Glazebrook C. Comparing patients' and clinicians' perceptions of elective single embryo transfer using the attitudes to a twin IVF pregnancy scale (ATIPS). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2011;28:65–72.

Scotland G, McLernon D, Kurinczuk J, McNamee P, Harrild K, Lyall H, Rajkhowa M, Hamilton M, Bhattacharya S. Minimising twins in in vitro fertilisation: a modelling study assessing the costs, consequences and cost-utility of elective single versus double embryo transfer over a 20-year time horizon. *BJOG* 2011;118:1073–83.

Shah D, Missmer S, Berry K, Racowsky C, Ginsburg E. Effect of Obesity on Oocyte and Embryo Quality in Women Undergoing In Vitro Fertilization. *Obstetrics and Gynecology* 2011;118:63–70.

Veleva Z, Vilska S, Hydén-Granskog C, Tiitinen A, Tapanainen J S, Martikainen H. Elective single embryo transfer in women aged 36-39 years. *Human Reproduction* 2006;21(8): 2098–102.

Veleva Z, Karinen P, Candido T, Tapanainen J S, Martikainen H. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Human Reproduction* 2009;24(7): 1632–9.

Verberg MFG, Eijkemans MJC, Macklon NS, Heijnen EMEW, Baart EB, Hohmann FP, Fauser BCJM, Broekmans FJ. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. *Human Reproduction* 2009;15(1): 5–12.

Vilarino FL, Bianco B, Christofolini DM, Barbosa CP. Impact of body mass index on in vitro fertilization outcomes. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2010;32(11):536–40.

Werder E, Medola P, Männistö T, O'Loughlin J, Laughon SK. Effect of maternal chronic disease on obstetric complications in twin pregnancies in a United States cohort. *Fertil Steril* 2013;100(1):142–9.

Xiyuan D, Xiuhua L, Hanwang Z. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2013;6(9):1911–8.

Ylikorkala O, Tapanainen J (toim.): *Naistentaudit ja synnytykset*. 5. uudistettu painos. Duodecim. 2011.