



**TURUN
YLIOPISTO**

Alkiodiagnostiikkahoidot VSSHP:ssa 2010-2019

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Naistentautien ja synnytysten oppiaine

Laatija:

Henriikka Mankonen

Ohjaajat:

LT Marianne Hallamaa

LT Hannele Koillinen

14.2.2025

Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Naistentaudit ja synnytykset

Tekijä: Henriikka Mankonen

Otsikko: Alkiodiagnostiikkahoidot VSSHP:ssa 2010-2019

Ohjaajat: LT Marianne Hallamaa, LT Hannele Koillinen

Sivumäärä: 36 s, 1 liites.

Päivämäärä: 14.2.2025

Alkiodiagnostiikka (PGT, eng. preimplantation genetic testing) on hoitomuoto, jolla pyritään auttamaan perheitä saamaan terve lapsi käyttämällä apuna alkioiden geneettistä testausta. Indikaatiot hoidolle ovat vaikeita perinnöllisiä sairauksia, jotka ilmenevät pääasiassa sikiöaikana tai lapsuudessa ja joihin ei ole tiedossa tehokasta hoitoa. Alkiodiagnostiikassa munasolut keinohedelmöitetään, minkä jälkeen blastokystivaiheeseen kehittyneiltä alkioilta analysoidaan suvussa tiedetysti esiintyvä patogeeninen tai todennäköisesti patogeeninen geenivariantti. Kohtuun istutetaan alkiio, joka on kyseisen perinnöllisen sairauden suhteen terve.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää vuosina 2010–2019 VSSHP:n alueelta HUSin alkiodiagnostiikkayksikköön lähetettyjen potilaiden hoidon tulokset ja hoitoprosessin toteutuminen.

Tutkimuspotilaat etsittiin Auria Tietopalvelun tekemän haun perusteella ja hakua täydennettiin Babe-hedelmöityshoitojärjestelmän tiedoilla. Potilaskertomustiedoista etsittiin alkiodiagnostiikkahoidon kannalta keskeiset tiedot. Lisäksi opinnäytetyössä on esitelty alkiodiagnostiikkahoidon periaatteita ja tuloksia kirjallisuuden pohjalta.

Alkiodiagnostiikan harkintaan lähetettiin yhteensä 30 pariskuntaa, joista 24 hyväksyttiin mukaan lopulliseen analyysiin. Alkiodiagnostiikkahoito aloitettiin 19:lle pariskunnalle. Hoidon tuloksena syntyi 11 lasta yhdeksään eri perheeseen. 29,7 % (11/37) alkionsiirroista eteni synnytykseen. Alkiodiagnostiikkaharkintaan lähetettyjen naisten ikä oli keskimäärin 29,8 vuotta (21,6–41,9). Alkiodiagnostiikkahoidon avulla lapsen saaneiden naisten ikä oli 1,4 vuotta matalampi verrattuna naisiin, joilla alkiodiagnostiikka ei edennyt raskauteen. Viive läheteajankohdasta hoidon aloitukseen oli keskimäärin 1,3 vuotta (0,3–3,4). Lapsen syntymään johtaneessa ryhmässä hoitoyrityksiä tehtiin vähemmän.

Prosenttiosuus lapsen syntymään johtaneista alkionsiirroista vastasi aiempaa tutkimustietoa. Hedelmällisyyttä ja hoidon onnistumista ajatellen hoitoprosessin viive tulisi pyrkiä minimoimaan. Tutkimuksen otanta oli pieni, joten tuloksia on vaikea yleistää. Alkiodiagnostiikka on kehittyvä hoitomuoto, jonka tekniikat ja käytännöt kehittyvät jatkuvasti. Uuden vastaavan katsauksen tekeminen vuodesta 2020 eteenpäin mahdollistaisi tulosten vertailun ja tarkempien johtopäätösten tekemisen liittyen hoitoprosessiin.

Avainsanat: alkiodiagnostiikka, PGT, PGT-M, PGT-SR

Sisällysluettelo

Johdanto	4
1 Kirjallisuuskatsaus	6
1.1 Historia	6
1.2 Alkiodiagnostiikan indikaatiot	7
1.2.1 Vakiintuneet indikaatiot Suomessa	7
1.2.2 Vakiintumattomat indikaatiot Suomessa	8
1.3 Lainsäädäntö	9
1.4 Alkiodiagnostiikan edellytykset ja vasta-aiheet	10
1.5 Alkiodiagnostiikan riskit ja virhelähteet	11
1.5.1 Hoitoon liittyvät komplikaatiot	11
1.5.2 Raskauteen ja lapsen terveyteen liittyvät riskit	11
1.5.3 Geneettisen analyysin virhe ja virhelähteet	12
1.5.4 Hoidon onnistuminen	13
1.6 Hoitopolku Suomessa	14
1.7 Alkiodiagnostiikan vaiheet	15
1.8 Alkiodiagnostiikkahoitojen tuloksia	17
1.9 Eettiset kysymykset ja tulevaisuus	20
2 Alkiodiagnostiikkahoidot Tyksissä 2010-2019	22
2.1 Taustaa	22
2.2 Tutkimusmenetelmät	22
2.3 Tulokset	23
2.4 Tutkimuksen rajoitteet	29
3 Pohdinta	31
Lähteet	34
Liitteet	37
Liite 1.	37

Johdanto

Alkiodiagnostiikka (eng. preimplantation genetic testing, PGT, aiemmin käytetty nimitys preimplantation genetic diagnosis, PGD) on hoitomuoto, jonka tarkoituksena on auttaa perinnöllistä sairautta kantavia pariskuntia saamaan terve lapsi. Alkiodiagnostiikassa koeputkihedelmötetyiltä alkioilta analysoidaan suvussa esiintyvä patogeeninen tai todennäköisesti patogeeninen geenivariantti tai kromosomimuutos. Kohtuun siirretään alkio, joka on perinnöllisen sairauden suhteen terve. Joissakin tapauksissa myös kantaja-alkioita voidaan siirtää. Ensisijaisesti alkiodiagnostiikan indikaatioina ovat vakavat sairaudet, joihin ei ole olemassa lääketieteellistä tehokasta hoitoa. Pääasemassa ovat sikiö- ja lapsuusaikana ilmenevät sairaudet, mutta myös tiettyjä aikuisiällä esiintyviä sairauksia on hyväksytty alkiodiagnostiikan indikaatioiksi. Lisäksi alkiodiagnostiikkaa voidaan tehdä perinnöllisiin sairauksiin liittymättömistä syistä, jotka ovat olleet runsaan eettisen keskustelun kohteena.

PGT jaetaan kolmeen alakategoriaan riippuen tutkimuskohteesta: PGT-M (monogenic / single-gene defect) eli yhden geenin aiheuttaman perinnöllisen sairauden tutkiminen, PGT-SR (chromosomal structural rearrangements) eli rakenteellisten kromosomipoikkeavuuksien tutkiminen ja PGT-A (aneuploidies) eli kromosomien lukumääräpoikkeavuuksien määrittäminen. PGT-M ja PGT-SR ovat Suomessa julkisella sektorilla käytettyjä hoitomuotoja, mutta PGT-A:n rooli ei ole vakiintunut.

Suomessa on tehty kolme alkiodiagnostiikkaa käsittelevää lääketieteellistä julkaisua(1–3) . Vain Hydén-Granskog ym. (2018) ovat julkaisuunsa keränneet Suomessa tehtyjen hoitojen tuloksia(1). Varsinais-Suomen alueelta lähetettyjen potilaiden osalta vastaavaa katsausta ei ole aiemmin tehty. Eurooppalainen lisääntymislääketieteen kattojärjestö ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) on kerännyt tietoja alkiodiagnostiikkahoitojen määristä vuodesta 1997 alkaen lähinnä eurooppalaisista keskuksista(4).

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin vuosina 2010–2019 Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin (VSSHP) alueelta Helsingin yliopistollisen keskussairaalan (HUS) alkiodiagnostiikkakeskukseen lähetettyjen pariskuntien hoitoprosesseja. Lisäksi opinnäytetyössä käsiteltiin alkiodiagnostiikan toteutusta, lainsäädäntöä ja hoitojen tuloksia kirjallisuuden perusteella.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää VSSH:n alueen potilaille tehtyjen alkiodiagnostiikkahoitojen tuloksista ja hoitoprosesseista. Päämääränä oli saada yleiskatsaus hoidon sujuvuuteen ja toteutumiseen, minkä perusteella hoitoprosessia voidaan tarvittaessa tehostaa. Kiinnostuksen aiheena olivat erityisesti toteutuneiden alkiodiagnostiikkahoitojen määrät ja tulokset, hoidon viive lähetteen tekemisen jälkeen sekä hoidon keskeytymiseen johtaneet syyt.

1 Kirjallisuuskatsaus

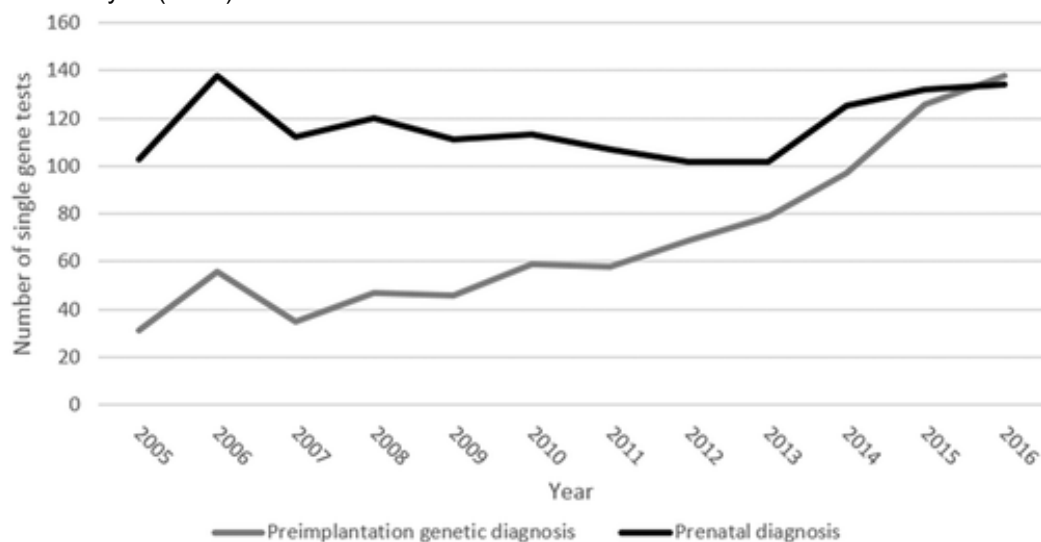
1.1 Historia

Ensimmäisten kliinisten PGT-hoitojen tuloksista raportoivat Handyside ym. (1990), kun viiden X-kromosomaalista sairautta kantavan pariskunnan keinohedelmöityistä alkioista määritettiin alkion sukupuoli. Tutkittaviin sairauksiin kuului X-kromosomista johtuva kehitysvammaisuus, adrenoleukodystrofia, Duchennen lihasdystrofia ja Lesch-Nyhanin oireyhtymä. Hoidot etenivät kahden pariskunnan osalta kaksosraskauteen.(5) Vuonna 1990 syntyivät ensimmäiset alkiodiagnostiikan keinoin tutkitut kaksoset(6). Suomessa alkiodiagnostiikka alkoi vuonna 1997, ja 2001 syntyi ensimmäinen alkiodiagnostiikan menetelmin tutkittu lapsi.(2)

Verlinskyn (1999) mukaan vuoteen 1998 mennessä alkiodiagnostiikkahoitoja oli maailmanlaajuisesti tehty noin 900 sykliä johtaen lähes 200 raskauteen ja 120 terveeseen lapsen syntymään. Suurin osa 1990-luvun PGT-hoidoista tehtiin kromosomihäiriöiden takia.(7) Poulton ym. (2018) keräsivät Victorian osavaltiossa Australiassa tehtyjen PGT-M-hoitojen määrät vuosilta 2005-2016. Oheisesta kuvaajasta (kuva 1) huomataan, miten alkiodiagnostiikkahoitojen määrät ovat vuosien kuluessa lisääntyneet.(8)

Aluksi alkiodiagnostiikan indikaatioina olivat ainoastaan lapsuudessa tai sikiöaikana ilmenevät vaikeat perinnölliset sairaudet. Myöhemmin indikaatioita laajennettiin koskemaan myös aikuisiällä ilmeneviä vaikeita perinnöllisiä sairauksia, joille ei ole parannuskeinoa.(9)

Kuva 1. Vuosittaiset PGT-M-hoidot ja sikiödiagnostiikka 2005-2016, Victorian osavaltio, Australia. Poulton ym. (2018). Liite 1.



1.2 Alkiodiagnostiikan indikaatiot

1.2.1 Vakiintuneet indikaatiot Suomessa

Edellytys yhden geenin alkiodiagnostiikalle (PGT-M) on pariskunnan toisella tai molemmilla osapuolilla ilmenevä geenivariantti, joka aiheuttaa vaikean perinnöllisen sairauden. Käytännössä mikä tahansa geneettinen sairaus voidaan tutkia alkiodiagnostiikan menetelmin, jos kromosomimuutos tai sairautta aiheuttava geenivariantti on tiedossa. ESHRE:n hyvän käytännön suosituksen mukaan yhden geenin alkiodiagnostiikkaa voidaan suositella, jos geenivirheen tiedetään olevan patogeeninen tai todennäköisesti patogeeninen ja se aiheuttaisi vakavaa terveydellistä haittaa syntymässä, lapsuudessa tai aikuisuudessa.(10) Suomessa alkiodiagnostiikkaa käytetään pääasiassa sikiöaikana tai lapsuudessa ilmeneviin sairauksiin (11).

Hreinssonin ym. (2020) mukaan yleisimmät sairaudet PGT-M:n indikaationa Pohjoismaissa vuonna 2018 olivat Huntingtonin tauti, myotoninen dystrofia, fragile-X-oireyhtymä, periytyvä rinta- ja munasarjasyöpäaalttius (BRCA1 ja BRCA 2), kystinen fibroosi ja Marfanin oireyhtymä(12). BRCA1- ja BRCA2-mutaatiot eivät kuitenkaan ole hyväksytyjä hoitoidikaatioita Suomessa(11).

Yhden geenin alkiodiagnostiikkaa voidaan tehdä myös mitokondriaalisesti (mtDNA) periytyvissä sairauksissa. Haasteena on heteroplasmia, eli patogeenisen variantin ja villityyppisen variantin ilmentyminen solussa samanaikaisesti. Patogeenisen variantin osuus vaihtelee sukusoluissa, ja sairauden oireet ilmenevät patogeenisen variantin määrän ylittäessä kynnystason. Alkiodiagnostiikalla voidaan valita ne alkiot, joiden mtDNA:ssa on kynnystason alle jäävä määrä patogeenista varianttia. Hoito vähentää lapsen sairastumisen riskiä, mutta ei täysin poista sitä, minkä vuoksi kyseinen indikaatio on kiistanalainen.(13)

Kromosomitranslokaatio voi aiheuttaa lapselle vaikean kehitysvammaisuuden, jos translokaatio periytyy balansoitumattomassa eli tasapainoittumattomassa muodossa. Rakenteellisten kromosomipoikkeavuuksien tutkiminen (PGT-SR) vaatii, että toisella vanhemmista on tiedossa oleva kromosomitranslokaatio, joka on tunnistettu geeniteknisin menetelmin. ESHRE:n suosituksen mukaisesti alkiodiagnostiikkaa voidaan suositella pariskunnalle vain, jos diagnostiikkaan käytettävän tekniikan avulla voidaan havaita kaikki muodot balansoitumattomasta translokaatiosta.(10)

1.2.2 Vakiintumattomat indikaatiot Suomessa

Kromosomimäärän tutkimiseksi tehtävää alkiodiagnostiikkaa (PGT-A) tehdään maailmanlaajuisesti mm. naisen korkean iän, toistuvien keskenmenojen ja alkion kiinnittymisen häiriöiden vuoksi. Tarkoituksena on parantaa todennäköisyyttä terveen lapsen syntymään.(10) Suomessa PGT-A-hoidot eivät yksinään kuulu julkisen sektorin hoitovalikoiman piiriin, mutta PGT-M hoitojen yhteydessä seulotaan aina myös alkion kromosomilukumäärä(3). Tässä opinnäytetyössä keskitytään PGT-SR:n ja PGT-M:n käsittelyyn, sillä PGT-A:n rooli Suomen julkisessa terveydenhuollossa ei ole vakiintunut.

VUS-geenivariantit (variant of uncertain significance) ovat kiistelty alkiodiagnostiikkahoidon indikaatio. ESHRE ei suosittele alkiodiagnostiikkaa, jos geenivariantin ilmenemisen kliinistä merkitystä ei ole tiedossa.(10) Kyseisten varianttien löytyminen genomista ei välttämättä selitä fenotyypin ilmentymistä, vaan variantti voi olla täysin merkityksetön. Tällaisessa tilanteessa alkiodiagnostiikalla ei voitaisi estää sairauden periytymistä jälkipolville. VUS:n perusteella ei Suomessa tehdä alkiodiagnostiikkaa(11).

ASRM (American Society for Reproductive Medicine) on koonnut julkaisussaan kiistanalaisia alkiodiagnostiikan indikaatioita(9). VUS:n lisäksi näihin kuuluvat sairaudet, joilla on matala riski siirtyä jälkipolvelle tai geenivirheen aiheuttaman sairauden todennäköisyys (penetranssi eli läpäisevyys) yksilön kohdalla on madaltunut. Lieväoireisissa sairauksissa alkiodiagnostiikkaa ei suositella. ASRM ei suosittele alkiodiagnostiikkaa autosomaalisesti resessiivisissä sairauksissa, jos vain toinen pariskunnan osapuolista on variantin kantaja ja heterotsygoottisena variantti ei aiheuta oireita. Alkiodiagnostiikkaa on käytetty myös vastasyntyneen hemolyyttisen sairauden estoon ja monitekijäisten sairauksien ehkäisyyn, mutta ASRM ei suosittele näitä alkiodiagnostiikan indikaatioiksi.(9)

ESHRE:n suositusten mukaan alkiodien valintaa HLA-typityksen mukaan (PGT-HLA) voidaan tehdä, jos perheessä sairaan lapsen henki voidaan pelastaa tai elinikää pidentää huomattavasti. PGT-HLA-hoidon tarkoituksena olisi saada sairaan lapsen HLA-tyyppiä vastaava sisarus, joka pystyisi antamaan kantasolusiirron sairaalle sisarukselleen. ESHRE:n suosituksen mukaan alkiodia ei tule valita HLA-typityksen perusteella, mikäli perheenjäsenellä

ei ole sairautta, johon kantasolusiirtoa harkittaisiin.(10) Suomessa HLA-tyypitys alkioista ei ole lainsäädännön nojalla sallittua (1).

1.3 Lainsäädäntö

Jokaisella alkiodiagnostiikkaa harjoittavalla maalla on oma lähestymistapansa alkiodiagnostiikan sääntelyyn. Ginoza ym. (2023) ovat julkaisussaan jakaneet 19 valtiota alkiodiagnostiikan sääntelyn mukaan kolmeen ryhmään. 11 valtiossa (mm. Itävalta, Belgia, Saksa, Kanada, Intia, Etelä-Korea) sääntely perustuu lainsäädäntöön. Seitsemässä valtiossa (mm. Australia, Kiina, Brasilia, USA) sääntely perustuu suosituksiin. Ainoastaan Meksikossa ei ole tunnistettavissa olevaa alkiodiagnostiikan sääntelyrunkoa.(14) Kahdessa Euroopan maassa, Maltalla ja Bosnia ja Herzegovinassa alkiodiagnostiikka ei ole sallittua(13).

Alkiodiagnostiikan indikaatiot vaihtelevat maiden välillä riippuen myös kyseisen maan lainsäädännöstä. Esimerkiksi Iso-Britanniassa HFEA (Human Fertilization and Embryology Authority) ylläpitää listaa sairauksista, jotka ovat hyväksytyt PGT-M:n indikaatioiksi. Vuonna 2018 kyseisellä listalla on ollut yli 500 sairautta(1). Opinnäytetyötä kirjoitettaessa listalla oli 1845 sairautta, mikä kertoo alkiodiagnostiikan kehityksestä sekä hoidon kattavuuden laajenemisesta(15).

Valtioneuvoston keskittämisasiasetuksen mukaan Suomessa julkisella sektorilla tehtävä alkiodiagnostiikka ja siihen liittyvät hoidot keskitetään HUSiin(16). Suomessa ei ole virallista listaa alkiodiagnostiikkaan oikeuttavista hoidon aiheista, vaan hoidettavista sairauksista päättävät pitkälti hoidosta vastaavat ammattilaiset(17). Samoin USA:ssa ei ole selkeää standardoitua listaa alkiodiagnostiikkahoidon indikaatioista, minkä takia eri klinikoiden ja laboratorioden linjauksissa saattaa olla eroja(18).

Suomessa vuonna 2007 voimaan tullut hedelmöityshoitolaki asettaa kriteerit alkiodiagnostiikkaan hyväksyttävillä sairauksilla. Lain mukaan lapsen ominaisuuksiin voidaan vaikuttaa, esimerkiksi alkiodiagnostiikan menetelmin, valikoimalla vakavan sairauden suhteen terveitä alkioita. Sukupuoleen saa vaikuttaa, jos sukupuolen määrittämisellä voidaan estää lapselle potentiaalisesti kehittyvä vakava sairaus, joka olisi yleisempi toisella sukupuolella.(19)

1.4 Alkiodiagnostiikan edellytykset ja vasta-aiheet

Alkiodiagnostiikkahoitoon pääsyn edellytykset ja vasta-aiheet ovat pitkälti samat kuin muissakin hedelmöityshoidoissa. ESHRE:n suositusten mukaisesti tulee kiinnittää huomiota naisen ikään, painoindeksiin (BMI), raskauden mahdollisiin terveysriskeihin sekä kummankin pariskunnan osapuolen psyykkiseen terveyteen.(10)

Hoitoja ei voida tehdä, jos oletetaan, että naiselle aiheutuisi hoidosta merkittävää haittaa munasarjojen stimulaatiovaiheessa, munasolujen keräyksen yhteydessä tai raskaudessa, samoin miehen sukusolujen keräyksestä ei saa aiheutua merkittävää haittaa. Komplikaatioriskiä lisäävä tekijä voi olla alkiodiagnostiikkahoidon indikaationa oleva perinnöllinen sairaus tai jokin muu terveydellinen tila. Hoidot ovat vasta-aiheisia, jos sikiölle tai syntyvälle lapselle koituu terveydellisiä riskejä. Riskin arviointiin kuuluu tarvittaessa lapsettomuushoitoja hakevan pariskunnan psyykkisen tilan ja muiden voimavarojen arviointi, jos ei muuten voida varmistua pariskunnan kyvystä tarjota lapselle tasapainoinen kehitys- ja kasvu ympäristö.(20)

Suomessa julkisen terveydenhuollon kiireettömän hoidon perusteiden mukaisesti hedelmöityshoitojen onnistumisen todennäköisyyttä tulee arvioida ennen hoitoa. Arvioidun onnistumistodennäköisyyden tulee olla vähintään 10%, jotta hoitoon voidaan ryhtyä(21). Merkittävimmät tekijät hoidon ennusteen ja raskausriskien kannalta ovat naisen ikä ja ylipaino. Molemmat tekijät vaikuttavat myös miehen hedelmällisyyteen. Tarkat lähetekriteerit BMI:n ja iän osalta ovat saattaneet vaihdella vuosien saatossa. Molemmilta pariskunnan osapuolilta edellytetään tupakoimattomuutta.(3,20) Pariskunnalla saa olla korkeintaan yksi yhteinen, terve lapsi. Alkiodiagnostiikkaa voidaan tehdä myös itselliselle vanhemmalle muiden hedelmöityshoitokriteerien mukaisesti. Alkiodiagnostiikkaa ei voida toteuttaa, jos fertiliteettiselvityksissä todetaan este koeputkihedelmöitykselle tai jos hoidettavan naisen munasarjakapasiteetti on merkittävästi alentunut. Julkisella sektorilla tarjotaan korkeintaan kolme hoitokertaa yhtä tervettä, syntyvää lasta kohden. Myös aiemmat lahjasolu- ja koeputkihedelmöityshoidot sekä yksityisellä sektorilla tehdyt alkiodiagnostiikkahoidot saattavat vaikuttaa julkisessa terveydenhuollossa tarjottavien hoitokertojen määrään.(3)

Yleisten hedelmöityshoitokriteerien kanssa linjassa olevien edellytysten lisäksi geenivirheen tai kromosomipoikkeavuuden pitää olla tutkittavissa ajankohtaisilla alkiodiagnostiikan

menetelmillä. Geenipoikkeavuuden tulee täyttää kappaleessa 1.2 kuvatut hyväksytyjen indikaatioiden kriteerit patogeenisuuden ja sairauden taudinkuvan osalta.

1.5 Alkiodiagnostiikan riskit ja virhelähteet

1.5.1 Hoitoon liittyvät komplikaatiot

Alkiodiagnostiikkaan liittyviin ja tavanomaisiin hedelmöityshoitoihin liittyvät samat komplikaatoriskit. Munasarjojen hormonistimulaation yleisin komplikaatio on munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS). Nastrin ym. (2015) katsauksessa keskivaikean tai vakavan OHSS:n esiintyvyys hedelmöityshoitojen yhteydessä oli 3,8% (2,3-5,6%).(22). Vaikeimmillaan OHSS voi aiheuttaa muiden elinten toimintahäiriöitä kuten munuaisten vajaatoimintaa, akuuttia hengitysvaikeutta (ARDS) sekä tromboembolioita. Munasarjojen stimulaatio lisää kypsien follikkelirakkuloiden määrää ja suurentaa munasarjojen kokoa, mikä voi altistaa kystien puhkeamiselle ja verenvuodoille sekä munasarjan torsiolle.(23) Stimulaatiokäytäntöjen kehittyminen on kuitenkin merkittävästi vähentänyt riskiä vaikeaan hyperstimulaatioon(24).

Munasolujen keräykseen liittyy infektioriski. Neulan mukana bakteereja voi kulkeutua vatsaonteloon tai punktioneulalla saatetaan epätarkoituksenmukaisesti pistää suoleen. Punktion liittyy aina myös verenvuodon riski. Emättimen seinämä on yleisin vuotopaikka, vatsaontelon sisäiset vuodot puolestaan ovat harvinaisia. Poikkeuksellisina komplikaatioina on raportoitu vaginan seinän repeäminen, virtsanjohtimen tukos tai punktio, selkänikaman osteomyeliitti ja emättimen pohjan puudutuksesta aiheutunut myrkytys.(23)

1.5.2 Raskauteen ja lapsen terveyteen liittyvät riskit

Koeputkihedelmöityksellä (IVF, in vitro fertilization) tai mikrohedelmöityksellä (ICSI, intracytoplasmic sperm injection) alkunsa saaneissa raskauksissa on tiedetysti suurempi riski ennenaikaiselle synnytykselle, ennenaikaiselle sikiökalvojen rikkoutumiselle, etisistukalle, istukan irtaumalle ja sikiön pienipainoisuudelle (SGA). Äidillä on suurentunut riski raskaudenaikaiselle hypertensiolle ja raskausdiabetekselle.(25)

Tutkimuksessaan Feldman ym. (2023) vertailivat alkiodiagnostiikalla (PGT-M) tutkittuja raskauksia IVF-alkuisiin ja spontaaneihin raskauksiin verrattuna. Yksisikiöisissä raskauksissa

SGA oli yleisempää PGT-M-ryhmässä sekä IVF-ryhmään (12.4% vs 4.5%; OR 3; 95% CI 1.7–5.2) että spontaaniraskauksien ryhmään verrattuna (12.4% vs 3.9%; OR 3.4; 95% CI 2.4–4.9). Ennenaikaisen synnytyksen (ennen 37 raskausviikkoa) riski oli suurentunut PGT-M-ryhmässä spontaaniraskauksien ryhmään verrattuna (10.1% vs 6.4%; aOR 1.6; 95% CI 1.1–2.4) mutta ei IVF-ryhmään verrattuna (10.1% vs 11.3%, aOR 0.85; 95% CI 0.5–1.35). Keisarinleikkaus oli yleisempää IVF-ryhmässä spontaaniraskauksien ryhmään verrattuna. PGT-M-ryhmän ja spontaaniraskauksien ryhmän välillä ei ollut merkittävää eroa.(25)

Alkiodiagnostiikalla tutkituissa raskauksissa hypertensiivisten ongelmien osuus oli suurentunut PGT-M ryhmässä IVF-ryhmään (6.9% vs 4.7%; OR 1.5; 95%; CI 0.8–2.7) ja spontaaniraskauksien ryhmään verrattuna (6.9% vs 2.3%; OR 3.1; 95% CI 1.9–4.9). Raskausdiabeteksen riski oli matalampi alkiodiagnostiikkaryhmässä IVF-ryhmään verrattuna (9.2% vs 15.6%; aOR 0.55; 95% CI 0.3–0.8). Tutkimuksessa vertailtiin myös vastasyntyneiden sukupuolta, syntymäpainoa ja kuolleisuutta sekä sairaalapäiviä ja tehohoidon tarvetta synnytyksen jälkeen. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa näiden tekijöiden osalta.(25)

Alteri ym. (2023) vertailivat katsauksessaan lasten pitkäaikaisterveyttä PGT-A-hoidetuilla ja ei-PGT-hoidetuilla lapsilla. Katsauksessa havaittiin motorisia toimintahäiriöitä ja lieviä neurologisia poikkeavuuksia PGT-A-hoidetuilla lapsilla 18 kuukauden iässä verrattuna kontrolliryhmään. Yhdeksän vuoden iässä merkittävää eroa ei ollut. Psykkisessä ja psykomotorisessa kehityksessä, anomalioiden määrässä tai verenpaine-tiloissa ei havaittu eroja tutkimusryhmien välillä. Aiheesta on tehty liian vähän tutkimusta, jotta saatuja tuloksia voitaisiin pitää luotettavina.(26)

1.5.3 Geneettisen analyysin virhe ja virhelähteet

On pieni todennäköisyys, että kohtuun siirretty alkiodiagnostiikalla testattu alkio onkin tutkittavan geenipoikkeavuuden suhteen sairas. Virhemarginaali on yleensä alle 3 %(3). Wiltonin ym. (2009) tutkimuksessa oli mukana 2538 PCR-pohjaista PGT-M -sykliä, joista 12:ssa (0,40%) todettiin raskauden aikana geenivariantin suhteen sairas sikiö tai raskaus päättyi sairaan lapsen syntymään. Kymmenen vääristä diagnooseista ilmeni sikiödiagnostiikassa ja kaksi lapsen seurannassa syntymän jälkeen.(27)

Geenianalyysitekniikoiden paraneminen on vähentänyt teknisistä syistä johtuvia virheitä, kuten alleelien katoamista, kontaminaatiota ja DNA-amplifikaation epäonnistumista. Ihmisestä ja biologistista johtuvia virheitä tapahtuu edelleen. Ihmisestä johtuvia virheitä ovat esimerkiksi väärän alkion siirto, virheellinen näytteiden merkitseminen sekä spontaanit raskaudet alkiodiagnostiikkahoidon aikana. Biologiset syyt liittyvät mosaikismiin, havaitsematta jääneisiin kaksoisrekombinaatioihin (double crossover/recombination), sukulaisuuteen ja geenin sijaintiin sentromeerin tai telomeerin lähellä.(28)

Virhemahdollisuuden vuoksi alkiodiagnostiikalla alkunsa saaneissa raskauksissa tarjotaan sikiödiagnostiikkaa. Tutkimus voidaan tehdä istukka- tai lapsivesinäytteestä. Päätös invasiivisesta eli kajoavasta sikiödiagnostiikasta kuuluu aina pariskunnalle. Invasiivisiin tutkimuksiin liittyy keskenmenoriski, jonka on ajateltu olevan 0,5–1 % luokkaa(29). Akolkarin ym. (2015) systemaattisessa katsauksessa arvioitiin lapsivesinäytteenoton aiheuttavan 0,1 % ja istukkanäytteenoton 0,2 % riskin keskenmenolle. Systemaattisessa katsauksessa ei kuitenkaan löydetty merkitsevää eroa keskenmenojen yleisyydessä sikiödiagnostiikkaa läpikäyneen ryhmän ja kontrolliryhmän välillä.(30) Sikiödiagnostiikan sijaan alkiodiagnostiikan tulos voidaan varmistaa myös diagnostisella testillä lapsen syntymän jälkeen. Aikuisiällä alkavissa sairauksissa tätä toimintatapaa ei tule käyttää eettisistä syistä(28).

Osassa raskauksista voidaan invasiivisten tekniikoiden sijaan käyttää non-invasiivista sikiöseulontaa (NIPT, non-invasive prenatal test). NIPT-menetelmää on käytetty erityisesti kromosomipoikkeavuuksien ja sukupuolen määrittämisessä, mutta käyttömahdollisuudet ovat laajentuneet myös yhden geenivirheen tutkimiseen tietyissä tilanteissa. NIPT:ssa äidin verestä eristetään sikiön soluvapaata DNA:ta.(28) Istukkaan tai lapsiveteen ei tarvitse kajoa, mikä tekee tekniikasta turvallisemman.

1.5.4 Hoidon onnistuminen

Van Der Kelen ym. (2021) tutkivat hoidon onnistumisen todennäköisyyteen vaikuttavia tekijöitä PGT-M-potilailla. Kumulatiivinen elävänä syntyneiden lasten osuus CLBR (CLBR, cumulative live birth rate) kuvaa toivottuun tulokseen, lapsen syntymään, johtaneiden alkiodiagnostiikkahoitojen osuutta. CLBR oli suurimmillaan naisen ollessa 27 vuoden iässä, jonka jälkeen CLBR laski. 41–45-vuotiailla naisilla CLBR oli huono tai erittäin huono.(31)

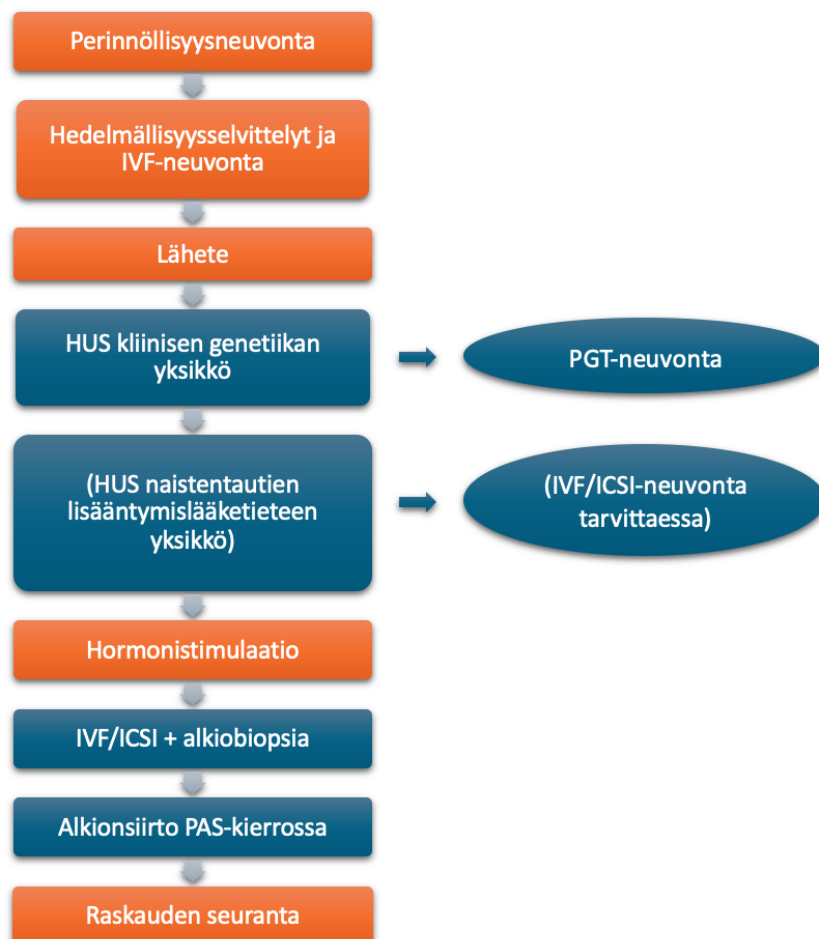
PGT-hoitoja edeltävien hedelmöityshoitoyritysten suuri määrä ennusti huonompaa todennäköisyyttä hoidon onnistumiselle. Yhden aiemman hedelmöityshoitokerran jälkeen CLBR oli 31 % ja laski asteittain hoitokertojen lisääntyessä. Suurempi siirtokelpoisten alkiodien määrä ennusti parempaa hoitotulosta. PGT-M potilailla oli enemmän kerättyjä munasoluja, mutta vähemmän siirtokelpoisia alkioita kontrolliryhmään (tavallinen IVF) verrattuna.(31)

1.6 Hoitopolku Suomessa

Alkiodiagnostiikan hoitopolun vaiheet Suomessa on avattu kuvassa 2. Alkiodiagnostiikkaa harkittaessa potilaille tarjotaan perinnöllisyysneuvontaa oman alueen yliopistosairaalan kliinisen genetiikan yksikössä. Kaikki alkiodiagnostiikkahoidot tehdään keskitetysti HUSin alkiodiagnostiikkayksikössä. Syksystä 2022 lähtien HUS-alueen ulkopuolelta tulevilta potilailta on vaadittu hedelmällisyys selvittelyt oman alueen naistentautien poliklinikalla. Jos hedelmällisyys todetaan riittäväksi, tehdään lähete HUSin kliinisen genetiikan yksikköön alkiodiagnostiikan harkintaan.(3) Läheteet käsitellään moniammatillisessa PGT-kokouksessa, johon osallistuu lapsettomuus- ja perinnöllisyyslääkärit sekä IVF-biologi(1). Työryhmä arvioi alkiodiagnostiikan kriteerien täyttymisen ja tekee päätöksen alkiodiagnostiikkahoidon aloituksesta. ja HUS kliinisen genetiikan perinnöllisyyslääkäri antaa pariskunnalle PGT-neuvonnan.(3) Munasarjastimulaatio suunnitellaan HUSin tai oman keskussairaalan lapsettomuushoitoyksikössä.

Munasarjojen hormonistimulaatio tapahtuu yleensä oman hyvinvointialueen (aiemmin sairaanhoitopiirin) lapsettomuusyksikössä. Munasolujen keräys ja hedelmöitys sekä alkiodien biopsia, pakastus (vitriifikaatio) ja pakastealkionsiirto (PAS) tehdään HUS Naistenklinikassa. Raskauden seuranta ja mahdollinen sikiödiagnostiikka tapahtuvat oman hyvinvointialueen yksikössä.(1)

Kuva 2. Alkiodiagnostiikan hoitopolku mukaillen Hyden-Granskog ym. kuva 3 (2018) ja Tanner ym. kuva 3 (2024). Oranssilla oman alueen yksikössä ja sinisellä HUSin yksikössä tapahtuvat vaiheet.



1.7 Alkiodiagnostiikan vaiheet

Hormonistimulaatio ja munasolujen keräys tapahtuvat samoin kuin tavallisessa hedelmöityshoidossa. Mikäli hyperstimulaation riski ei ole suuri, pyritään ns. pitkään stimulaatioprotokollaan, jossa munasarja-aivolisäkeakselia vaimennetaan GnRH-agonistilla ennen follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) aloitusta. Näin pyritään mahdollisimman hyvään munasolumäärään (tavoitteena n. 10–20 munasolua), ja lisäksi pitkä hoitokaava mahdollistaa munasolukeräyksen ja sen myötä myös alkiobiopsian ajoittamisen toivotulle viikonpäivälle. Hedelmöitysmenetelmä pitää arvioida mahdollisen kontaminaatoriskin suhteen. ICSI on suositeltavampi maljahedelmöitykseen verrattuna, koska IVF:ssä on riski kumulussolujen

(cumulus cells) ja residuaalisiittiöiden kontaminaatiolle.(13) Hedelmöittyneitä munasoluja viljellään nykyään blastokystivaiheeseen saakka, useimmiten 5(–6) päivää. Biopsoinnin jälkeen alkiot pakastetaan odottamaan tutkimusten tuloksia.

Alkiobiopsian toteutukselle on kolme eri vaihtoehtoa: napasolubiopsia (polar body biopsy), blastomeeribiopsia (blastomere biopsy, cleavage-stage biopsy) tai blastokysti- eli TE-biopsia (blastocyst biopsy, trophoectoderm biopsy). Napasolut (PBs, polar bodies) ovat meioottisessa jakautumisessa syntyviä soluja, joilla on sama geneettinen materiaali kuin munasolulla. Napasolubiopsiassa poistetaan kaksi napasolua, joista alkiodiagnostiikka tehdään. Tekniikan etuna on, ettei napasolun poisto vaikuta alkion kehitykseen. Napasolubiopsialla voidaan testata ainoastaan äidin geenimateriaalia, mikä rajoittaa tekniikan käyttöä vain äidiltä periytyvään varianttiin.(32)

Blastomeeribiopsia tehdään kolmen päivän kuluttua hedelmöityksestä, kun alkio on 6–8-soluinen(33). Blastomeeribiopsia oli pitkään alkiobiopsian käytetyin muoto(13). Alkiosta irrotetaan yksi tai kaksi blastomeeria biopsiaa varten. Kahdesta solusta tehtävä biopsia on geneettisen diagnoosin kannalta tarkempi, mutta saattaa haitata alkionkehitystä.(32)

Blastokystibiopsia on syrjäyttänyt blastomeeribiopsian yleisimmin käytettynä biopsiamenetelmänä. Blastokystibiopsia tehdään viidentenä tai kuudentena päivänä hedelmöityksestä, jolloin soluja on 80-100. Blastokystibiopsiassa alkion trofektodermista eli ulkosolumassasta otetaan viidestä kuuteen solua tutkittavaksi.(33) Tekniikan ajatellaan olevan vähemmän invasiivinen blastomeeribiopsiaan verrattuna, koska soluja irrotetaan prosentuaalisesti pienempi määrä. Alkioiden pakastaminen blastokystivaiheessa on myös tehokkaampaa blastomeerivaiheeseen verrattuna.(32)

Biopsoitujen solujen DNA amplifikoidaan esimerkiksi PCR:lla, jonka jälkeen DNA analysoidaan käyttötarkoituksen mukaan valitulla menetelmällä. Käytetyimpiä DNA:n analysointitekniikoita ovat rinnakkaissekvensointi eli NGS (Next-Generation Sequencing), molekyylikaryotyypitys eli aCGH (Array-Comparative Genomic Hybridization) sekä karyomapping, joka on SNP-array -tekniikan sovellus.(34) FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) oli aiemmin runsaasti käytetty analyysimenetelmä, mutta uudemmat tekniikat ovat osittain syrjäyttäneet sen.(1)

PGT-SR:ssa käytettäviä tekniikoita ovat NGS ja FISH. NGS:n etuna on kaikkien kromosomien tutkiminen, kun taas FISH:lla voidaan tutkia vain tietyt kromosomit.(35) PGT-M:ssa voidaan käyttää NGS:a tai karyomappingia, jolla voidaan tutkia yksittäisten geenien mutaatiot (PGT-M) ja kromosomiluku (PGT-A) samanaikaisesti(1,13).

Alkiot yleensä pakastetaan vitrifikaatiomenetelmällä, sillä geneettinen analyysi ei ehdi valmistua tarpeeksi nopeasti, jotta alkionsiirto voitaisiin toteuttaa samassa kuukautiskierrossa. Terveet alkiot sulatetaan ja siirretään myöhemmin yksi kerrallaan kohtuun luonnollisessa kuukautiskierrossa tai hormonipohjustuksen jälkeen.(1) Kryosäilytetyistä alkiosta yli 90% selviää ja jäädytetyillä alkiolla on yhtä suuret mahdollisuudet kiinnittyä kohdun limakalvoon kuin tuoreilla alkiolla(12). Alkioiden kryosäilytys vähentää tarvetta siirtää useampi alkiio samanaikaisesti, jolloin vältetään monisikiöraskaus ja sen tuomat riskit.

1.8 Alkiodiagnostiikkahoitojen tuloksia

Hydén-Granskog ym. (2018) ovat keränneet julkaisussaan Suomessa HUS Naistenklinikassa tehtyjen alkiodiagnostiikkahoitojen tuloksia vuosilta 2000-2017. Vuosina 2000-2014 alkiodiagnostiikkaa tehtiin 89 pariskunnalle, joista 22 paria (25 %) sai ainakin yhden lapsen. Vuosien 2015-2017 aikana alkiodiagnostiikkahoitoja tehtiin 60 pariskunnalle, joista 22 (37 %) sai ainakin yhden lapsen.(1) Tuloksia tarkastellessa tulee huomioida, että tutkimuksen jälkimmäinen ajanjakso on pituudeltaan vain viidesosa ensimmäisestä.

PGT-M-hoitoja tehtiin vuosina 2000-2014 yhteensä 55, johon on laskettuna myös sukupuolen määrittäminen X-kromosomaalisen taudin takia. Alkionsiirtoja tehtiin 58 kappaletta, joista 14 (24 %) eteni synnytykseen. Vuosina 2015-2017 tehtiin vastaavasti 51 PGT-M-hoitoa ja 37 siirtoa, joista 12 (32 %) eteni synnytykseen.(1)

PGT-SR-hoitoja tehtiin vuosina 2000-2014 yhteensä 112 kappaletta. Siirtoja tehtiin 105 kappaletta, joista 11 (10 %) eteni synnytykseen. Vuosina 2015-2017 tehtiin 41 PGT-SR-hoitoa. Siirtoja tehtiin 23, joista 12 (52%) eteni synnytykseen. Lisäksi vuosina 2000-2017 tehtiin yhteensä neljä PGT-A-hoitoa, joista kolme eteni alkionsiirtoon. Näistä yksikään ei edennyt synnytykseen.(1)

ESHRE on kerännyt dataa PGT-hoitojen tuloksista eri alkiodiagnostiikkaa toteuttavista keskuksista vuodesta 1997 alkaen. Suurin osa keskuksista sijaitsee Euroopan maissa. Tällä hetkellä viimeisin saatavilla oleva julkaisu käsittelee vuoden 2018 alkiodiagnostiikan tuloksia. Oheisessa taulukossa (taulukko 1) on käsitelty ESHRE:n tulosten pohjalta alkiodiagnostiikan määriä vuosina 2016-2018. Vuosien 2016 ja 2017 tulokset on alkuperäisjulkaisussa ilmoitettu yhdessä.(4,36)

Taulukko 1. Alkiodiagnostiikan tuloksia ESHRE:n julkaisujen pohjalta 2016-2018. Mukaillen Van Montfoort ym. (2021) ja Spinella ym. (2023)(4,36).

Vuosi		PGT-M	PGT-SR	PGT-A	PGT-M/SR + PGT-A	Yhteensä
2016–2017 (61 PGT-yksikköä)	PGT-analyysit	3098	1018	4033	654	8803 (100 %)
	Analysoidut alkiot	17 527	4894	14 559	3227	40 207
	Diagnosoidut alkiot, n (% analysoiduista alkiosta)	15 418 (88 %)	4577 (94 %)	14 105 (97 %)	3065 (95 %)	37 165
	Alkionsiirrot	3182	773	2684	540	7179
	Elävänä syntyneet lapset, n (% alkionsiirroista)	787 (25 %)	175 (23 %)	1084 (40 %)	215 (39 %)	2261 (31 %)
2018 (44 PGT-yksikköä)	PGT-analyysit	1388 (27 %)	462 (9 %)	3003 (58 %)	338 (7 %)	5191 (100 %)
	Analysoidut alkiot	7396	2212	9416	1810	20 998 (100 %)
	Diagnosoidut alkiot, n (% analysoiduista alkiosta)	6454 (87 %)	2032 (92 %)	9163 (98 %)	1666 (96 %)	19 315 (93 %)
	Alkionsiirrot	1375	326	1862	260	3823
	Elävänä syntyneet lapset, n (% alkionsiirroista)	352 (26 %)	77 (24 %)	838 (45 %)	113 (43 %)	1380

1.9 Eettiset kysymykset ja tulevaisuus

Alkiodiagnostiikan liittyy useita eettisiä kysymyksiä, jotka ovat herättäneet yhä enemmän kiinnostusta hoitomuodon lisääntyessä. Alon ym. (2024) keräsivät ja analysoivat julkaisussaan vuosilta 1999-2019 alkiodiagnostiikkaan liittyvää kirjallisuutta, jossa huomioitiin eettiset, lainsäädännölliset ja sosiaaliset vaikutukset (ethical, legal, and social implications, ELSI).(37) Tässä kappaleessa käsitellään muutamia teemoja.

Alkiodiagnostiikka vaatii huolellista potilaiden informointia ja neuvontaa. Jokaiseen hoitoon liittyy riski väärälle diagnoosille sekä hoidon epäonnistumiselle. Tekniikoiden kehittyessä alkiodiagnostiikan avulla voidaan havaita yhä enemmän poikkeavuuksia. Kysymys geenivirhettä kantavan alkion siirrosta asettaa pariskunnan ja lääkärin vaikean eettisen pohdinnan äärelle, johon olisi järkevää varautua jo etukäteen. Alonin ym. (2024) mukaan aihe on kliinisesti merkittävä, mutta ei ole saanut riittävästi akateemista huomiota, joskin kiinnostus aihetta kohtaan on lisääntynyt 2010-luvun lopulla.(37)

Eugeniikka ja syrjintä liittyen esimerkiksi sukupuolta, vammaisuutta tai kuuroutta kohtaan herättivät huolta erityisesti alkiodiagnostiikan alkutaipaleella. Ei-lääketieteellinen sukupuolen valinta alkiodiagnostiikan avulla on kiellettyä useissa maissa. Sukupuolen valintaa tulisi tehdä ainoastaan lääketieteellisissä tarkoituksissa, kuten X-kromosomaalisesti periytyvissä sairauksissa. Samoin alkiodiagnostiikkaa käytetään hyvin harvoin lievien kehitysvammojen ehkäisemiseen. Alon ym. (2024) tiivistävät näiden eettisten kysymyksien olevan kliinisessä työssä harvoin olennaisia.(37)

Kuten kappaleessa 1.2.2 on mainittu, PGT-HLA-hoitoja tehdään, jotta voidaan varmistaa syntyvän lapsen kudossopivuus vastaamaan perheen sairasta sisarusta(10). Aihe herättää keskustelua syntyvän luovuttajalapsen oikeuksien kannalta. Lapsen tulisi olla muutoinkin toivottu, eikä ainoastaan mahdollisen kantasolu- ja elinluovuttajan roolin kannalta. Alon ym. (2024) mukaan kysymys lapsen autonomiasta ja arvostuksesta on ollut julkaisuun koottujen artikkelien yleisin PGT-HLA:aan liittyvä huolenaihe.(37)

Amerikan lisääntymislääketieteen yhdistyksen eettinen komitea (eng. Ethics committee of the American Society for Reproductive Medicine) (2018) käsitteli artikkelissaan puoltavia ja vastustavia perusteluja liittyen PGT-M:n käyttöön aikuisiällä ilmenevissä sairauksissa. Aihetta

puolustavat argumentoivat alkiodiagnostiikan antavan pariskunnalle vaihtoehdon estää patogeenisen variantin siirtymistä jälkipolvelle, mikä tukee lisääntymisvapauden periaatteita. Alkiodiagnostiikka myös vähentäisi perheen huolta liittyen lapsen mahdolliseen myöhempään sairastumisriskiin, sillä yleisen käytännön mukaan lapsen geeniperimää sairauden suhteen ei voida testata ennen 18 ikävuotta ilman lääketieteellistä perustetta. Alkiodiagnostiikkaa on perusteltu myös kustannustehokkuuden näkökulmasta, koska hoidolla voitaisiin välttää diagnostiikan ja mahdollisten pitkäaikaisten hoitojen aiheuttamat kustannukset tulevaisuudessa. Toisaalta alkiodiagnostiikka itsessäänkin tuottaa kohtalaisia kustannuksia. Perusteluna aikuisiän sairauksiin käytettävää alkiodiagnostiikkaa vastaan puhuu hoidon epävarmuus. Hoito on kallista, mutta ei välttämättä johda raskauteen. Lisäksi hoitoon liittyy aina väärän diagnoosin mahdollisuus. Muina perusteluina on käytetty lääketieteen jatkuvaa kehitystä, minkä ansiosta sairauksia mahdollisesti voitaisiin hoitaa tulevaisuudessa. Alkiodiagnostiikkaa suunniteltaessa tulisi ottaa huomioon myös sairauksien matala penetranssi, jolloin hoidon toteuttamisessa tulisi käyttää erityistä harkintaa. Loppuyhteenvedona komitea toteaa alkiodiagnostiikan soveltamisen aikuisiän sairauksiin olevan eettisesti hyväksyttävää.(38)

Myöhemmällä iällä puhkeavissa sairauksissa, voidaan käyttää tulosta salaavaa testausta (eng. non-disclosure testing). Ajatuksena on, että oireettomalla henkilöllä, jonka suvussa on vakava aikuisiällä ilmenevä sairaus, kuten Huntingtonin tauti, on halutessaan oikeus pysyä tietämättömänä omasta geneettisestä statuksestaan.(37) Salaavan testauksen riskinä on, että alkiodiagnostiikkahoito suoritetaan turhaan, jos kumpikaan pariskunnan osapuolista ei sukuhistoriasta huolimatta kannu kyseistä sairautta aiheuttavaa varianttia. ESHRE suosittelee variantin poissulkevaa testausta tulokset salaavan testauksen edelle(10).

Aikuisiällä kehittyvien perinnöllisten sairauksien lisäksi on pohdittu alkiodiagnostiikan soveltamista tulevaisuudessa monitekijäisiin sairauksiin (PGT for polygenic disorders, PGT-P). Monitekijäisten sairauksien kohdalla sairauden ilmenemiseen vaikuttavat useat tekijät, kuten muut geenit ja ympäristö. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi diabetes, kardiovaskulaarisairaudet sekä monet syövät. Kyseiset tautitilat ovat väestössä yleisiä. PGT-P:llä tähdätään sairastumisriskin pienenemiseen, mutta taudin puhkeamista ei voida estää ainoastaan alkiodiagnostiikan menetelmin. Nämä lähtökohdat tulee ottaa huomioon, jos alkiodiagnostiikkaa suositellaan jatkossa myös monitekijäisiin sairauksiin.(37)

2 Alkiodiagnostiikkahoidot Tyksissä 2010-2019

2.1 Taustaa

Suomessa kliinisen genetiikan yksiköitä on ainoastaan yliopistosairaaloissa. Tutkimuksessa tarkasteltavana ajanjaksona Suomen terveydenhuolto oli hallinnollisesti jaettu alueittain sairaanhoitopiireihin. Muutos hyvinvointialueiksi tapahtui porrastetusti 2021-2023. Tässä tutkimuksessa käytetään nimitystä sairaanhoitopiiri, koska vuosina 2010-2019 oli voimassa vanha jaottelu sairaanhoitopiireihin. Tyksin kliinisen genetiikan yksikön vastuualueeseen kuuluivat Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri, Satakunnan sairaanhoitopiiri, Vaasan sairaanhoitopiiri ja Ahvenanmaa.

2.2 Tutkimusmenetelmät

Tutkimuspotilaat etsittiin Auria Tietopalvelun tekemän haun perusteella. Hakukriteerinä oli 1.1.2010–31.12.2019 aikana alkiodiagnostiikkaindikaatiolla Tyks klinisen genetiikan vastuualueelta HUS klinisen genetiikan yksikköön lähetetyt potilaat. Kaikki Tyksin vastuualueelta lähetetyt potilaat eivät olleet jääneet Aurian tekemään hakuun, koska lähetekäytäntöjen muuttumisen takia osa alkiodiagnostiikkaindikaatioilla lähetetyistä potilaista oli saanut lähetteen Tyksin naistentautien yksiköstä, joten hakua täydennettiin Babe-järjestelmän tiedoilla. Tutkimuskriteerit täyttäneitä potilaita löytyi 30. Tutkimuslupanumero VSSH / 2022 / 43755.

Tutkimuksessa etsittiin retrospektiivisesti potilaskertomuksista alkiodiagnostiikan kannalta oleelliset tiedot, jotka kerättiin Excel-taulukoon. Potilastiedot kerättiin ainoastaan Tyksin sähköisestä potilastietojärjestelmästä sekä Tyksin klinisen genetiikan paperisesta potilastietoarkistosta. Tutkimusdata analysoitiin käyttämällä Excelin laskutoimintoja. Kaikki potilastiedot kerättiin ja analysoitiin 31.5.2024 mennessä.

Jokaisesta pariskunnasta määritettiin naisen syntymäaika ja ikä kuukauden tarkkuudella lähetteen tekohetkellä, hoidon aloituksen aikaan ja mahdollisen lapsen syntymän aikaan. Lähetepäivämääräksi ja hoidon aloituksen päivämääräksi merkittiin kyseisen kuukauden ensimmäinen päivä. Miehen ikää ei määritetty, koska sen ei katsottu tämän tutkimuksen kannalta vaikuttavan hoidon tulokseen. Naispotilaan pariteetti eli raskaudet ja synnytykset

ennen läheteajankohtaa määritettiin. Pariteetin selitteessä huomioitiin aiemmat IVF-alkuiset raskaudet. Naisen raskaushistorian osalta kerättiin tiedot aiemmista keskenmenoista, geneettisistä keskeytyksistä ja kohdunulkoisista raskauksista. Perheen aiemmin syntyneiden lasten osalta eriteltiin, oliko kyseessä tutkittavan geenivirheen suhteen sairas vai terve lapsi.

Genetiikan osalta potilasarkistoista etsittiin alkiodiagnostiikan indikaationa oleva sairaus sekä siihen liittyvä geeni ja geenivirhe. Geenivirhe ja genotyyppi määritettiin vain niiltä pariskunnan osapuolilta, joilla geneettisten tutkimusten perusteella kyseinen geenivirhe ilmenee. Sairauden periytymismalli määriteltiin kirjallisuuden perusteella. Tutkimuspotilaan potilasasiakirjoista etsittiin mainitut sukulaiset, joilla perinnöllinen sairaus tiedettävästi esiintyi.

Alkiodiagnostiikkaan liittyen potilaskertomuksista etsittiin seuraavat tiedot: suunnitellut alkiodiagnostiikkahoidot, toteutuneet alkiodiagnostiikkahoidot, raskaustulokset, lapsen syntymäaika kuukauden tarkkuudella, mahdollisen tehdyn sikiötutkimuksen tulos sekä hoidon keskeytyksen syy, jos alkiodiagnostiikkaan ei ole lähetteen tekemisestä huolimatta ryhdytty tai jos hoito jätettiin kesken. Suunnitelluksi hoidoksi laskettiin, jos pariskunta on käynyt PGT-hoidon suunnittelukäynnillä. Toteutuneeksi hoidoksi laskettiin toteutunut sukusolujen keräys, jonka jälkeen yritettiin IVF- tai ICSI-menetelmällä hedelmöittää munasolut. Lisäksi määritettiin kerättyjen kypsien munasolujen lukumäärä, blastokystivaiheeseen edenneiden alkuiden lukumäärä ja siirtokelpoisten alkuiden lukumäärä alkiodiagnostiikkahoitoa kohden. Jos kypsien munasolujen lukumäärä ei ollut tiedossa, mutta hedelmöittyneitä munasoluja oli edennyt blastokystivaiheeseen, merkittiin kypsien munasolujen lukumääräksi sama kuin blastokystivaiheeseen edenneiden alkuiden määrä.

2.3 Tulokset

Tutkimusaineisto koostui 30 potilaasta, joista oli tehty alkiodiagnostiikkalähete. Lähetteen määrät vuosittain on ilmoitettu alla (taulukko 2). Lähetepariskunnista kolme muutti lähetteen jälkeen toiselle paikkakunnalle. Kolmen pariskunnan kotipaikkakunta sijaitsi Vaasan, Satakunnan tai Ahvenanmaan alueella. Näiden pariskuntien kohdalla tietoa hoidon tuloksista ei voitu määrittää Tyksin potilastietojärjestelmästä. Kyseisten pariskuntien tiedoista on tutkimuksessa huomioitu vain alkiodiagnostiikan indikaatio, geeni, geenivirhe, periytymismalli ja naisen ikä lähetehetkellä.

Taulukko 2. Läheteiden määrät vuosittain.

Vuosi	Läheteiden lukumäärä
2010	0
2011	0
2012	3
2013	0
2014	3
2015	3
2016	2
2017	2
2018	5
2019	12

Alkiodiagnostiikkaan läheteen saaneiden naisten ikä oli keskimäärin 29,8 vuotta (21,6–41,9). Hoidon aloituksen aikaan tutkimuspariskunnan naisen ikä oli keskimäärin 31,8 vuotta (24,6–39,8). Aloitushetkellä naisen ikä oli lapsen syntymään johtaneissa hoidoissa keskimäärin 30,6 vuotta (26,6–33,2), raskauteen johtaneissa hoidoissa 30,8 vuotta (26,6–33,2) ja ei raskauteen johtaneissa hoidoissa 32,0 (24,6–39,8). Äidin ikä oli ensimmäisen lapsen syntyessä keskimäärin 32,3 vuotta (28,6–35,7) ja toisen lapsen syntyessä keskimäärin 36,0 vuotta (34,8–37,2).

Aikaväli läheteajankohdasta hoidon alkuun oli keskimäärin 1,3 vuotta (0,3–3,4). PGT-menetelmin toista lasta yritettäessä läheteen ja hoidon uudelleen aloittamisen välillä oli keskimäärin 4,8 vuotta (4,1–5,3). Keskimääräinen aika läheteajankohdasta ensimmäisen lapsen syntymään oli 2,8 vuotta (1,8–4,7) ja toisen lapsen syntymään 6,0 vuotta (5,7–6,3). Kahdessa tapauksessa tekninen ongelma viivästytti hoidon aloitusta n. 4–5 kuukautta. Yksittäisinä syinä hoidon aloittamisen viivästykselle olivat terveydellinen tilanne sekä myoomaleikkaus ennen alkionsiirtoa. Kolmessa tapauksessa spontaanit raskaudet siirsivät hoidon aloitusta tai viivästyttivät jo aloitettua hoitoa.

Alkiodiagnostiikan indikaationa oli 20 tapauksessa yhden geenivirheen aiheuttama sairaus (PGT-M). Marfanin oireyhtymä esiintyi tutkimusotoksessa kaksi kertaa. Muut diagnoosit esiintyivät otannassa yksittäisinä. Sairauksista kahdeksan periytyi autosomaalisesti

dominantisti, viisi autosomaalisesti resessiivisesti, viisi X-kromosomaalisesti resessiivisesti ja yksi mitokondriaalisesti. Tutkimusotannan sairauksista yksi oli sikiöaikana letaali. 16 sairautta oli lapsuusaikana ja kaksi aikuisiässä ilmeneviä. Yhden geenivirheen aiheuttamat sairaudet on lueteltu taulukossa 3.

Kymmenessä tapauksessa alkiodiagnostiikan aiheena oli balansoitunut translokaatio (PGT-SR). Translokoituneiden kromosomien numerot sekä kyseessä oleva käsivarsi (lyhyt tai pitkä käsivarsi) ovat eritelty taulukossa 4.

Taulukko 3. PGT-M-sairaudet ja tutkimuspotilailla sairauteen liittyvät geenit periytymismallin mukaan jaoteltuna.

Periytymistapa	Sairaus	Geeni	MIM-numero
Autosomaalisesti dominantti (9 paria)	Li-Fraumeni -oireyhtymä	TP53	151623
	Erytrokeratodermia variabilis	GJB3	133200
	Marfanin oireyhtymä*	FBN1	154700
	Frontotemporaalidementia	GRN	607485
	Huntingtonin tauti	HTT	143100
	Holoprosenkefalia	SHH	142945
	Familiaalinen adenomatoottinen polypoosi (FAP)	APC	154500
	Treacher Collins -oireyhtymä	TCOF1	175100
Autosomaalisesti resessiivinen (5 paria)	Mikrokefalia	NDE1	614019
	Synnyynnäinen lisämunuaisen hyperplasia (CAH, 21-hydroksylaasin puutos)	CYP21A2	201910
	Mitokondriaalinen progressiivinen enkefalopatia	FARS2	614946
	Hydroletalus-oireyhtymä	HYLS1	236680
	AGU-tauti	AGA	208400
X-kromosomaalisesti resessiivinen (5 paria)	Fragile-X-syndrooma	FMR1 toistojaksolaajentuma	300624
	Hydrokefalus, akveduktistenoosi	L1CAM	307000
	Duchennen lihasdystrofia	DMD	310200
	Norrien tauti	NDP	310600
	Krooninen granulomatoosi	CYBB	306400
Mitokondriaalisesti periytyvä (1 pari)	NARP, Leigh'n syndrooma	MT-ATP6 (mtDNA)	500017

*Marfanin oireyhtymä esiintyi kahdella parilla.

Taulukko 4. Kromosomit ja käsivarret (p = lyhyt käsivarsi, q = pitkä käsivarsi), joiden välillä translokaatio on tapahtunut.

Kromosomitranslokaatiot (10 paria)
1p:2p
1p:7p
1q:10p
1q:16q
3q:4q
3p:14q
4p:7p
4q:9q
5q:8q
12q:18q

Tutkittava geenivirhe oli 19 tapauksessa pariskunnan naisella, viidessä tapauksessa miehellä ja kuudessa tapauksessa molemmilla. Yhden geenivirheen aiheuttamista sairauksista viidessä tapauksessa jompikumpi pariskunnan osapuoli kantoi dominoivasti periytyvää geenivirhettä ja oli kliinisesti sairas. Yhdellä potilaista oli dominoivasti periytyvän sairauden geenivirhe ilman selkeitä oireita. Autosomaalisesti tai X-kromosomaalisesti resessiivisten sairauksien osalta kaikissa kymmenessä tapauksessa jompikumpi tai molemmat pariskunnan osapuolista olivat geenivirheen heterotsygoottisia kantajia.

16 parilla oli tiedossa sukulainen (muu kuin oma lapsi), jolla on tutkittava geenivirhe. 14 tapauksessa ainakin yksi geenivirheen kantajista oli ensimmäisen asteen sukulainen.

Tutkimukseen osallistuvien naisten aiempaa raskaushistoriaa on avattu taulukossa 5. Kaksi naisista oli synnyttänyt terveen lapsen. Toisella naisista oli kaksi tervettä lasta aiemmasta parisuhteesta. Seitsemällä pariskunnalla oli geenivirheen suhteen sairas lapsi. Spontaaneja keskenmenoja oli yhteensä 18 yhdeksällä eri naisella. Suurin spontaanien keskenmenojen lukumäärä tutkimuspotilasta kohden oli neljä. Yhdellä perheellä keskeytynyt raskaus oli saanut alkunsa IVF-hoidoista. Geneettisiä keskeytyksiä oli tehty yhteensä kymmenen kertaa yhdeksälle tutkimuspotilaalle. Kolmella potilaista oli taustalla sekä spontaaneja keskenmenoja että geneettisiä keskeytyksiä. Lisäksi tutkimusotannassa esiintyi kolme yksittäistä muusta syystä tehtyä raskaudenkeskeytystä sekä yksi kohdunulkoinen raskaus. Kymmenen naista ei ollut koskaan ollut raskaana.

Taulukko 5. Aiempi raskaushistoria PGT-M- ja PGT-SR-ryhmien mukaan jaoteltuna. Tapahtumien lukumäärät ovat suurempia kuin naisten lukumäärät, koska yksittäisillä naisilla saattoi olla useita samoja tapahtumia historiassa.

	PGT-M		PGT-SR	
	Tapahtumat (n)	Naisia, joilla oli tapahtuma	Tapahtumat (n)	Naisia, joilla oli tapahtuma
Spontaani keskenmeno	6	4	12	5
Geneettinen keskeytys	6	6	4	3
Raskauden keskeytys muusta kuin geneettisestä syystä	3	3	0	0
Kohdunulkoinen raskaus	0	0	1	1
Sairas lapsi	7	7	0	0
Terve lapsi	3	2	0	0
Ei aiempia raskauksia	–	7	–	3

Lopullisessa analyysissä mukana olevista 24 tutkimusparista 22:lle (92 %) suunniteltiin alkiodiagnostiikkahoitoa ja hoito aloitettiin 19:lle (79 %). Synä hoidosta jättäytymiselle olivat pariskunnan oma päätös, raskauden suuret terveydelliset riskit, munasarjojen toiminnan enneaikainen hiipuminen tai spontaanit raskaudet. Yhdessä tapauksessa alkiodiagnostiikkahoito keskeytyi, sillä UPD (uniparentaalinen disomia) häytti näytteen tulkintaa. Hoitoa päästiin jatkamaan muutaman vuoden kuluttua. Tutkimuksen kirjoitushetkellä yksi pari jäi miettimään kolmanteen hoitoyritykseen lähtemistä.

Toteutuneita munasolukeräyksiä tehtiin 36. Kolme pariskunnista jatkoi ensimmäisen alkiodiagnostiikkahoidon avulla saadun lapsen jälkeen raskausyritystä. Yksi alkiodiagnostiikkahoidoista on edelleen kesken. Kahdella toista lasta toivovalla pariskunnalla oli edellisestä hoidosta pakkasessa alkioita, joten uutta munasolukeräystä ei tarvittu. Pariskunnille tarjottiin yhdestä kolmeen hoitokertaa julkisella sektorilla. Taulukossa 6 on listattu hoitokertojen määrät pariskuntaa kohden. Hoitokertoja tehtiin keskimäärin 1,4 lapsen syntymään johtaneissa hoidoissa ja 2,3 hoidoissa, jotka eivät johtaneet lapsen syntymään.

Taulukko 6. Hoitokerrat.

	Yksi hoitokerta (n)	Kaksi hoitokertaa (n)	Kolme hoitokertaa (n)
Alkiodiagnostiikkahoidot, jotka johtivat lapsen syntymään	5	4	0
Alkiodiagnostiikkahoidot, jotka eivät johtaneet lapsen syntymään	2	3	5
Kaikki	7	7	5

Siirtokelpoisia alkioita saatiin alkiodiagnostiikan avulla yhteensä 37. Alkionsiirrot ovat tapahtuneet HUSin yksikössä, joten VSSHP:n potilastietojärjestelmästä ei löydy kaikkien potilaiden osalta varmaa tietoa siitä, edettiinö kaikkien alkioiden osalta alkionsiirtoon. Voidaan kuitenkin olettaa, että kaikki alkiot on siirretty, ellei raskaus ole ehtinyt alkaa jo aiemmin. 13 alkionsiirtoa eli 35,1 % eteni kliiniseen raskauteen ja 11 siirtoa (29,7%) lapsen syntymään. Taulukossa 7 on tarkemmin lueteltu keskimääräiset kerättyjen kypsien munasolujen määrät munasolukeräystä kohden sekä keskimääräiset blastokystivaiheeseen edenneiden alkioiden ja siirtokelpoisten alkioiden määrät alkiodiagnostiikkakerrosta kohden.

Alkiodiagnostiikkahoidon tuloksena syntyi yhteensä 11 lasta 9:lle eri pariskunnalle eli 47,3 %:lle tutkimuspariskunnista, joille hoito aloitettiin. Lähetteen saaneista pariskunnista, joilla raskaudenseuranta tapahtui VSSHP:n alueella, 37,5 %:lle syntyi lapsi alkiodiagnostiikan tuloksena. Kaksi tutkimukseen osallistuneista pariskunnista sai hoitojen avulla kaksi lasta.

Taulukko 7. Munasolukeräyksestä saadut munasolut, blastokystivaiheeseen edenneet alkiot ja siirtokelpoiset alkiot.

	Kypsiä munasoluja keskimäärin (vaihteluväli)	Blastokystivaiheeseen edenneitä alkioita keskimäärin (vaihteluväli)	Siirtokelpoisia alkioita keskimäärin (vaihteluväli)
Raskauteen johtaneet hoidot	11,8 (6–21)	6,6 (2–16)	2,3 (1–5)
Lapsen syntymään johtaneet hoidot	12,3 (6–21)	6,9 (2–16)	2,3 (1–5)
Ei raskauteen johtaneet hoidot	10,3 (0–23)	4,6 (0–11)	0,5 (0–2)
Kaikki hoidot	10,5 (0–23)	5,3 (0–16)	1,1 (0–5)

Kuudessa raskaudessa tehtiin sikiödiagnostinen tutkimus, jonka tulos oli kolmessa tapauksessa geenivirheen suhteen negatiivinen, yhdessä positiivinen ja yhdessä heterotsygootti kantaja, joka oli tiedossa myös alkiodiagnostiikan perusteella. Yhdessä tapauksessa, jossa kyseessä oli X-kromosomaalinen resessiivisesti periytyvä sairaus, tutkittiin NIPT:lla sikiön sukupuoli ja todettiin kyseessä olevan tyttösikiö. Viidessä raskaudessa sikiödiagnostiikkaa ei tehty.

Yhdeksän pariskunnan kohdalla alkiodiagnostiikkahoito ei johtanut kliiniseen raskauteen. Viidellä pariskunnalla ei saatu siirtokelpoisia alkioita ja yhdelle tehtiin alkionsiirto, joka ei johtanut raskauteen. Kaksi siirtoa johti biokemialliseen raskauteen. Toinen biokemialliseen raskauteen johtaneista alkionsiirroista tapahtui pariskunnalle, joka sai myöhemmin lapsen alkiodiagnostiikkahoidojen avulla. Kaksi siirtoa johti kliinisen raskauden keskeytymiseen. Nämä tapahtuivat samalle pariskunnalle. Yhden hoidon osalta löytyi vain tieto tehdystä munasolukeräyksestä, mutta ei hoidon tuloksia.

2.4 Tutkimuksen rajoitteet

Ensimmäisestä tietohausta jäivät pois potilaat, joiden lähete oli tehty naistentautien yksiköstä suoraan HUSiin. Babe-järjestelmästä tehdyssä täydentävässä haussa löytyivät ne potilaat, joille oli tehty lähete suoraan Tyksin naistenklinikan lapsettomuusyksiköstä ja joiden kohdalla edettiin alkiodiagnostiikkaan. Haun ulkopuolelle saattoi jäädä yksittäisiä potilaita, joille oli tehty lähete naistenklinikan yksiköstä, mutta alkiodiagnostiikkahoitoon ei oltu edetty.

Tässä tutkimuksessa käytettiin vain VSSHP:n potilasjärjestelmien tietoja. Osalla potilaista kotikunta sijaitsee Satakunnassa, Pohjanmaalla tai Ahvenanmaalla, jolloin perinnöllisiin sairauksiin liittyvä potilasohjaus annettiin Tyksin kliinisen genetiikan yksikössä, mutta lapsettomuushoidon suunnittelu ja raskauden seuranta toteutuivat omassa sairaanhoitopiirissä. Muualta kuin Varsinais-Suomen kunnista olevien potilaiden tiedot aloitetuista hedelmöityshoidoista ja raskauksista eivät siten olleet käytössä tässä tutkimuksessa. Samoin VSSHP:n alueelta pois muuttaneiden potilaiden tiedot saatiin kerättyä vain vaillinaisesti.

Blastokystien keräys, biopsointi ja geneettinen testaus sekä alkionsiirto tapahtuvat HUSissa, vaikka Tyks vastaakin hormonistimulaatiosta ja raskauden seurannasta. Tyksin potilastietojärjestelmästä ei tutkittavana ajanjaksona ollut mahdollista nähdä HUSin potilaskertomuksia, ellei niitä ollut lähetetty ja skannattu Tyksin potilastietojärjestelmään, mikä hankaloitti retrospektiivisen tieteellisen tutkimuksen tekemistä. Kaikkien potilaiden osalta ei löytynyt tietoa munasolukeräyksen tuloksista tai blastokystivaiheeseen edenneiden ja siirtokelpoisten alkoiden määristä. Yhteensä 13 hoidosta nämä tiedot löytyivät vaillinaisesti. Eräissä potilasasiakirjoissa oli ainoastaan merkintä ”ei siirtokelpoisia alkioita”. Yksittäisissä tapauksissa oli pääteltävissä, että tietoja ei ollut faksattu HUSista, koska yhtään siirtokelpoista alkioita ei löytynyt ja hoito oli näin keskeytynyt tai oli aloitettu uusi hormonistimulaatio. Joissakin tapauksissa tiedonkulku oli tapahtunut puhelimitse tai hoitava lääkäri oli löytänyt Kanta-arkistosta tiedon, ettei siirtokelpoisia alkioita saatu. Luvussa 2.3 esitellyt laskelmat on tehty viitteellisesti niiden hoitojen perusteella, joista tiedot voitiin selvittää.

3 Pohdinta

Alkiodiagnostiikan määrät ovat lisääntyneet 2010-luvun aikana huomattavasti(4,8,36). Tässäkin tutkimuksessa 12 lähetettä, 37 % kaikista läheteistä, oli tehty tutkimusajanjakson viimeisenä vuonna 2019. Vuosina 2010, 2011 ja 2013 VSSHP:n alueelta ei tehdyn tietohaun perusteella tehty yhtään lähetettä. On mahdollista, että hoitomuodon käyttö on jatkanut kasvuaan 2020-luvulla, mutta tutkimustuloksia ei ole vielä saatavilla.

Tutkimuksen tulosten mukaan 29,7 % siirretyistä alkioista eteni synnytykseen. Tulos on samaa suuruusluokkaa verrattuna kappaleessa 1.8 esiteltyihin kirjallisuudessa mainittuihin tuloksiin(1,4,36). 47,3% pariskunnista, joille alkiodiagnostiikka aloitettiin, saivat lapsen hoidon avulla. Tulos on korkeampi kuin Hydén-Granskogin ym. (2018) ilmoittama tulos (25% vuosina 2000-2014, 37% vuosina 2015-2017)(1). Pienten otoskokojen vuoksi erojen merkitystä ei voi suoraan arvioida, mutta myös hoitomenetelmien kehittymisellä, kuten biopsointi- ja pakastusmenetelmän vaihtumisella sekä diagnostiikan kehittymisellä viimeisten vuosikymmenten aikana saattaa olla positiivista vaikutusta hoitotuloksiin.

Hoitoyrityksiä pariskuntaa kohden tehtiin vähemmän hoidoissa, jotka johtivat lapsen syntymään. Löydös on linjassa Van der Kelenin ym. (2021) tulosten kanssa(31). Alkiodiagnostiikalla saatujen siirtokelpoisten alkioiden määrät olivat keskimäärin matalammat ei-raskauteen johtaneissa tapauksissa kuin lapsen syntymään johtaneissa tapauksissa (0,5 vs. 2,3). Samoin kerättyjä munasoluja oli vähemmän ei-raskauteen johtaneissa tapauksissa (10,3 vs. 12,3). Suurempi munasolujen ja siirtokelpoisten alkioiden määrä lisäsi todennäköisyyttä onnistuneelle hoidolle.

Alkiodiagnostiikan avulla lapsen saaneessa ryhmässä naisen ikä oli hoidon aloitushetkellä keskimäärin 1,4 vuotta matalampi verrattuna ryhmään, joka ei saanut hoidoilla lasta. Keskimääräinen aikaviive lähetehetkestä hoidon aloitukseen oli yli vuoden. Vain yksittäisille viiveille löytyi erityinen syy. Todennäköisesti jonotilanne ja hoidon saatavuus määrittivät jonotusajan keston. Toista lasta yritettäessä hoidon aloituksen hetkellä läheteajankohdasta oli kulunut noin viisi vuotta. Huomioiden, että naisen ikä lähetehetkellä oli keskimäärin lähes 29,8 vuotta ja naisen hedelmällisyys alkaa laskea jyrkästi noin 30-35-vuotiaana, alkiodiagnostiikkahoitoon pääsyn viiveen mahdolliset syyt tulisi pyrkiä havaitsemaan ja minimoimaan. Luonnollisesti hoidon tulokset huononevat, jos hoitoa ei päästä aloittamaan

tarpeeksi aikaisessa iässä. Van Der Kelenin ym. (2021) mukaan alkiodiagnostiikan avulla elävänä syntyneiden lasten osuus alkoi laskea naisen ollessa 27 vuoden iässä, joka on alle tämän tutkimuksen otannan keskimääräisen läheteiän(31).

Useat syyt alkiodiagnostiikasta pidättäytymiselle liittyivät pariskunnan omaan tahtoon tai sosiaalisiin tekijöihin. Yksittäisillä pariskunnilla alentunut hedelmällisyys tai raskauden suuret terveydelliset riskit estivät hoidon toteutumisen. Alkiodiagnostiikan kriteereiden mukaisesti hoitoindikaatioiksi hyväksytyt sairaudet ovat vakavia ja harvinaisia. Näin ollen erikoisalojen välisen yhteistyön merkitys naistentautien ja kliinisen genetiikan ulkopuolelle korostuu, jotta voidaan taata sairauden suhteen oireiselle naiselle turvallinen raskaus- ja lapsivuodeaika, jos hoitoon lähdetään.

Suurimmalla osalla pariskunnista alkiodiagnostiikka ei johtanut lapsen syntymään. Alkiodiagnostiikkaan liittyvistä odotuksista, onnistumistodennäköisyydestä ja väärän diagnoosin riskistä on tärkeää keskustella pariskunnan kanssa ennen hoitopäätöksen tekemistä. Pariskunnat, joille alkiodiagnostiikka ei tule kyseeseen tai hoito ei johda lapsen syntymään, ansaitsevat riittävää psyykkistä tukea sekä halutessaan neuvontaa muista käytettävissä olevista vaihtoehdoista, kuten hedelmöityshoidoista luovutetuilla sukusoluilla tai muista perheellistymisen tavoista.

Suomessa tarkempi listaus alkiodiagnostiikan indikaatioiksi hyväksyttävistä sairauksista puuttuu, minkä takia alkiodiagnostiikan kenttä on muuttuva. Lisää indikaatioita hyväksytään jatkuvasti samalla, kun hoitojen määrät kasvavat sekä sairauksia ja patogeenisia geenivariantteja tunnistetaan enemmän. Tutkimusotannassa alkiodiagnostiikan indikaationa oli kahdella pariskunnalla aikuisiällä ilmenevä sairaus, muut sairaudet olivat sikiöaikana tai lapsuusiässä ilmeneviä. On oletettavaa, että varhain ilmenevien sairauksien asema alkiodiagnostiikassa pysyy vakiintuneena uusista indikaatioista huolimatta. Tulevaisuudessa on mahdollista, että aikuisiällä ilmenevien sairauksien yleisyys alkiodiagnostiikan indikaationa lisääntyy. Monitekijäisten sairauksien hyväksyminen alkiodiagnostiikan indikaatioksi näyttää epävarmemmalta, sillä monitekijäisyys hankaloittaa huomattavasti hoidon ennusteellisuutta. Samalla monitekijäisten sairauksien rooli kansanterveydellisesti on suuri ja hoidettavia potilaita olisi runsaasti, joten potilasvalinnalle tulisi asettaa tarkat kriteerit. Uusia indikaatioita mietittäessä rahoituksellinen puoli tulee ottaa huomioon, jotta hoitoa voidaan tarjota tasavertaisesti.

Kuten taulukossa 1 nähdään, maailmalla tehdään runsaasti PGT-A-hoitoja suhteutettuna PGT-M:n ja PGT-SR:n määriin. Suomessa PGT-A ei kuulu tällä hetkellä julkisen sektorin palveluvalikoimaan. Hoitoa käytetään lähtökohtaisesti parantamaan raskauden onnistumisen todennäköisyyttä joko osana PGT-M/SR-hoitoa tai ilman. Tulevaisuudessa jää nähtäväksi, tuleeko PGT-A-hoidoista osa hoitovalikoimaa myös Suomessa.(3)

Julkisella sektorilla alkiodiagnostiikan tai keinohedelmöityksen avulla pariskunta voi saada korkeintaan kaksi yhteistä lasta. Suomen syntyvyyden ollessa matala ja ikärakenteen painottuessa eläkeikäisten suuntaan, on mahdollista, että lapsien määrää ei tulevaisuudessa rajoiteta yhtä voimakkaasti. Alkiodiagnostiikan avulla syntyneiden lasten määrä suhteutettuna kokonaissyntyvyyteen on kuitenkin nykyisten hoitomäärien puitteissa pieni, eikä rajoituksen poistamisella olisi todennäköisesti suurta vaikutusta syntyvyyteen.

Vastaavaa tutkimusta ei Varsinais-Suomen alueen potilaiden osalta ole aiemmin tehty. Tulevaisuuden kannalta olisi mielenkiintoista tietää, miten alkiodiagnostiikan määrät ja onnistumistodennäköisyys ovat kehittyneet Varsinais-Suomen potilaiden osalta 2020-luvulle tultaessa. Pelkästään Tyksin tietokannoista osalta potilaista ei löytynyt kaikkia tarvittavia tietoja. HUSin potilasarkiston ja Kanta-palveluiden materiaalien käyttö vastaisuudessa lisäisi tutkimuksen tarkkuutta.

Lähteet

1. Hydén-Granskog C, Anttonen KA, Tiitinen A. Alkiodiagnostiikan nykytilanne. *Duodecim*. 2018;134(22):2189-96.
2. Lähdetie J, Horelli-Kuitunen N. Alkiodiagnostiikka. *Duodecim*. 2001;117(22):2257-63.
3. Tanner L, Soininen R, Keski-Filppula R, Toiminen H, Rajala K, Hietala M ym. Lähetä ajoissa, konsultoi herkästi - sikiö- ja alkiodiagnostiikan menetelmät tehokkaaseen käyttöön. *Duodecim*. 2024;140(6):461-9.
4. Spinella F, Bronet F, Carvalho, Coonen E, De Rycke M, Rubio C ym. ESHRE PGT Consortium data collection XXI: PGT analyses in 2018†. *Hum Reprod Open*. 2023, 2023(2), hoad010.
5. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. 1990;334(6268):768-770.
6. Cimadomo D, Rienzi L, Capalbo A, Rubio C, Innocenti F, García-Pascual CM ym. The dawn of the future: 30 years from the first biopsy of a human embryo. The detailed history of an ongoing revolution. *Hum Reprod Update*. 2020;26(4):453-73.
7. Verlinsky Y. Preimplantation Diagnosis: An Alternative to Prenatal Diagnosis of Genetic and Chromosomal Disorders. International Working Group on Preimplantation Genetics. *J Assist Reprod Genet*. 1999;16(4):161-4.
8. Poulton A, Lewis S, Hui L, Halliday J. Prenatal and preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders: A population-based study from 1977 to 2016. *Prenat Diagn*. 2018;38(12):904-10.
9. Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group of the American Society for Re-productive Medicine, American Society for Reproductive Medicine, Washington, D.C. Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2023;120(1):61-71.
11. Suullinen tiedonanto. HK. 28.2.2024.
12. Hreinsson J, Iwarsson E, Hanson C, Grøndahl ML, Løssl K, Hydén-Granskog C, ym. Preimplantation genetic testing practices in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):707-15.
13. De Rycke M, Berckmoes V. Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders. *Genes*. 2020;11(8):871.
14. Ginoza MEC, Isasi R. Regulating Preimplantation Genetic Testing across the World: A Comparison of International Policy and Ethical Perspectives. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(5):a036681.
15. PGT-M conditions. HFEA. [Internet]. [viitattu 30. joulukuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.hfea.gov.uk/pgt-m-conditions/>

16. A 620/2023. Valtioneuvoston asetus erikoissairaanhoidon työnjaosta ja eräiden tehtävien keskittämisestä annetun valtioneuvoston asetuksen 5 §:n muuttamisesta. 2023. Saatavissa: <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2023/20230620>.
17. Houtsonen A. Alkiodiagnostiikan terapeuttinen käyttö pitäisi määritellä. *Lääkärilehti*. 2013;68(44):2826–7.
18. Porto A, Gaber Caffrey R, Crowley-Matoka M, Spencer S, Li M, Propst L. Offering pre-implantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) for conditions with reduced penetrance or variants of uncertain significance: Ethical insight from U.S. laboratory genetic counselors. *J Genet Couns*. 2022;31(1):261–8.
19. L 1237/2006. Laki hedelmöityshoidoista. 2006. Saatavissa: <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2006/20061237>.
20. Turun yliopistollinen keskussairaala (TYKS). Lapsettomuustutkimukset ja -hoidot. [potilasohje] [Internet]. [viitattu 23. elokuuta 2024]. Saatavissa: <https://hoito-ohjeet.fi/fi/Ohjepankki/VSSHP/Lapsettomuustutkimukset%20ja%20-hoidot.pdf>
21. Sosiaali ja terveysministeriö (STM). 29.3.2019. Valtioneuvoston asetus: Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet. Saatavissa: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-4036-9> [Internet]. [viitattu 17. tammikuuta 2025]. Saatavissa: https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/161496/STM_J02_Yhtenaisen%20kiireettoman%20hoidon%20perusteet.pdf?sequence=4&isAllowed=y
22. Natri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VMS, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):377–93.
23. Jokimaa V. Koeputkihedelmöityshoitojen välittömät komplikaatiot. *Duodecim*. 2006;122(4):434–40.
24. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, ym. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2020 [viitattu 13. helmikuuta 2025];2020(2). Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7203749/>
25. Feldman B, Orvieto R, Weisel M, Aizer A, Meyer R, Haas J, ym. Obstetric and Perinatal Outcomes in Pregnancies Conceived After Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Diseases. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):782–91.
26. Alteri A, Cermisoni GC, Pozzoni M, Gaeta G, Cavoretto PI, Viganò P. Obstetric, neonatal, and child health outcomes following embryo biopsy for preimplantation genetic testing. *Hum Reprod Update*. 2023;29(3):291–306.
27. Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J, Sermon KD, Harper JC. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Hum Reprod*. 2009;24(5):1221–8.
28. Hardy T. The role of prenatal diagnosis following preimplantation genetic testing for single-gene conditions: A historical overview of evolving technologies and clinical practice. *Prenat Diagn*. 2020;40(6):647–51.

29. Tekay A, Saloranta C, Aittomäki K. Sikiönäytteen ottaminen. Teoksessa: *Lääketieteellinen genetiikka* (2016). Kustannus Oy Duodecim. Artikkelin tunnus: lgt02202.
30. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16–26.
31. Van Der Kelen A, Santos-Ribeiro S, De Vos A, Verdyck P, De Rycke M, Berckmoes V, ym. Parameters of poor prognosis in preimplantation genetic testing for monogenic disorders. *Hum Reprod.* 2021;36(9):2558–66.
32. Greco E, Litwicka K, Minasi MG, Cursio E, Greco PF, Barillari P. Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4381.
33. Vljakovic T, Grigore M, Eekelen R, Puscasiu L. Day 5 versus day 3 embryo biopsy for preimplantation genetic testing for monogenic/single gene defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2022(11):CD013233.
34. Schattmab G, Kangpu X. Preimplantation genetic testing - UpToDate [Internet]. 2024 [viitattu 28. elokuuta 2024]. Saatavissa: https://www.uptodate.com/contents/preimplantation-genetic-testing?search=pgt&source=search_result&selectedTitle=1%7E134&usage_type=default&display_rank=1#H2807951012
35. Fesahat F, Montazeri F, Hoseini SM. Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(5):101723.
36. Van Montfoort A, Carvalho F, Coonen E, Kokkali G, Moutou C, Rubio C, ym. ESHRE PGT Consortium data collection XIX–XX: PGT analyses from 2016 to 2017. *Hum Reprod Open.* 2021;2021(3):hoab024.
37. Alon I, Bussod I, Ravitsky V. Mapping ethical, legal, and social implications (ELSI) of preimplantation genetic testing (PGT). *J Assist Reprod Genet.* 2024;41(5):1153–71.
38. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;109(6):989–92.

Liitteet

Liite 1.

Kuva 1 (sivulla 6). Poulton A, Lewis S, Hui L, Halliday JL. Prenatal and preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders: A population-based study from 1977 to 2016. *Prenat Diagn.* 2018;38(12):904–10. Figure 2.