

Niklas Simberg ja Hanna Savolainen-Peltonen

Miksi alkio ei kiinnity kohtuun – tutkimustiedon avulla kohti yksilöllistä hoitoa

Maailman ensimmäinen koeputkilapsi Louise Brown syntyi 25.07.1978. Koeputkihedelmöityshoitojen kehitys reilun 40 viimeisen vuoden aikana on ollut huima. Hoidot ovat muuttuneet yksinkertaisemmiksi, tehokkaammiksi, turvallisemmiksi ja lääkitysten osalta helpommiksi. Siihen nähden on ollut turhauttavaa, että THL:n hedelmöityshoitotilastojen mukaan keskimäärin vain 25 % alkionsiirroista johtaa elävän lapsen syntymään (1).

Hedelmöityshoitoammatilaisten eurooppalainen kattojärjestö ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) on antanut suosituksensa toistuvista tuloksettomista alkionsiirroista kärsivien (Repeated Implantation Failure, RIF) potilaiden määritelmästä, tutkimuksista ja hoidoista vuonna 2023 (2). Tutkimusnäytön perusteella ensisijainen suositus on arvioida ja optimoida parin elämäntapoja. Lisäksi tulee kiinnittää huomiota kohdun limakalvon paksuuteen, ja riskipotilaita selvitetään antifosfolipidivasta-aineet.

Naisen ja miehen tupakointi, alkoholin tai huumausaineiden käyttö, ruokavalio ja ylipaino vaikuttavat synnytyksen onnistumistodennäköisyyteen. Vaikutukset ulottuvat monin tavoin raskausaikaan, synnytykseen ja lapsen terveyteen. Onnistuneen raskauden mahdollisuus on 28–46 % pienempi, jos jompikumpi tai molemmat parista tupakoivat (3–5). Naisen yli- ja alipaino heikentävät onnistumista vaikuttamalla munasolun laatuun ja endometriummin toimintaan, ja miehen ylipaino johtaa sperman laadun heikkenemiseen (6–8). Suuret potilasaineistot osoittavat myös, että lapsen syntymän mahdollisuus pienenee ja keskenmenoriski kasvaa jokaista millimetriä kohden kohdun limakalvon paksuuden alittaessa 8 mm (9).

Kymmenen viime vuoden aikana kiinnostuksen kohteena on ollut selvittää endometriummin toiminnallisuutta eli sitä yksilöllistä aikaikkunaa, jolloin alkio voisi kiinnittyä kohtuun. Tätä varten kehitetty geenitesti, niin kutsuttu ERA-testi (Endometrial Receptivity Assay) selvittää endometriummin biopsianäytteenä 238 geenin aktiivisuuden, joiden oletetaan olevan osallisena implantaatioprosessissa (10). Teoriassa ajatus on erinomainen, mutta käytännössä kymmenen vuoden tutkimustyön ja noin 100 000 endometriumnäytteen tutkimisen jälkeen testi on osoittautunut hyödyttömäksi. Satunnaistetussa tutkimuksessa raskaaksi tulon todennäköisyys oli täsmälleen yhtä hyvä, kun alkion siirto tehtiin rutiinimaisesti viidentenä päivänä tai yksilöllisesti ERA-testin perusteella (11).

Yhtä epäselvä asia on kohdun limakalvon krooninen tulehdustila (endometriitti), mikä johtuu siitä, että useimmat potilaat ovat oireettomia. Kroonista endometriittiä esiintyi jopa 45–66 %:lla naisista, joille oli tehty toistuvia tuloksettomia alkion siirtoja, riippuen siitä, mitä diagnostisia kriteereitä käytettiin (12). On kuitenkin epäselvää, miten endometriitti pitäisi diagnosoida: endometriumbiopsialla, josta tutkitaan plasmasolujen esiintymistä, CD138-merkkiaineella, kohdun limakalvon bakteeriviljelyllä, tai kohdun tähystryksellä (13)? Yhtä epäselvää on kroonisen endometriitin käypä hoito (2). Varmaa on vain se, että krooninen endometriitti haittaa alkion kiinnittymistä.

Aiemmasta tiedosta poiketen kohtu ei ole steriili, vaan sielläkin on omat mikrobiominsa. Viimeaikaisten tutkimusten perusteella näyttää siltä, että yli 90 % maitohappobakteerikanta on implantaation kannalta edullinen, ja sitä vähäi-

Toistuvista tuloksettomista alkionsirroista (RIF) kärsivät parit Yhteenveto RIF-tutkimuksista		
Suositteluaan Voidaan harkita Ei suositella	Elämäntapojen arviointi ja optimointi	♀♂
	Kohdun limakalvon paksuuden arviointi	♀
	Antifosfolipidivasta-aineet, jos tukoksen riskitekijöitä ¹	♀
	Kromosomitutkimus (kummallekin puolisolalle) ²	♀♂
	3D-kaikukuvaus/kohdun tähyystys	♀
	Kohdun limakalvon toiminnan tutkiminen	♀
	Pitkäaikaisen endometriitin tutkiminen	♀
	Kilpirauhasen toimintakokeet	♀
	Keltarauhashormonipitoisuus (myöhäinen follikulaarivaihe tai keskiluteaalivaihe)	♀
	D-vitamiinipitoisuuden selvittäminen	♀
	Mikrobiomitutkimus	♀
	Verenkierron NK-solujen tutkiminen	♀
	Kohdun NK-solujen tutkiminen	♀
	Kohdun T-lymfosyyttien tutkiminen	♀
	Verenkierron sytokiinitasojen testaaminen	♀
	HLA-C-tyypitys	♀
	Mitokondriaalisen DNA:n tutkiminen	♂
	Siittiöiden DNA-fragmentaation tutkiminen tai FISH-analyysi	♂

¹ Jos riskitekijöitä ei ole, antifosfolipidivasta-ainetutkimusta voidaan harkita

² Kromosomipoikkeavuuden sulkeminen pois

NK = Natural killer cell, luonnollinen tappajasolu

KUVA. Yhteenveto tutkimuksista, joita suositellaan, voidaan harkita tai ei suositella toistuvista tuloksettomista alkionsirroista (recurrent implantation failure, RIF) kärsiville pareille.

sempi maitohappobakteerikanta ja mikrobiomin dysbioosi voivat estää implantaation (14). Valitettavasti tällä hetkellä ei ole yhteisymmärrystä siitä, miten endometriumien mikrobiomia tulisi parhaiten tutkia. Lisää tutkimustietoa tar-

vitaan myös siitä, miten mikrobiomia voidaan tehokkaasti parantaa (2).

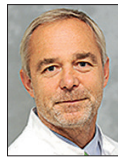
Mitä tutkimus- ja hoitovaihtoehtoja voimme tarjota elämäntapaneuvonnan ja kohdun limakalvon optimoinnin lisäksi? ESHRE:n suosi-

tuksen mukaan tietyissä yksilöllisissä tilanteissa voidaan harkita parin kromosomien tutkimista, kohdun 3D-kaikukuvausta tai kohdun tähystystä kohdun patologian selvittämiseksi, kroonisen endometriitin poissulkua, kilpirauhasen toimintakokeita ja loppukierron seerumin keltarauhashormonitasojen mittausta (2).

Tavallisesti on ajateltu, että onnistuneen hedelmöityshoidon tärkein yksittäinen tekijä on alkion laatu. Käsitys on viime vuosina muuttunut, kun alkiodien geneettinen aneuploidia-testaus on yleistynyt (Preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A). Kun aneuploidiset alkiot seulotaan pois, päästään jopa 60 % onnistumistodennäköisyyteen alkionsiirtoa kohti. Toisaalta noin 40 %:ssa alkionsiirroista syy on muualla. Alkioissa voi olla myös muita, muun muassa iän tuomia vikoja: myös euploidisilla alkioilla raskaaksi tulon todennäköisyys pienenee selvästi naisen iän myötä (15,16). Alkiodien aneuploidia-testaus on kuitenkin mahdollistanut tutkimusasetelmia, joissa valtaosa alkioista johtuvista syistä voidaan sulkea pois. Yli 4 400 potilaan aineisto osoitti, että kumulatiivinen synnytyksen todennäköisyys oli yli 92 % kolmen aneuploidia-testatun alkion siirron jälkeen (17). Tuoreessa meta-analyysissä synnytyksen todennäköisyys oli RIF-potilailla yhden testaamattoman alkion siirron jälkeen 30 %, kun se PGT-A-testatulla alkioilla oli 50 % (18).

RIF-potilaat ovat, jos mahdollista, vielä haavoittuvampia kuin lapsettomuuspotilaat keski-

määrin. Tästä syystä kalliita, aikaa vieviä ja potilaille turhia toiveita herättäviä tutkimuksia ja hoitokokeiluja tulisi välttää (**KUVA**). Kokeellisia hoitoja tulisi käyttää vain tutkimusasetelmissa, mieluiten satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa. Tärkeiksi tutkimuskohteiksi on tunnistettu muun muassa immunologiset tekijät, kohdun mikrobiomi, krooninen endometriitti sekä D-vitamiinin, antioksidanttien ja stressitekijöiden vaikutukset. Kaikesta huolimatta RIF-potilaille voidaan jo tänä päivänä tarjota aikaisempaa toiveikkaampaa ennustetta. ■



NIKLAS SIMBERG, dosentti, Naistentautien ja synnytysten sekä gynekologisen endokrinologian erikoislääkäri

HUS Naistentaudit ja synnytykset, Lisääntymislääketieteen yksikkö, Dextra lapsettomuuskliniikka



HANNA SAVOLAINEN-PELTONEN, dosentti, Naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, Lisääntymislääketieteen lisäkoulutus, osastonylilääkäri

HUS Naistentaudit ja synnytykset, Lisääntymislääketieteen yksikkö

SIDONNAISUUDET

Niklas Simberg: Taloudellinen tuki tutkimustyöhön: (Vifor Pharma), koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoiminta: (Ferring: advisory board, Merc), muut sidonnaisuudet: (Dextra Lapsettomuuskliniikka, osakkeenomistaja)

Hanna Savolainen-Peltonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Ferring, Exeltis, Merck, Orion), luottamustoimet (Suomen Menopausitutkimusseura, puheenjohtaja 2018–2021; Synnytys- ja naistentautiopin tutkimussäätiö, sihteeri 2018–2021; Suomen fertiliteettiyhdistys, puheenjohtaja 2022–2024, hallituksen jäsen 2024–; Suomen gynekologiyhdistys, hallituksen jäsen 2022–; Nordic Fertility Society, hallituksen jäsen 2022–), hankkeet (Palveluvalikoimanuovosto, Lisääntymisterveysten jaosto 2021–2023, 2024–2026 Vaihdevuodet, Käypä hoito -suositus 2023–)

KIRJALLISUUTTA

1. Hedelmöityshoidot 2022-2023: jo yli kolmannes luovutuilla sukusoluilla tehdyistä hedelmöityshoidoista tehdään julkisella sektorilla. Helsinki: THL 2024. www.julkari.fi/handle/10024/149061.
2. Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, ym. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open* 2023 15;2023(3):hoad023.
3. Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril* 2012;97:1033–8.
4. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, ym. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:31–44.
5. Hornstein MD. Lifestyle and IVF outcomes. *Reprod Sci* 2016;23:1626–9.
6. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2012;98:102–8.
7. Fabozzi G, Cimadomo D, Maggiulli R, ym. Association between oocyte donors' or recipients' body mass index and clinical outcomes after first single blastocyst transfers-the uterus is the most affected. *Fertil Steril* 2024;121:281–90.
8. Peel A, Saini A, Deluao JC, ym. Sperm DNA damage: the possible link between obesity and male infertility, an update of the current literature. *Andrology* 2023;11:1635–52.
9. Liu KE, Hartman M, Hartman A, ym. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018;33:1883–8.
10. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Diaz-Gimeno P, ym. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril* 2013;100:818–24.
11. Doyle N, Jahandideh S, Hill MJ, ym. Effect of timing by endometrial receptivity testing vs standard timing of frozen embryo transfer on live birth in patients undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *JAMA* 2022;328:2117–25.
12. Cincinelli E, Matteo M, Tinelli R, ym. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015;30:323–30.
13. Cincinelli E, McQueen DB, Huepfel B, ym. Should patients be screened for chronic endometritis before assisted reproductive technology? *Fertil Steril* 2022;118:639–652.
14. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, ym. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome* 2022;10:1.
15. Roche K, Racowsky C, Harper J. Utilization of preimplantation genetic testing in the USA. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:1045–53.
16. Sanders KD, Silvestri G, Gordon T, ym. Analysis of IVF live birth outcomes with and without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): UK Human Fertilisation and Embryology Authority data collection 2016-2018. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:3277–85.
17. Pirtea P, De Ziegler D, Tao X, ym. Rate of true recurrent implantation failure is low: results of three successive frozen euploid single embryo transfers. *Fertil Steril* 2021;115:45–53.
18. Liang Z, Wen Q, Li J, ym. A systematic review and meta-analysis: clinical outcomes of recurrent pregnancy failure resulting from preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Front Endocrinol* 2023;14:1178294.