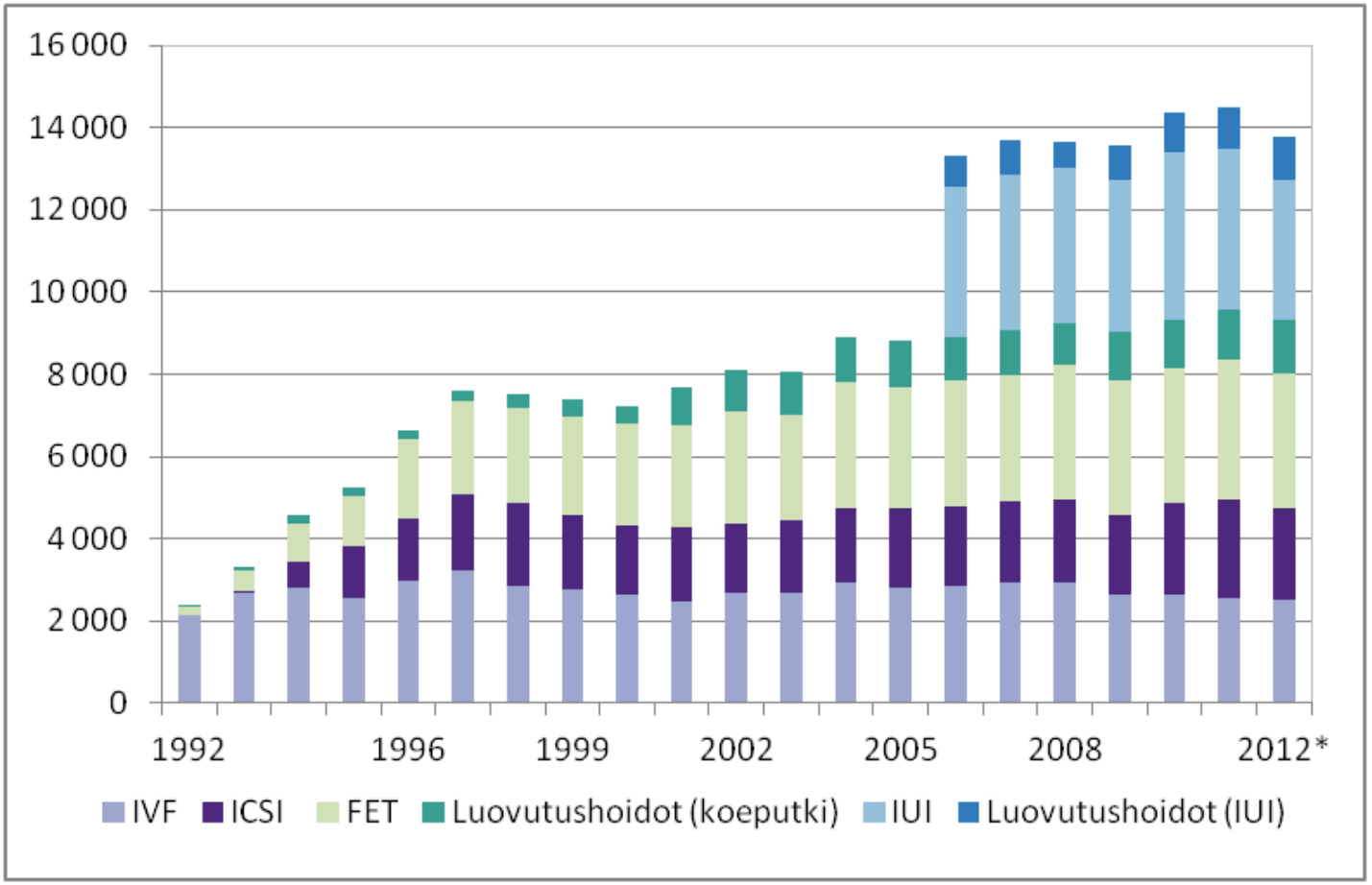
Hedelmöityshoitotoiminta

Kudoslaitospäivät
Kuopio, 23.10.2013

Sirpa Mäkinen

Väestöliitto

Hoitojen määrät
Hedelmöityshoidot 1992–2012*



* Ennakkotieto

Sperman- ja alkionluovutukset 2001 alkaen, inseminaatiot 2006 alkaen

Lähde: THL, Hedelmöityshoitotilastot

Sirpa Mäkinen 23.10.2013

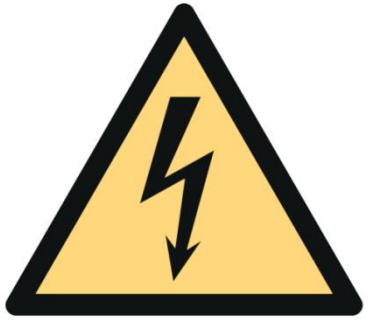
Hedelmöityshoidot 2011 ja 2012

	2011	2012	Muutos
IVF-syklit	2 552	2 527	-1,0 %
ICSI-syklit	2 347	2 194	-6,5 %
Pakastetun alkion siirrot	3 403	3 318	-2,5 %
Luovutushoidot	1 229	1 298	5,6 %
Inseminaatiot	4 932	4 419	-10,4 %
- partnerin sperma	3 903	3 381	-13,4 %
- luovutussperma	1 029	1 038	0,9 %
Yhteensä	14 463	13 756	-4,9 %

THL; Terveyden ja hyvinvoinninlaitos

- **Lapsettomuuden tutkimukset**
- **Hedelmöityshoidot**
  - Omilla soluilla
  - Luovutetuilla soluilla ja alkioilla
  - Sukusolujen ja alkioiden pakastus ja säilytys
  - *HKI; ovariokudoksen pakastus ja säilytys*
  - *HKI: Alkiodiagnostiikka*
- **Yhteensä noin 3000 hoitoa vuosittain**
  - Koeputkihedelmöityshoidot, pakastetun alkion siirrot ja inseminaatiot

Lakeja odotellessa 2006



QUALITY
CONTORL
a.bacall
© Original Artist / Search ID: aban945
Available from CartoonStock.com

© Toons4biz
NO FREE USE!
ACCLAIM IMAGES.COM

OK

Hedelmöityshoitoja säätelevät lait ja määräykset

- **Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/23/EY**
- **Komission direktiivi 2006/17/EY**
- **Komission direktiivi 2006/86/EY**
- **Laki ihmisen elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä 101/2001;muutettu lailla 547/2007.**
- **Valtioneuvoston asetus ihmisen elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä 594/2001; muutettu valtioneuvoston asetuksella 773/2007.**
- **Sosiaali- ja terveysministeriön asetus ihmisen kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä 1302/2007.**
- **Fimean määräys 3/2012. Kudoslaitosten toimintaa koskevat tekniset vaatimukset.**

- **European Guide to Good Manufacturing Practice, Annex**
- **Laki hedelmöityshoidosta 1237/2006. Voimassa 1.9.2007 alkaen.**
- **Sosiaali- ja terveysministeriön asetus hedelmöityshoidosta 825/2007.**
- **Laki hedelmöityshoidoista annetun lain muuttamisesta 376/2009.**
- **Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 629/2010.**
- **Valviran määräys 4/2010. Terveydenhuollon laitteesta ja tarvikkeesta tehtävä ammattimaisen käyttäjän vaaratilanneilmoitus. Voimassa toistaiseksi**

Mikä on muuttunut kudoslain voimaantulon jälkeen?

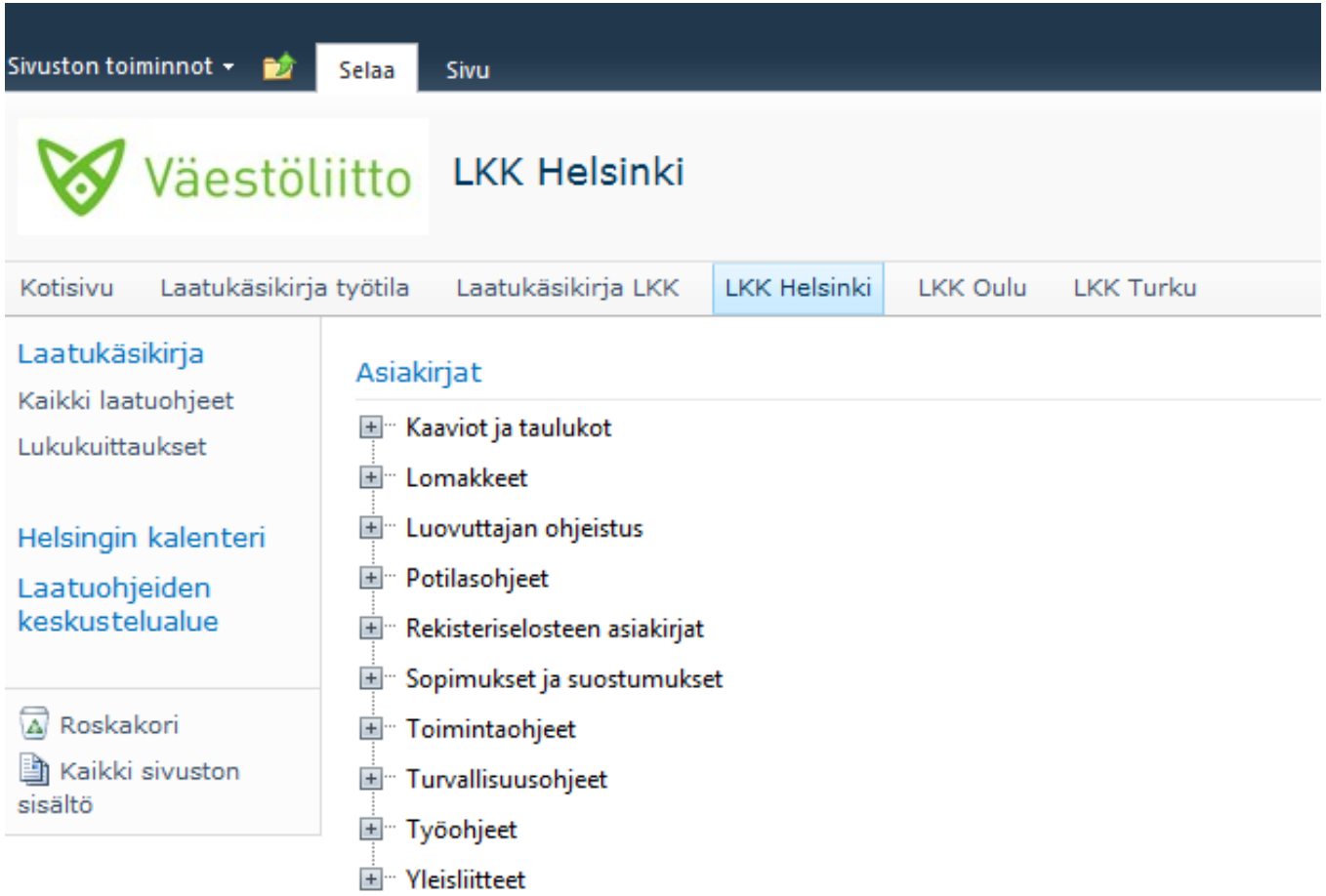
- **Ajattelutapa**
  - –Laatujärjestelmä ja ohjeistus helpottaa työtä,
- **Järjestelmällinen seuranta →**
  - Jäljitettävyys
- **Poikkeamahallinta**
  - Vastuu
- **Olosuhteet ja valvonta**

Väestöliiton laatujärjestelmä

- **Jokaisella klinikalla oma FIMEA:n toimilupa**
- **Laatujärjestelmä perustuu Kudoslakiin ja sen vaatimuksiin**
- **Laatujärjestelmän rakentaminen alkoi 2000 luvun alussa**
- **Laatutyöryhmä =kudoslaitosvastaavat ja laatupäällikkö**
  - laadunhallinnan linjaukset ja toimenpiteet
  - ottaa kantaa laatujärjestelmään, sen kehittämisen eri vaiheissa ja arvioi järjestelmän päivittämistarvetta
  - vastaa organisaation sisäisten laadunhallintaan liittyvien koulutusten ja kehittämispäivien järjestelyistä
  - vastaa myös sisäisten auditointien organisoinnista

Laadunhallinta

- **16 artikla Laadunhallinta**
- **Laadunhallintaan sisältyy kaikki toiminta**



Laadunhallinta

- Dokumentoitu laadunhallintajärjestelmä (QMS)
- Käytössä Handbook (Innofactor) laadunhallinnan työkaluna
- Ohjeiden päivitys järjestelmällistä;
  - Versionhallinta
  - Katselmointi
  - Hyväksyntä; ylilääkäri tai laatuvastaava
  - Lukukuittaus ja seuranta

- **17 artikla Vastuuhenkilö**
- **Kudoslaitoksen vastuuhenkilönä vastaava biologi**
  - Ylilääkäri valvoo lääketieteellistä toimintaa
  - Solujen ja kudosten laatu- ja turvallisuusvaatimusten täyttymisen valvonta

Laadunhallinta

- **18 artikla Henkilöstö**
  - Riittävä määrä, pätevyys
  - Jokaisella dokumentoitu ajantasainen työnkuvaus
  - Perehdytys, dokumentoitu
  - Dokumentoitu koulutussuunnitelma ja sen toteutumisen seuranta
  - Perillä työnsä laajemmista eettisistä, oikeudellisista ja sääntelynäkökohdista; Eettinen kokous, klinikkakokoukset
  - Pätevyyttä arvioidaan asianmukaisin väliajoin; kehityskeskustelut

Jäljitettävyys

- **8 artikla Jäljitettävyys Rekisterit ja tietojen säilytys**
  - luovuttajalta vastaanottajalle ja päinvastoin
  - Solujen ja kudosten tunnistamisesta kaikissa eri vaiheissa
  - myös tiedot solujen ja kudosten kanssa tekemisiin joutuvista tuotteista ja aineista
  - Täydellisen jäljitettävyyden edellyttämät tiedot, säilytys 30 v,
  - Ristiriita hedelmöityslain muutoksen jälkeen ei enää ole
- **Eränumeroseuranta**
- **Henkilöllisyyden tarkastus**
- **Olosuhteiden seuranta**
- **Sukusolun luovuttajien rekisterit; hedelmöityshoitolaki myös**

Tekniset vaatimukset

- **Olosuhdevaatimukset**
- **Ilmanlaatuvaatimukset**
  - Taustailma D-luokka; ei vaadi Hepa-suodatusta
  - Käytännössä kaikilla C-luokan tausta-ilma
  - Solujen käsittelytila A –luokka; tai poikkeuksin lievempi (ICSI)
- **Olosuhdevalvonta, dokumentoitua**
  - Ilmanlaatu ja mikrobimittaukset säännöllisesti
  - Lämpötilaseurannat
  - Laitteiden toiminnan seuranta
  - Poikkeamadokumentointi

Sirpa Mäkinen 23.10.2013

Pakolliset laboratoriotutkimukset

- **Kaikilta**
  - HIV 1 ja HIV 2, Hepatiitti B, Hepatiitti C

  Sukusolujen luovuttajat:
  - Treponema, klamydia, gonorrhea
  - Obs. Klamydia ei ole ohjeistettu munasolun luovuttajille

  - Lisäksi tarvittaessa:
  - HTLV-1, jos endeemisiltä alueilta

- **verinäytteet on otettava luovutuksen ajankohtana**
  - Ajankohta munasoluluovutus?
  - Tuore spermanluovutus (oma luovuttaja)

- **Positiivinen tulos ei ole este <u>puolisoiden väliselle</u> hoidolle**
  - Erilliset laitteet ja säilytystilat

Pakolliset laboratoriotutkimukset

- **Vaatimuksen mukainen näytteenotto ”luovutuksen ajankohtana” ei toimi**
- **Tulossa oleva muutos hyvä;**
- **Puolisoiden väliset hoidot**
  - Infektiotestit tulee ottaa 3kk ennen ensimmäistä luovutusta (=hoitoa)
  - Testitulokset voimassa 24 kk

Väestöliitto toimintatapa

Pakolliset laboratoriotutkimukset

- **<u>Puolisoiden välisessä luovutuksessa</u>**
- **ennen sukusolujen/alkioiden käsittelyä hedelmöityshoitoon/hoidossa tai sukusolujen/alkioiden pakastusta ja säilytystä.**
- **Testiväli 18 kuukautta**
- **Jos tutkittu muualla, virallinen dokumentaatio Väestöliiton klinikat Oy:lle.**

Sukusolujen luovutukset ja pakolliset laboratoriotutkimukset

- **Munasolun luovuttaja testataan ennen jokaista luovutuskertaa.**
- **Testaus tehdään enintään 10 viikkoa (70 vrk) ennen munasolukeräystä.**
- **Sperman luovuttaja testataan enintään 6 viikkoa (42 vrk) ennen ensimmäistä luovutusta.**
- **Virtsanäyte tutkitaan jokaisella luovutuskerralla.**
- **Näytteet tutkitaan uudelleen, jos luovutukseen kuluva aika ylittää 6 kk. Seerumitestit tehdään uudelleen karanteenin (vähintään 180 vrk viimeisestä luovutteesta) jälkeen.**

Alkion luovutus ja pakolliset laboratoriotutkimukset

- **<u>Alkion luovuttaja</u>**
- **Testataan uudelleen *<u>alkioiden luovutushetkellä</u>* (= luovutussuostumuksen allekirjoitus).**
- **Jos alkioitaan luovuttavan *<u>sukusolut omassa hoidossa</u> ennen alkiopakastusta* eivät täytä testausajan (munasolunpoiminta 70 vrk ja spermanäyte 42 vrk) tai tehtyjen laboratoriotutkimusten kriteereitä, → riskinarvio poikkeamamenettelyin.**
- **Jos alkioiden luovutushetkellä tehtyjen negatiivisten tulosten sekä muun kliinisen arvion perusteella alkioiden käytöstä saatava hyöty on mahdollisia haittoja suurempi, luovute voidaan hyväksyä.**

Vakavat haittavaikutukset

- **11 artikla Ilmoittaminen vakavista vaaratilanteista ja haittavaikutuksista**
  - Ilmoitus viipymättä toimintaan tai kudosten tai solujen käsittelyyn mahdollisesti liittyvät vakavat haittavaikutukset tai vaaratilanteet
  - Kudoksia tai soluja, joista ilmoitus ei saa käyttää (vain jos voidaan osoittaa että täyttävät laatu-ja turvallisuusvaatimukset

- **Haittavaikutukset vastaanottajassa**
  - odottamaton primaari-infektio (virus, bakteeri, sieni, parasiitti, prioni) vastaanottajassa
  - solujen tai kudosten kontaminaation tai ristikontaminaation aiheuttama infektio
  - yliherkkyys, allergia tai anafylaktinen tila
  - pahanlaatuinen sairaus, joka on mahdollisesti siirtynyt kudosten tai solujen välityksellä
  - epäily solujen tai kudosten tai niiden liitännäismateriaalien (esim. liuokset ja tarvikkeet) toksisista vaikutuksista

- **Haittavaikutus voi ilmetä myös *<u>sikiössä tai syntyneessä lapsessa</u>*, kuten**
  - epäily geneettisen sairauden siirtymisestä luovutetuilla sukusoluilla tehdystä hoidosta syntyneelle lapselle, esim. tilanne, jossa hedelmöityshoidoissa syntyneellä lapsella havaitaan perinnöllinen sairaus, jonka epäillään olevan luovuttajasta peräisin.
  - Ilmoittaminen jälkeenpäin muille samoilla luovutetuilla sukusoluilla syntyneiden terveiden lasten, vanhemmille
  - Perinnöllisyyden arviointi?
  - Mistä peräisin? Esim. Autismi?
- **Solujen tai kudosten *<u>luovuttajassa</u>* havaittu haittavaikutus, jolla saattaa olla suora vaikutus luovutettujen solujen tai kudosten laatuun**

VAKAVIEN HAITTAVAIKUTUSTEN ARVIOINTI

Ei merkittävä	**Ei vaikutusta vastaanottajalle, jolloin harkinnan mukaan vaaratilanne ilmoitus EU direktiivien mukaan**
Ei vakava	Vähäinen kliininen vaikutus, ei sairaalahoitoa vaativa, ei pitkäaikaisvaikutusta vastaanottajassa tai elävässä luovuttajassa
Vakava	Vaaratilanteen aiheuttamat vaikutukset: • sairaalahoito tai pidentynyt sairaalahoito ja/tai • pysyvä tai merkittävä invaliditeetti tai kyvyttömyys tai • lääketieteellisen tai kirurgisen toimenpiteen seurauksena pysyvä haitta tai ruumiinvamma tai • osoitettu vakavan infektion siirtyminen
Henkeä uhkaava	• vastaanottajan tai luovuttajan tarvitsema merkittävä toimenpide solu - tai kudossiiron seurauksena
Kuolema	Kuolema

Lähde: Tools for Vigilance and Surveillance of Human Tissues and Cells, Draft no 4.0, 2008, s.19.

Vakavat vaaratilanteet

- Poikkeamat toimintaohjeista tai muut vaaratilanteet, joilla on vaikutusta solujen ja/tai kudosten turvallisuuteen tai laatuun,
- Ilmoitus Fimealle, kun yksi tai useampi seuraavista kriteereistä täyttyy:
  - epäasianmukaisia soluja tai kudoksia on jaettu kliiniseen käyttöön, mutta ei ole vielä käytetty hoitoihin (esim. kontaminoituneet solut)
  - tapahtumalla voi olla vaikutuksia muille potilaille tai luovuttajille yhteisten käytänteiden, palvelujen, tarvikkeiden tai luovuttajien kautta (esim. tarvikevirhe)
  - tapahtuma on johtanut korvaamattomien omien tai luovutettujen (autologisten tai allogeenisten) solujen tai kudosten menetykseen (kuten laiterikot)

Lähde: Tools for Vigilance and Surveillance of Human Tissues and Cells, Draft no 4.0, 2008, s.19.

Vakavat vaaratilanteet

- **Tapahtumat, jotka luokitellaan ”läheltä piti” tilanteiksi sisältyvät yllä olevaan luokitukseen.**
- Mitkä ovat ilmoitettavia läheltä piti tilanteita?

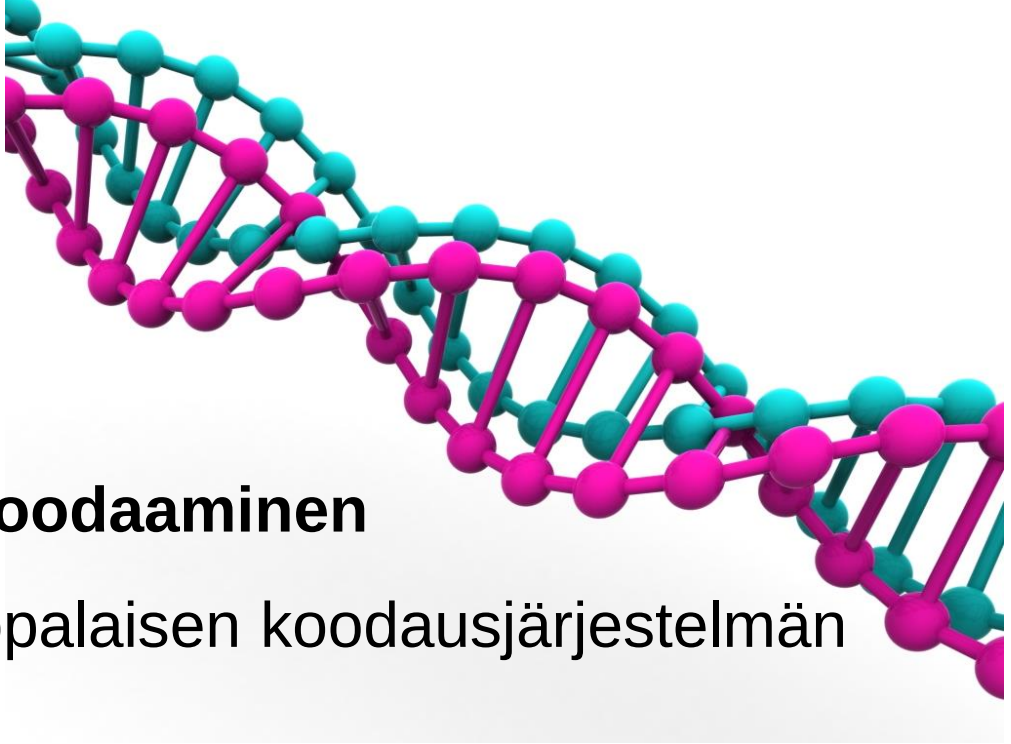
- **Hedelmöityshoidoissa, kaikenlainen kudosten, sukusolujen tai alkioiden virheellinen tunnistaminen tai sekoittuminen**
  - Kaikenlainen virheellinen tunnistaminen, ”läheltä piti” tilanteet?

Solujen ja alkioiden kuljetukset

- **9 artikla Ihmiskudosten solujen tuonti ja vienti**
  - Kudosten ja solujen tuonti ja vienti klinikalta klinikalle
  - kolmansista maista tuotujen kudosten ja solujen täytettävä tämän direktiivin laatu - ja turvallisuusvaatimukset

  - Klinikalta klinikalle
  - Sekä omia soluja/alkioita että luovutettuja
  - Kuljetusfirmat (esim. DHL) vs. kuriirit?
  - Vastuukysymykset

Tietojen koodaaminen



- **25 artikla Tietojen koodaaminen**
  - yhtenäinen eurooppalaisen koodausjärjestelmän
- **Haasteet**
  - Koodi on pitkä, 40 merkkiä; kaksiosainen, oljet pieniä!
  - Milloin käytetään?
  - Luovuttajan tunniste jo olemassa
  - Mitä pitää sisällään?
  - Jälkikäteen merkitseminen jo olemassa oleviin?

Uusia haasteita; uusia menetelmiä

28 artikla <u>Tekniset vaatimukset ja niiden mukauttaminen tieteen ja tekniikan kehitykseen</u>

1. Munasolupakastus

- **Menetelmän osalta**
  - vitrifikaation implementointi ja validointi
- **Ennakoiva munasolupakastus**
  - Eettiset näkökohdat
  - Tasa-arvon näkökulma
  - Taloudellinen näkökulma

2. Alkioiden geneettiset tutkimukset

Munasolupakastus indikaatiot

1. **Sairauden vuoksi - syöpäpotilaat**
   1. Nuoret naiset ja naiset ilman partneria
   2. Jos ei mahdollisuutta IVF-hoitoon ja alkiopakastukseen
2. **IVF-potilaat**
   1. “Hätätilanteet”
3. **Munasolunluovutushoidot /munasolupankki**
   - Pakastusmenetelmän vakiinnuttua tulevaisuudessa?
4. **Munasolupakastus myöhempää käyttö varten = ennakoiva munasolupakastus**
   - Omien munasolujen pakastus myöhempää käyttöä varten luovutettujen munasolujen sijaan

Munasolupakastustekniikat

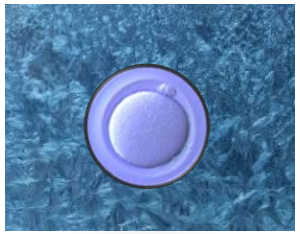
Hidas pakastus - Slow cooling

Ennen jäähdytystä

Fysiologinen liuos

Kylmänsuoja-aineliuos

Jäähtymisen aikana



Kiteytys=
ympäröivän liuoksen jäätyminen

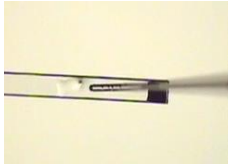
Hidas jäähdytys
0.3 C/min

Nopea jäähdytys

LN2:een
-196 C

Vitrifikaatio -Vitrification

Vitrifiointi liuos



Ultra nopea jäähdytys
20 000 C/min

Munasoluvitrifikaation haasteita

IVF laboratorion optimointi

- **Metodi ja väline (avoin / suljettu)**
- **Avoin menetelmä tällä hetkellä ainoa toimiva →**
  - Steriliteetti? LN2 suodatus? Onko ristiriitaa kudoslain kanssa?
  - Yhtään kontaminaatiota ei ole raportoitu!
- **Menetelmänä haastava**
  - Tarkkuus, nopeus
  - Ajoitus ja lämpötilakontrolli
  - Lämmitysprosessi kriittinen
- **Säilytyslämpötilan tasaisuus, ei saa altistua Tm nousulle!**
- **Henkilökunnan kokemus ja koulutus!**

Ennakoiva munasolupakastus: eettisiä näkökulmia

- **Sukupuolten tasa-arvo: Miehet voivat pakastaa siemennestettä ns. ei-lääketieteellisistä syistä**
- **Antaa lisäaikaa 30-35 vuotiaille, joilla lapsen saanti viivästyy tai jopa estyy eri syistä, ei lisääntymisiän ohittaneet**
  - Ei kumppania tai lapsen saanti nykyisessä suhteessa ei mahdollista
  - Muut elämäntilanteeseen liittyvät syyt
- **Vähemmän obstetrisia ongelmia kuin munasolunluovutushoidoissa**
- **Luovutettujen munasolujen käyttö myöhemmällä iällä vs. omien solujen**
  - Jo 54 % tuorealkionsiirroista ja 59 % PAS-siirroista v.2010 luovutetuilla munasoluilla tehtiin > 40 v naisille
- **Naiselle yhtä suuri halu saada lapsi omilla sukusoluilla kuin miehellä**

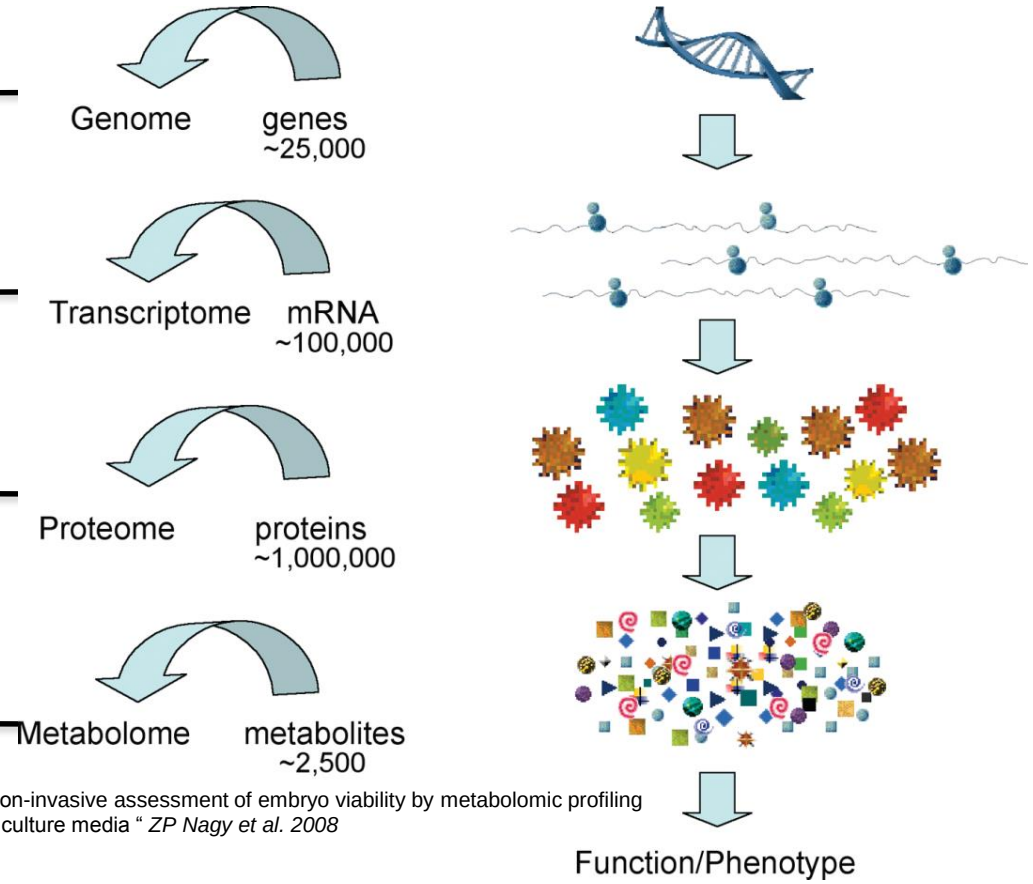
Alkioiden valinta ja skreenaus Tulevaisuus?

CCS, NGS?

Biomarkkerien tunnistaminen

Biomarkkerien tunnistaminen

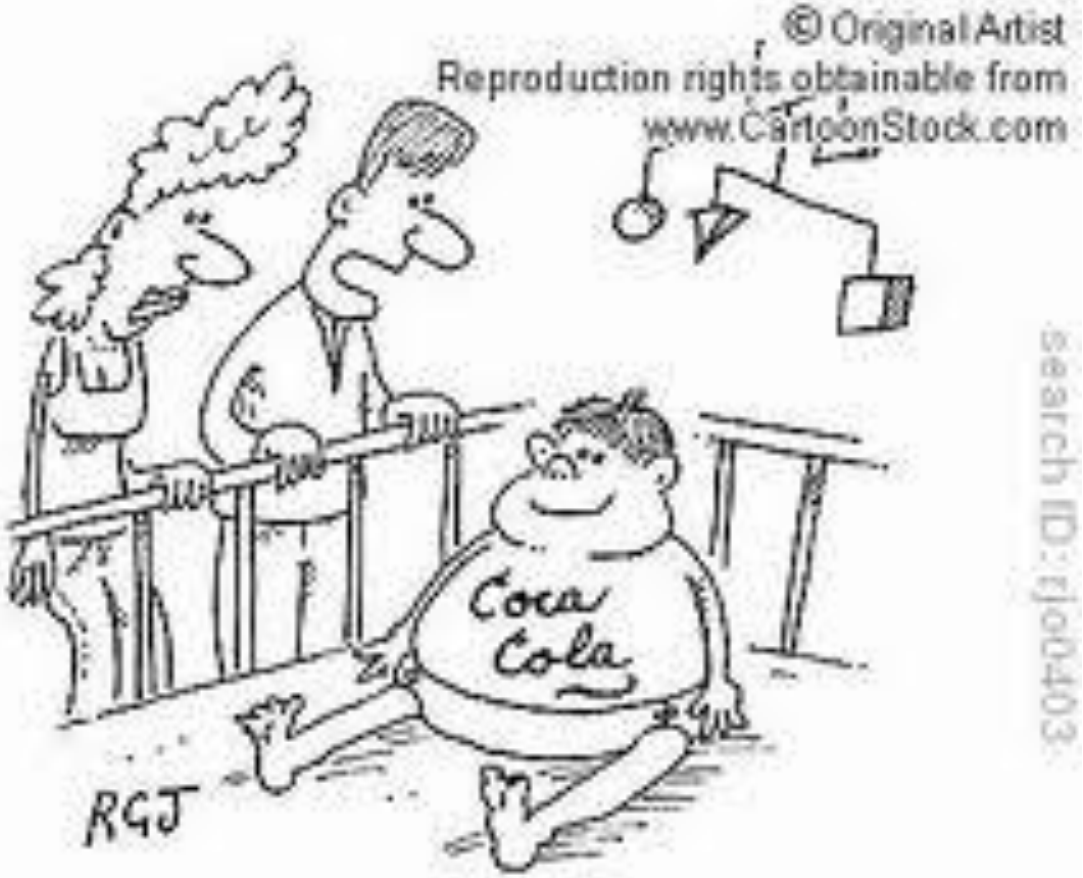
- Spektroskopiaan perustuvat menetelmät?
- Aminohappojen analysointi?
- Embryosure ?



"Non-invasive assessment of embryo viability by metabolomic profiling of culture media " *ZP Nagy et al. 2008*

Time-lapse

Morfokinetiikka ja raskauden alkamisen todennäköisyys?



"The genetic engineers gave him that birthmark as part of a sponsorship deal."

Kiitos!

Kuva: Sirpa Mäkinen

Sirpa Mäkinen 23.10.2013