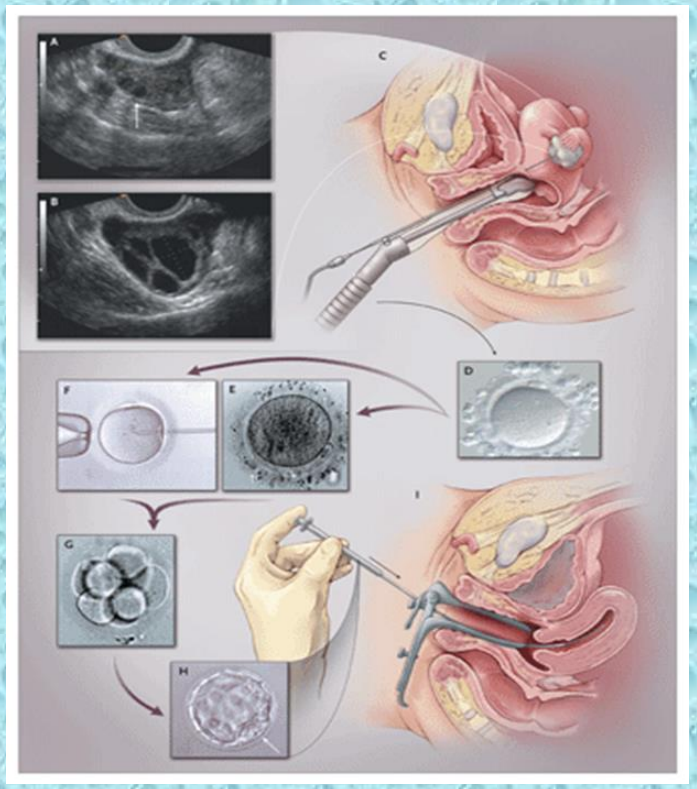
Lapsettomuushoitojen komplikaatiot ja niiden hoitolinjat

EGO- päivät Helsinki 11.5.2017

Piia Poikkeus

Esityksen sisältö

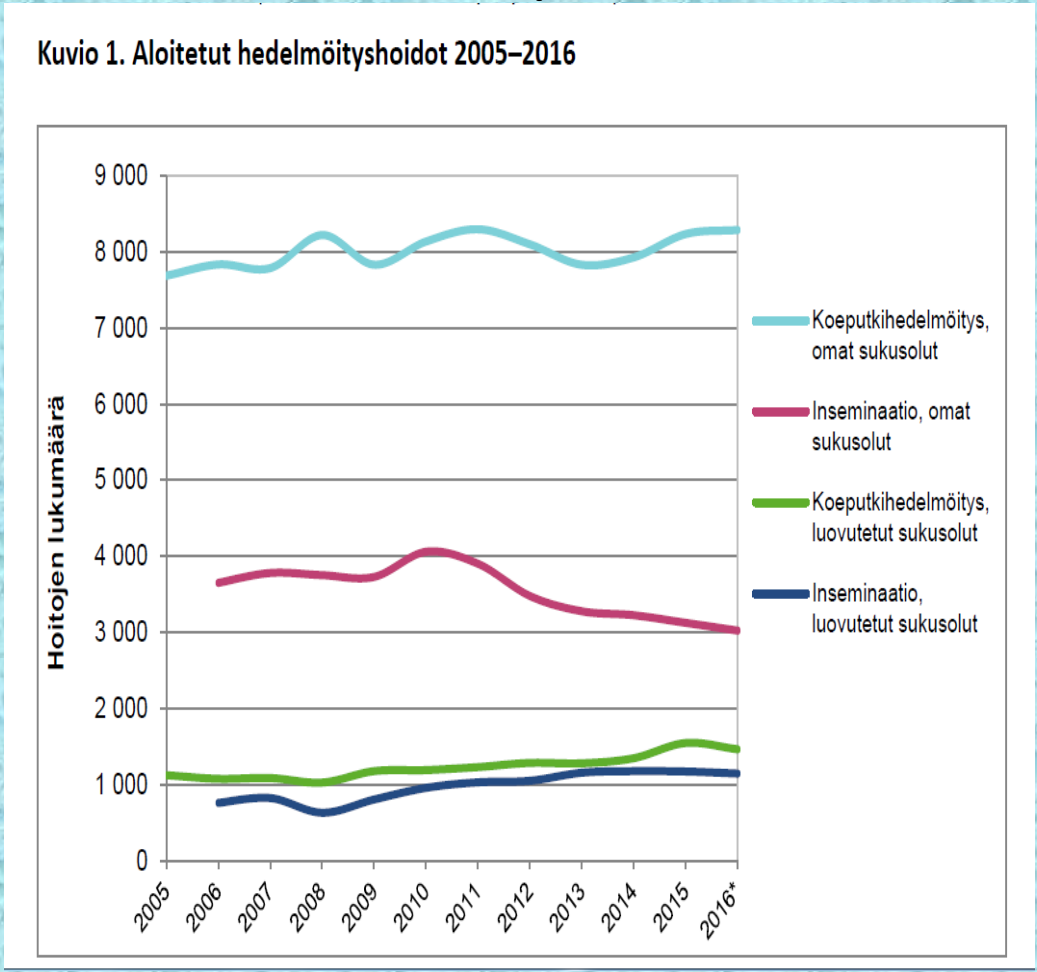


- Merkittävimmät komplikaatiot ja niiden yleisyys
- Hyperstimulaatiosyndrooma (OHSS)
- Laskimotukos IVF- hoitojen yhteydessä
- Munasolukeräykseen liittyvät vuodot
- Muutama sana IVF- hoitojen ja monisikiöisten raskauksien yhteydestä
- Heterotooppinen raskaus
- Potilastapaus

Merkittävimmät komplikaatiot: yleisyys

- Hyperstimulaatiosyndrooma (OHSS)
  - kohtalainen – vakava 1-5%
  - sairaalahoitoa edellyttävä 0,3%
  - kuolleisuus onneksi lähellä 0%
  - NKL vuonna 2016: 22/ 749 munasolupunktion jlk ei alkion siirtoa OHSS-epäilyn tai oireiden takia (2 %)
- Laskimotukos ~0,2% IVF- raskauksissa, mutta 1-4% OHSS- potilailla
- Verenvuoto munasolukeräykseen liittyen ~ < 1%

Arvio IVF- hoitokomplikaatioiden lkm:stä Suomessa /vuosi



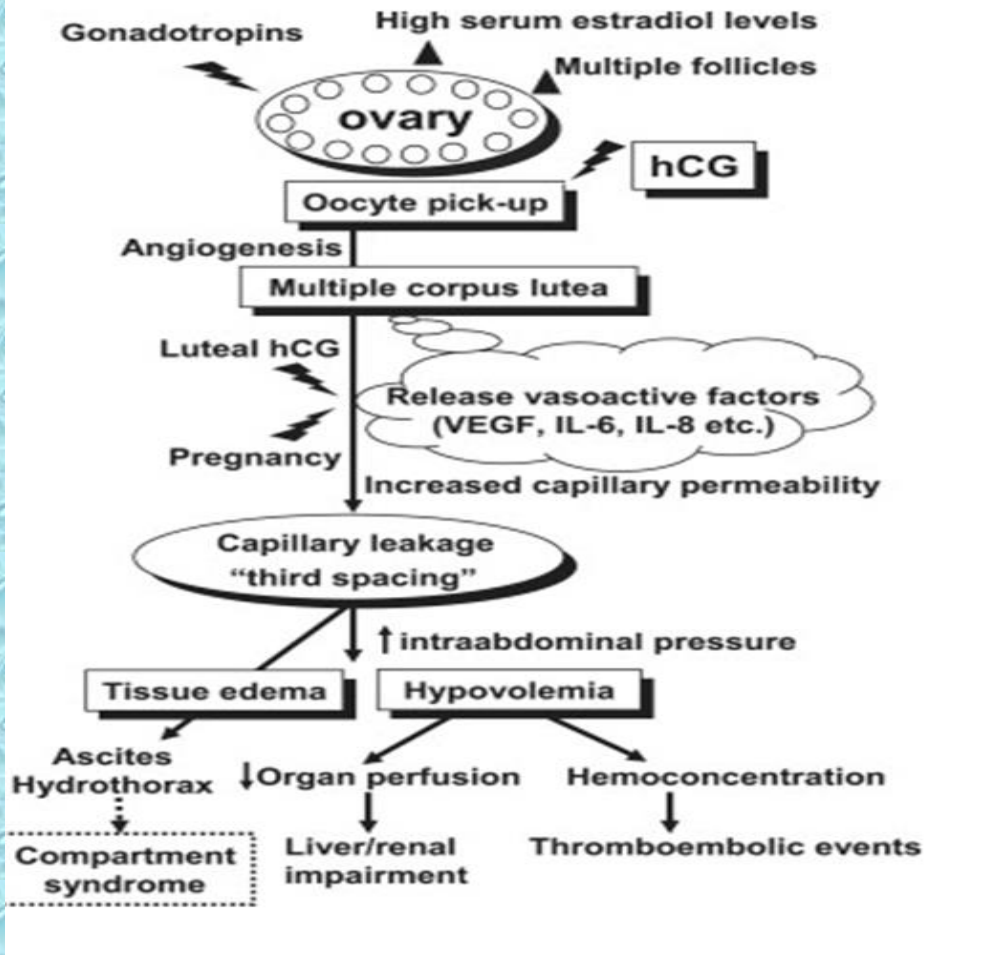
- Munasolukeräyksiä 4406
- ”Tuore”siirtoja 3563
- Pakastetun alkion siirtoja 3609
- →kohtalainen /vakava OHSS ~ 40 – 200 / vuosi
- → sairaalahoitoinen OHSS ~ 13 /vuosi
- → laskimotukos: 24/vuosi (IVF-raskaudet)

Hyperstimulaatio (OHSS)



- iatrogeeninen
- liittyy ennen kaikkea munasarjojen stimulaatioon IVF:ssä
  - mutta mahdollinen myös ovulaatioinduktiohoidoissa ja harvemmin spontaanissa raskauksissa
- vascular endothelial growth factor (VEGF) yksi keskeinen ”laukaisija”, mutta muutkin sytokiinit (mm. interleukiinit) mukana
- varhainen (3-7 vrk hCG:sta) vs. myöhäinen (> 10 vrk hCG:sta)
- voi lisätä pre-eklampsian ja ennenaikaisuuden riskiä ko. raskaudessa

OHSS: patogeneesi



- stimuloituneet granuloosasolut erittävät lisääntyneesti VEGF:a hCG:n [human chorionic gonadotrophin] seurauksena
  - hCG:ta käytetään IVF:ssä munasolujen ”irrotuslääkkeenä”
- → verisuonten permeabiliteetti lisääntyy johtaen jopa 20% suonensisäisen nestevolyymin menetykseen
- → nesteenkertyminen tyypillisesti asciteksena, mahdollisesti myös pleuranesteenä lisääntyy
- → virtsan eritys vähenee, osmolaliteetti vähenee, hypoalbuminemia
- → hemokonsentraatio, mm. hematokriitti nousee
- → tukosalttius lisääntyy
- → transaminaasit saattavat nousta

OHSS luokittelu

The Royal College of Obstetricians and Gynecologists classification

Mild OHSS (20-33% prevalence)	◆Mild Abdominal Pain ◆Bloating ◆Ovarian size <8 cm	◆Analgesics for pain (APAP or opiates - NSAIDs controversial) ◆Patient education – oral intake >1L/day; I&O recording; weight and abdominal circumference measurement; no strenuous activity (including intercourse). ◆Follow up in 24 hours
Moderate OHSS (3-6% prevalence)	◆Moderate Abdominal Pain ◆Nausea ±vomiting ◆Ascites (ultrasound) ◆Ovarian size 8-12 cm	◆Any hemodynamic/laboratory abnormalities or patients who are symptomatic will require hospitalization
Severe OHSS (0.1-2% prevalence)	◆Ascites (clinical) ◆Oliguria ◆HCT >45 ◆Ovarian size >12 cm	◆Fluid resuscitation (NS or LR +D5W) to maintain UO no less than 20-30cc/hr ◆If hypoalbuminemic, 25-50g of albumin q2-12h.
Critical OHSS (multisystem failure)	◆Tense ascites/large hydrothorax ◆HCT >55% ◆WBC >25,000 ◆Oligo/anuria ◆Thromboembolism ◆ARDS	◆Same as above with supportive treatment of complications (e.g. paracentesis)

! hematokriitti > 45% ; oliguria (300 ml/vrk tai 30 ml/t); Na < 135 mmol/l; K > 5 mmol/l; alb < 35 g/l raja-arvoina vaikealla OHSS:lle ja (RCOG ehdotus 2016)

OHSS hoito

- lievässä
  - todennäköisimmin seuranta 2-3 vrk välein on riittävä, ohje riittävästä nesteen nauttimisesta, painon seuraamisesta, NSAID välttäminen
- kohtalaisessa
  - seuranta saattaa tulla kyseeseen, mutta tarvittaessa osastohoito
  - osastohoidossa huolehditaan nestetasapainosta (tarvittaessa myös iv albumiini- lisin, ei diureetteja), mahdollisen asciteksen dreneeraamisesta ja lisäkomplikaatioiden välttämisestä
  - antikoagulaatioon LMWH esim. enoksapariini 1 mg /kg / vrk 10-14 vrk
    - Huom! Myös valtimotukokset mahdollisia
- vakavassa
  - kuten edellä, mahdollisten komplikaatioiden hoito
  - antikoagulaation jatko raskauden ensimmäisen kolmanneksen loppuun ?
    - *ESHRE Capri Workshop 2013; American College of Chest Radiologist*

OHSS ennaltaehkäisy/ lievittäminen hoidon aikana

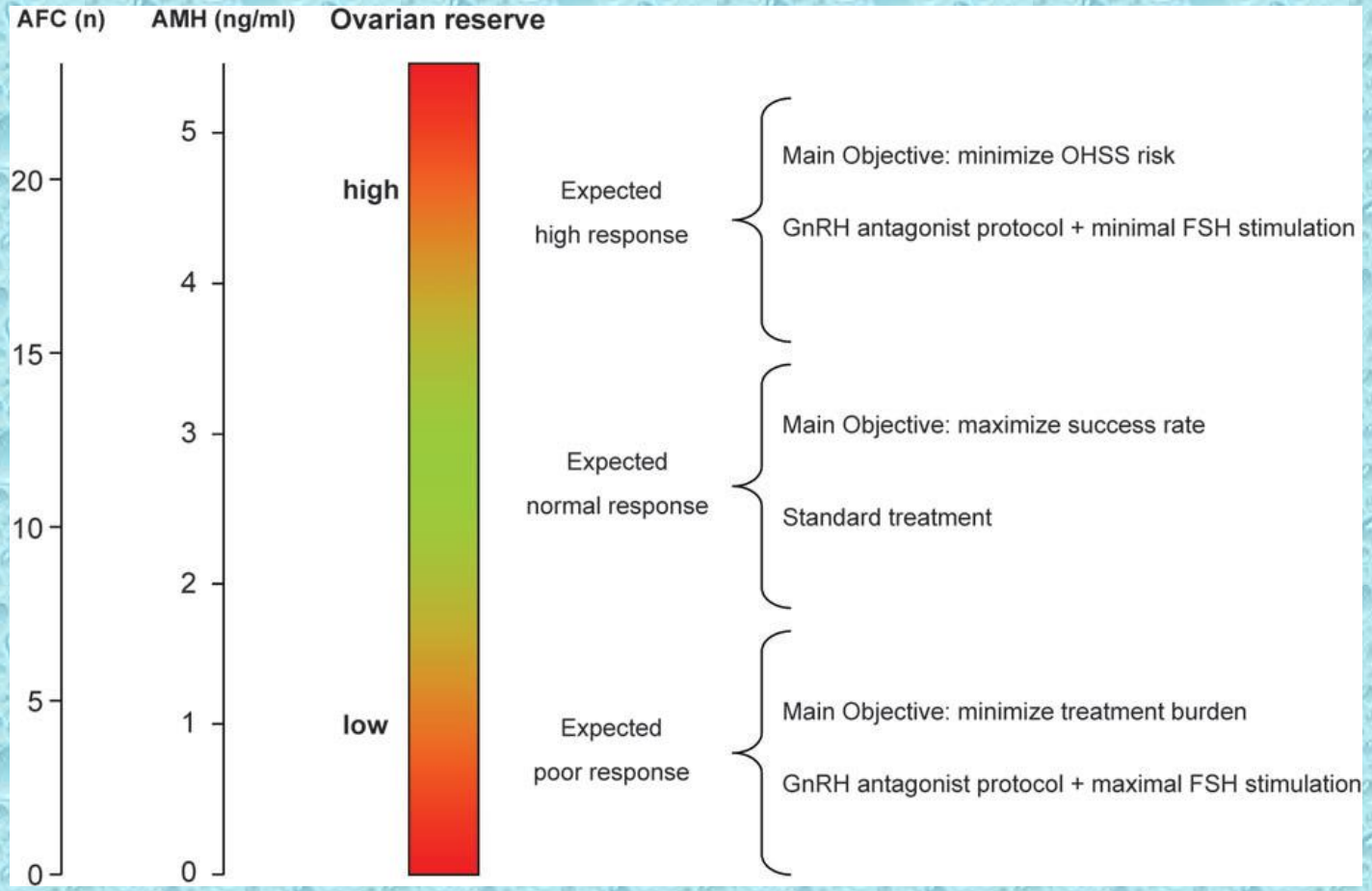
- hedelmöityshoitoja antavan lääkärin on aina pyrittävä toteuttamaan hoito yksilöidysti, OHSS:n mahdollisuus huomioiden
- Valtaosa OHSS:stä voidaan välttää
  - tunnistamalla riskipotilaat
  - muokkaamalla stimulaatiotapaa / annosta / alkion siirto lykkäämällä/ rajallisesti myös tietyillä lääkkeillä hoidon aikana
    - agonisti vs. Antagonisti stimulaatiossa
    - FSH- annos
    - munasolujen irrotuslääke (hCG vs. GnRH-agonisti ”triggaus” antagonistihoidossa)
    - kabergoliini
    - kaikkien alkioiden pakastus OHSS- tilanteessa
- Lisäksi potilasta /paria tulee informoida OHSS:stä ennen hoitoa ja tarvittaessa hoidon aikana

OHSS: riskin arviointi

- ikä
  - < 35- v (60 % OHSS potilaista)
- hedelmättömyyden syy
  - monirakkulainen munasarja (PCOS), anovulaatio
- munasarjan ”herkkyys” lääkkeille
  - Anti- Müllerian hormone (AMH): raja-arvo > 3,36 ng/ml
  - alkumunarakkuloiden määrä eli antral follicle count (AFC): > 24
- stimulaatiovaste
  - > 25 follikkelia, > 24 munasolua; korkea estradioli

Prevention and treatment of moderete and severe OHSS: a guideline
Practice Comittee of the American Society for Reproductive Medicine 2016

Yksilöllinen IVF- stimulaatio



AMH; 1 pmol/l = 7.4 ng/ml

La Marca A & Sunkara SK. Human Reproduction Update, 2014

Laskimotukos IVF- raskauksissa

- Ruotsalainen kohorttitutkimus
  - Esiintyvyys 0,27% (vrt. 0,1% spontaaneissa) - erityisesti ensimmäisessä raskauskolmanneksessa
  - Myös keuhkoembolioiden riski oli koholla
    - *Rova K Fertili Steril 2012*
- Tanskalainen rekisteritutkimus
  - Esiintyvyys 0,2% yksisikiöisissä raskauksissa, läpi raskauden (3- kertainen risku verrattuna spontaaneihin raskauksiin)
    - *Henriksson P BMJ 2013*
- OHSS- potilailla
  - 1,7 – 4,1% (lähes 80% kaikista IVF- raskauksien laskimotukoksista)
  - Epätyypillinen sijainti: yläraaja

IVF- punktioon liittyvät vuodot ja infektiot

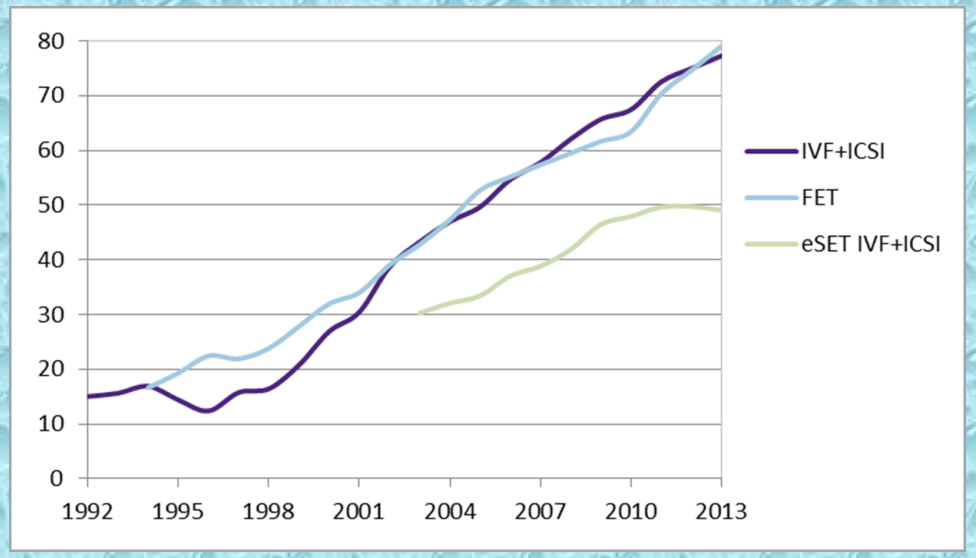
- Vuodot (< 1%) useimmiten peräisin joko munasarjasta tai emättimen pistokohdasta
  - Valtaosa vuodoista ilmenee 24 tunnin sisällä toimenpiteestä
  - Hoitolinja (seuranta/ laparoskopia) vuotomäärästä ja potilaan voinnista riippuvaisia
- Infektiot suhteellisen harvinaisia (< 1%)
  - Endometriooma- potilaat keskimääräistä suuremmassa riskissä
  - Antibioottiprofylaksia munasolukeräyksen yhteydessä, mikäli punktioneula läpäisee endometriooman/ endometrioma puhkeaa

Monisikiöisyys IVF- hoidoissa

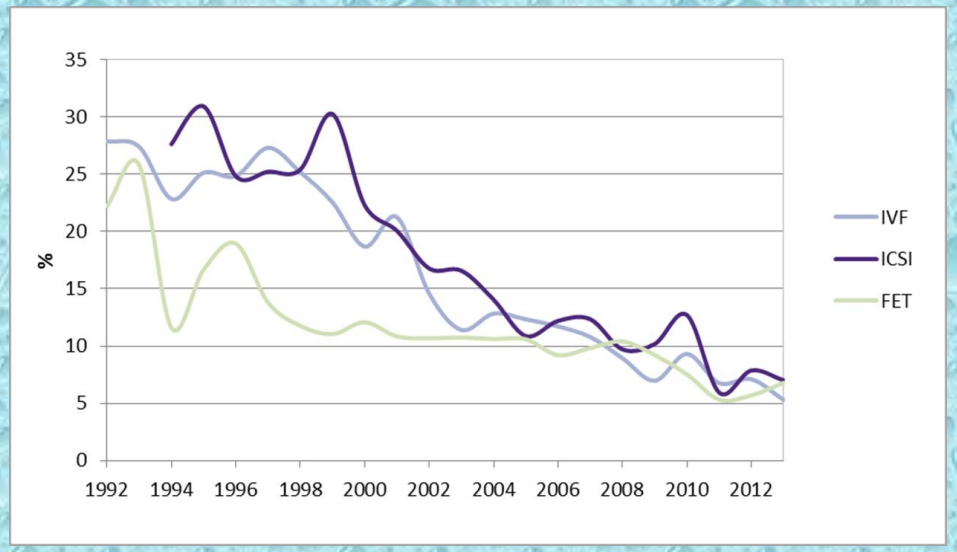
....

Vähempi on parempi eli yhden alkion siirto (SET)

Suomi 1992-2013

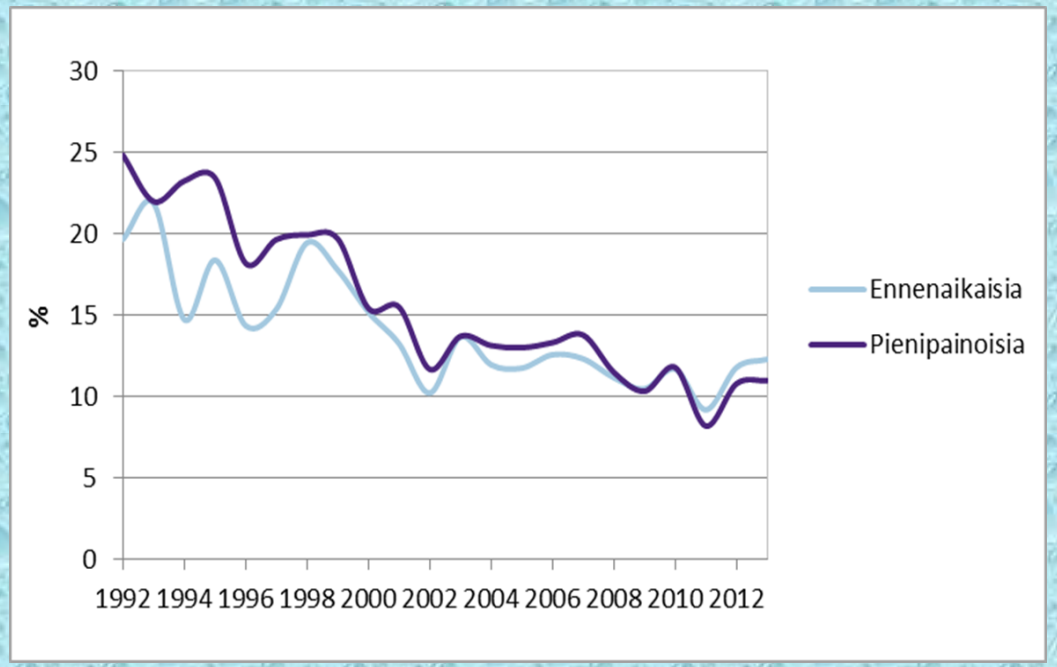


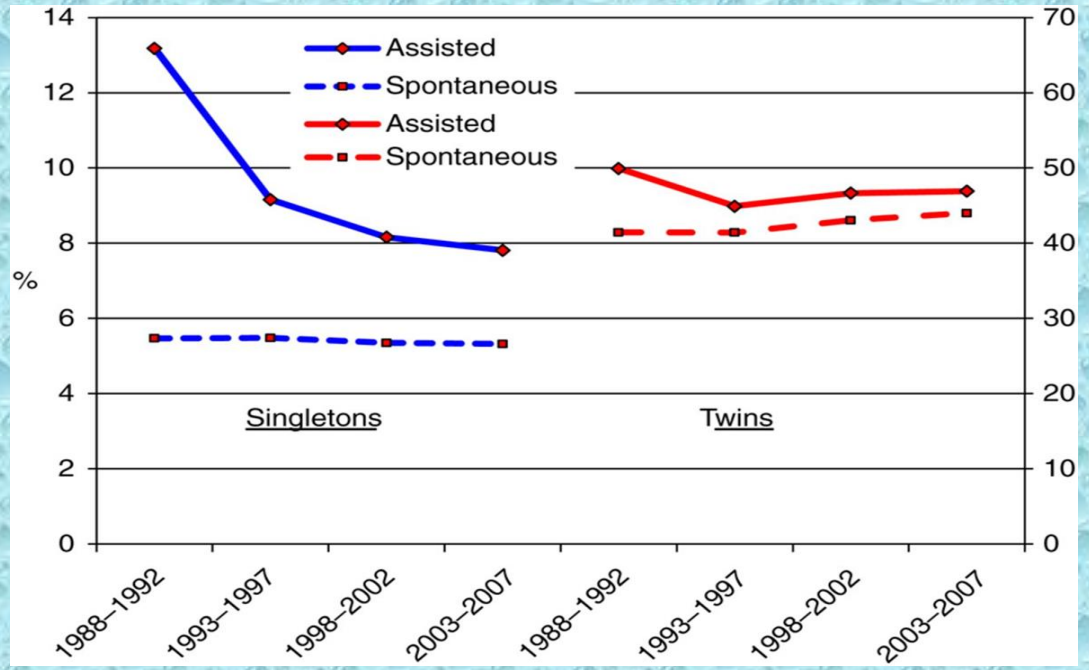
Yhden alkion siirtojen osuus



Monisikiöisten synnytysten osuus

Ennenaikaisuus on vähentynyt oleellisesti IVF- raskauksista syntyneillä lapsilla





THL Hedelmöityshoitotulokset 2013-2014

A.A. Henningsen et al. Human Reproduction 2015

Heterotooppinen raskaus



- Raskaus samanaikaisesti kohdun sisällä ja kohdun ulkopuolella (useimmiten munajohtimessa)
- Esiintyvyys
  - spontaani raskauksissa 1: 30 000
  - IVF- raskauksissa 1-10:10 00 ?
- Hoitolinja
  - laparoskooppinen hoito tarjoutunee todennäköisimpänä hoitovaihtoehtona

Li J-B Medicine 2016; Yeh J Obstet & Gynecol 2013

Muistettavaa

- Hedelmöityishoitopotilasta tulee informoida etukäteen hoitoon liittyvistä riskeistä
- Hoidossa olevalla potilaalla tulee olla mahdollisuus yhteydenottoon 24/7
- Vuoto-ongelmat ilmaantuvat tyypillisimmin vuorokauden sisällä munasolukeräyksestä - mahdollisessa laparoskopiassa pyrittävä minimoimaan munasarjojen “manipulaatio”
- Munasarjojen hyperstimulaatio voi ilmetä sekä parin päivän sisällä irrotuslääkkeestä että varhaisraskaudessa
- OHSS:n hallinnassa potilaan hyvä ohjeistus, tarvittaessa päivystyksellinen arvio ja komplikaatioiden hallinta on keskeistä