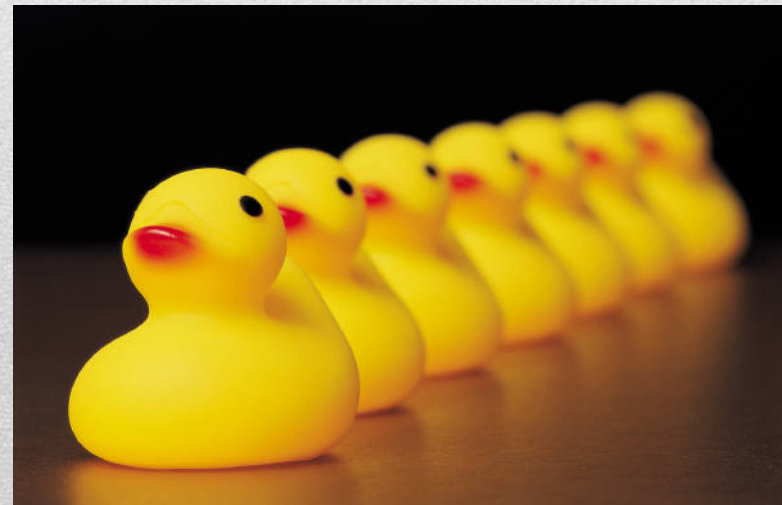


Vaikuttaako raskaudenkeskeytys tulevaan lisääntymisterveyteen?

SGY-päivät Tampere 9.5.2014
LT Maarit Niinimäki
OYS, Synnytykset ja naistentaudit



Sidonnaisuudet 2013-2014

- LT, synnytys- ja naistentautien erikoislääkäri, lisääntymislääketieteen lisäkoulutusohjelma
- Päätoimi
 - Kliininen opettaja, Oulun yliopisto
 - erikoislääkäri OYS
- Sidonnaisuudet
 - Kongressi/koulutusmatka lääkealan yrityksen kustantamana (Ferring, MSD)
 - Luennoitsija (MSD, Merck Serono)

FIAPAC Edinburgh 2012



Raskaudenkeskeytyksen vaikutus

- Tuleviin raskauksiin
 - Hedelmällisyyteen
 - Rintasyövän kehittymiseen
 - Psykkiseen sairastuvuuteen
-

Raskaudenkeskeytyksen vaikutus tuleviin raskauksiin

- Suomessa 10 060 keskeytystä (8.6 keskeytystä/1000 fertiiliä naista) v.2012 (THL tilastot 2013)
 - Nuoria naisia
 - Insidenssi korkein 20-24v. maailmanlaajuisesti
 - ~ 50% keskeytyksistä naisille, joilla ei aikaisempia synnytyksiä
- ⇒ merkittävä osa tulee raskaaksi tai toivoo raskautta keskeytyksen jälkeen
-

Raskaudenkeskeytys ja seuraava raskaus

- Potentiaalisia keskeytyksen haittavaikutuksia tutkittu paljon, tulokset ristiriitaisia
 - Sekä tutkimukset että niiden tulokset hyvin heterogeenisiä
 - Tieto raskausviikoista puuttuu
 - Sekoittavat tekijät vaihtelevasti huomioitu
 - Verrokkiryhmät vaihtelevat
 - Keskeytysten määrä vaihtelee
 - Suurin osa tutkimuksista ei erottele metodeja (kirurginen/lääkkeellinen)
-

- Meta-analyysi: yksi keskeytys lisää ennenaikaisen synnytyksen riskiä (OR 1.27, CI 1.12-1.44)
- Ei tietoa keskeytysmetodista, -viikoista, vaihtelevasti huomioitu sekoittavat tekijä

(Shah ym. 2009)



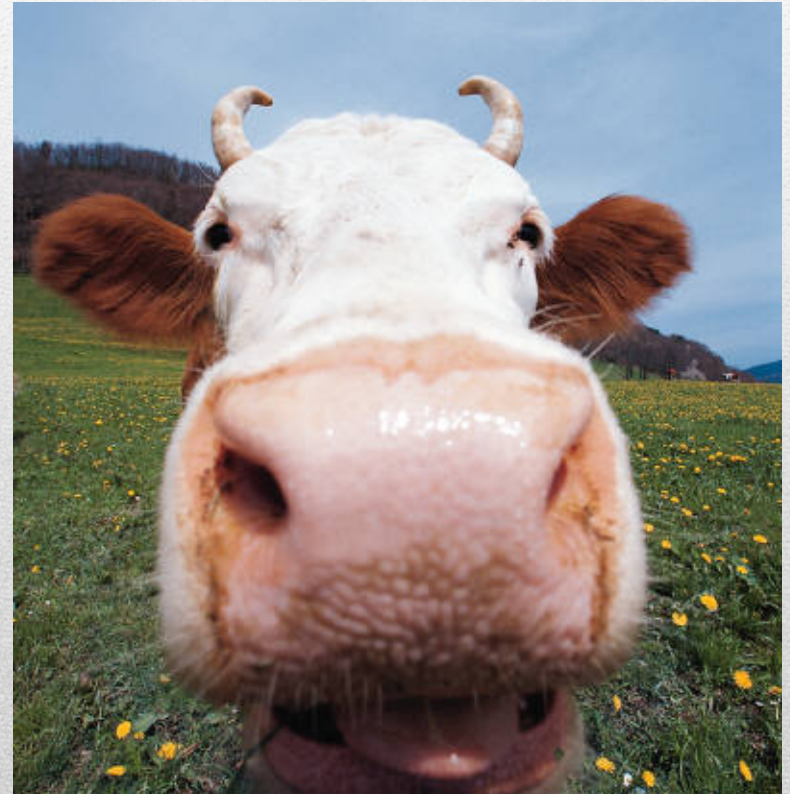
- Yksi imukaavintakeskeytyks 1. trimesterillä ei lisää riskiä
 - Keskenmenoihin
 - Kohdunulkoisiin raskauksiin
 - Ennenaikaiseen synnytykseen
 - Vastasyntyneen pienipainaisuuteen
 - Etiseen istukkaan

(Atrash 1990, Frank 1991, Johnson 2003, Zhou 2001)

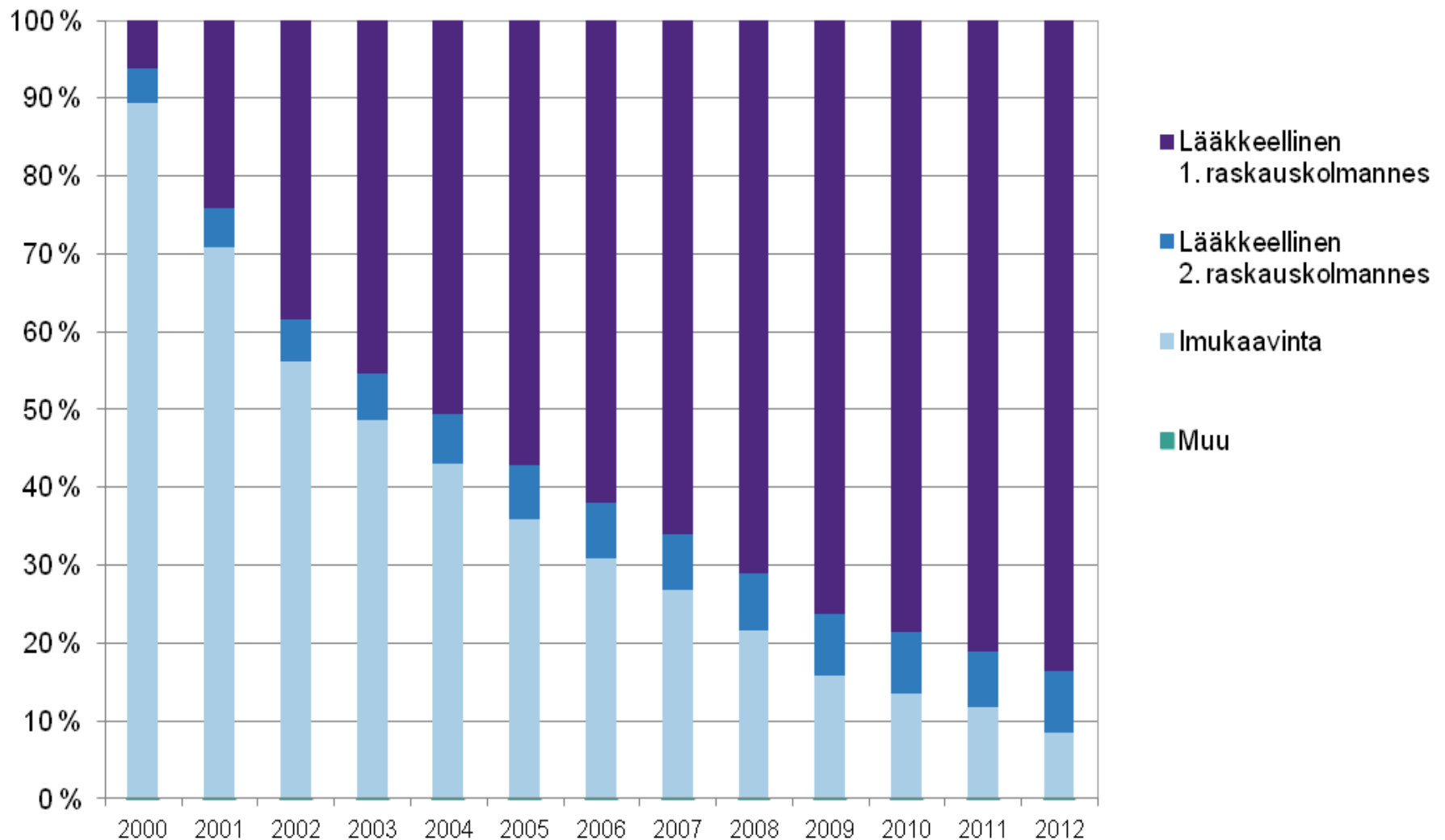
Kirurginen keskeytys ja seuraava raskaus

Turvallisempi vaihtoehto?

- Kirurgisessa keskeytyksessä kohdunkaulan laajennuksen aiheuttaman trauman ajateltu johtavan ongelmiin myöhemmissä raskauksissa
 - Onko lääkkeellinen keskeytys turvallisempi?
-



Raskaudenkeskeytysten menetelmät 2000–2012



Lähde: THL, Raskaudenkeskeytysrekisteri

- Tanskalainen rekisteritutkimus (Virk 2007)
 - 1. trimesterin lääkkeellinen yhtä turvallinen kuin kirurginen keskeytys
 - Outcomit: ennenaikainen synnytys, pienipainoisuus, spontaani keskenmeno, kohdunulkoinen raskaus
- Skotlantilainen rekisteritutkimus (Bhattacharya ym. 2012)
 - Kirurginen keskeytys lisää ennenaikaisen synnytyksen riskiä verrattuna lääkkeelliseen (RR 1.25, CI 1.07-1.45)
 - Keskeytysviikot ei tiedossa

Lääkkeellinen keskeytys ja seuraava raskaus

Medical versus surgical termination of pregnancy in primigravid women—is the next delivery differently at risk? A population-based register study

J Männistö,^a M Mentula,^b A Bloigu,^c E Hemminki,^d M Gissler,^{e,f} O Heikinheimo,^b M Niinimäki^a

BJOG 2013 Feb;120(3):331-7

- Tutkimuksen tarkoitus

Arvioida primigravidoille suoritettua yhden 1. trimesterin lääkkeellisen keskeytyksen vaikutusta seuraavaan raskauteen verrattuna kirurgiseen keskeytykseen

Outcome	Medical abortion	Surgical abortion	P	OR (95% CI)	Incidence in Finland in 2010
	n=3441	n=4853		adjusted	
preterm birth w<37	4.0%	4.9%	0.062	0.87 (0.68 to 1.13)	5.2%
LBW <2500g	3.4%	4.0%	0.138	0.90 (0.68 to 1.19)	4.5%
SGA infant	2.6%	2.9%	0.436	0.87 (0.64 to 1.20)	2.5%
pl complications	2.6%	2.8%	0.747	0.98 (0.72 to 1.34)	-

- Kirurginen keskeytys 2. trimesterillä ei lisää riskiä
 - Ennenaikaiseen synnytykseen
 - Cx-insuffisienssiin
 - Istukkakomplikaatioihin

(Jackson 2007, Kalish 2002, Schneider 1996)

2. trimesterin keskeytys ja seuraava raskaus

Original research article

Medical termination of pregnancy during the second versus the first trimester and its effects on subsequent pregnancy^{☆,☆,☆}

Jaana Männistö^a, Maarit Mentula^b, Aini Bloigu^c, Mika Gissler^{d,e},
Maarit Niinimäki^{f,*}, Oskari Heikinheimo^b

- Tutkimuksen tarkoitus

Lisääkö 2. trimesterin lääkkeellinen keskeytys raskausongelmien riskiä seuraavassa raskaudessa verrattuna 1. trimesterin lääkkeelliseen keskeytykseen

Outcome	2nd trim abortion	1st trim abortion	P	OR (95% CI)
	n=416	n=3427		adjusted
preterm birth w<37	3.9%	3.9%	0.971	0.97 (0.57 to 1.66)
LBW <2500g	3.9%	3.2%	0.484	1.16 (0.68 to 2.01)
SGA infant	2.4%	2.5%	0.921	0.85 (0.43 to 1.65)
pl complications	1.9%	2.6%	0.426	0.75 (0.36 to 1.57)

Toistuvat keskeytykset ja tulevat raskaudet

- Toistuvat keskeytykset saattavat lisätä ennenaikaisuuden riskiä
 - Riski n. 1.3-1.6x vs. ei keskeytystä
 - Kohonnut riski $<h37$ synnytykseen 3 keskeytyksen jälkeen (Klemetti ym. 2012, Shah ym. 2009, Thorp ym. 2002)
 - Ennenaikaisuuden riski korkeampi toistuvien kirurgisten keskeytysten jälkeen vs. toistuvat lääkkeelliset keskeytykset OR 1.22 (1.03-1.64) (Liao ym. 2010)
-

Table III Crude and adjusted ORs and 95% CIs for birth outcomes of Finnish first-time mothers during 1996–2008 comparing those having had one or more previous induced abortions with those with a history of no induced abortions, by the number of abortions.

Birth outcome	Crude and adjusted odds ratios and 95% CI							
	0 versus 1		0 versus 2		0 versus 3+		0 versus 1+	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Very preterm <28 gestational week								
Crude Model	1.22	1.01–1.48	1.86	1.26–2.76	3.38	1.80–6.32	1.34	1.13–1.60
Adjusted Model I ^a	1.20	0.99–1.45	1.71	1.15–2.54	2.81	1.49–5.29	1.28	1.07–1.53
Adjusted Model II ^b	1.19	0.98–1.44	1.69	1.14–2.51	2.78	1.48–5.24	1.27	1.06–1.52
Preterm <37 gestational week								
Crude Model	1.00	0.95–1.06	1.10	0.97–1.25	1.51	1.20–1.91	1.03	0.98–1.08
Adjusted Model I ^a	0.98	0.93–1.03	1.02	0.90–1.15	1.36	1.07–1.72	0.99	0.95–1.04
Adjusted Model II ^b	0.98	0.93–1.03	1.01	0.89–1.15	1.35	1.07–1.71	0.99	0.94–1.04
Very low birthweight <1500 g								
Crude Model	1.08	0.95–1.23	1.32	0.99–1.77	2.72	1.75–4.25	1.15	1.02–1.29
Adjusted Model I ^a	1.04	0.91–1.18	1.14	0.84–1.54	2.26	1.44–3.53	1.06	0.94–1.20
Adjusted Model II ^b	1.03	0.91–1.18	1.13	0.84–1.54	2.25	1.43–3.52	1.06	0.94–1.19
Low birthweight <2500 g								
Crude Model	1.04	0.98–1.10	1.22	1.06–1.40	1.83	1.43–2.34	1.08	1.02–1.14
Adjusted Model I ^a	0.96	0.90–1.01	1.02	0.89–1.18	1.44	1.12–1.84	0.98	0.93–1.03
Adjusted Model II ^b	0.96	0.90–1.01	1.02	0.89–1.18	1.43	1.12–1.84	0.98	0.93–1.03
Apgar scores 1 min 0–6								
Crude Model	0.96	0.92–1.01	1.08	0.97–1.22	1.18	0.93–1.50	0.98	0.94–1.03
Adjusted Model I ^a	0.95	0.90–1.00	1.05	0.93–1.18	1.11	0.87–1.41	0.97	0.93–1.02
Adjusted Model II ^b	0.95	0.90–1.00	1.05	0.93–1.18	1.10	0.86–1.41	0.97	0.93–1.02
Perinatal death								
Crude Model	1.25	1.07–1.46	1.37	0.94–1.98	1.99	1.03–3.85	1.28	1.11–1.48
Adjusted Model I ^a	1.19	1.02–1.39	1.16	0.79–1.71	1.70	0.88–3.30	1.15	0.99–1.34
Adjusted Model I ^c	1.15	0.98–1.36	1.16	0.79–1.71	1.70	0.87–3.29	1.17	1.01–1.36
Adjusted Model II ^b	1.19	1.02–1.39	1.16	0.79–1.70	1.70	0.87–3.29	1.15	0.99–1.34

Myöhempi hedelmällisyys

- 90-luvulla tehtyjä tutkimuksia (kirurginen keskeytys)
 - - ei vaikutusta hedelmällisyyteen, ellei keskeytystä komplisoi lantionalueen infektiio
 - Atrash&Hogue 1990, Frank ym. 1993
 - Suomalaisista naisista, joille lapsettomuushoitoja, merkittäväällä osalla aiempi keskeytys (12% IVF, 11% OI)
 - Hemminki ym. 2008
-

- Täysiaikainen raskaus $\Rightarrow$ elinaikainen rintasyöpäriski pienenee
- Raskaus vaikuttaa rintakudoksen tiiviyyteen, mm. VEGF ja IGF1R genotyyppi vaikuttaa
- Korkeat hormonipitoisuudet alkuraskaudessa $\Rightarrow$ keskeytys
 $\Rightarrow$ täysiaikaisessa raskaudessa tapahtuva rintakudoksen lopullinen soludifferentaatio jää tapahtumatta
 $\Rightarrow$ rintakudos alttiimpi karsinogeneeneille
 $\Rightarrow$ rintasyöpäriski kasvaa?

Raskaudenkeskeytys ja myöhempi rintasyöpä

	RR (95% CI) yhden keskeytyksen jälkeen	RR kahden tai useamman keskeytyksen jälkeen
Reeves ym. 2006	0.93 (0.85-1.02)	0.99 (0.86-1.14)
Michels ym. 2007	1.02 (0.88-1.19)	0.95 (0.68-1.31)
Henderson ym. 2008 - synnyttämättömät	0.98 (0.77-1.25)	0.86 (0.57-1.30)
- synnyttäneet	1.08 (0.93-1.24)	0.97 (0.76-1.24)
Braüner ym. 2013 - aik. keskeytys vs. ei	0.95 (0.83-1.09)	-

Raskaudenkeskeytys ja rintasyöpä

- Esitetty että keskeytys voisi johtaa ”post-abortion syndrooman” kehittymiseen, joka on post-traumaattisen stressioireyhtymän muoto
- Johtanut tutkimuksiin raskaudenkeskeytyksen vaikutuksista psyykeongelmiin
- Suurimmalla osalla naisista keskeytys ei aiheuta psykiatrista sairastuvuutta

Keskeytys ja psyykkinen sairastuvuus



Keskeytys ja psyyke

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

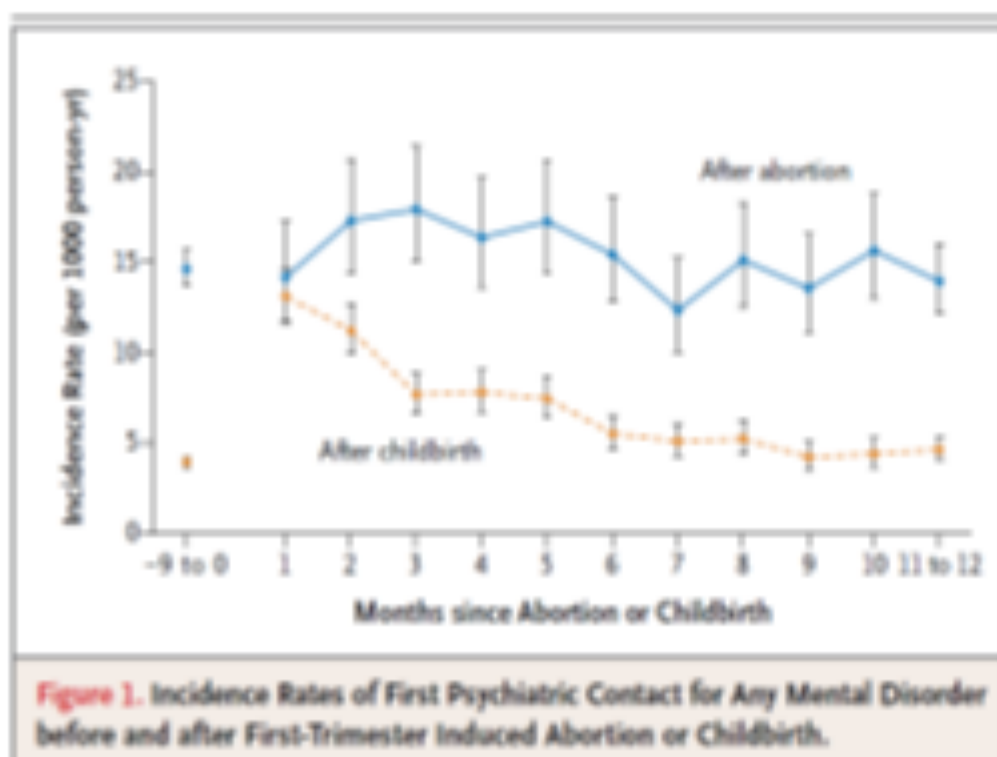
ORIGINAL ARTICLE

Induced First-Trimester Abortion and Risk of Mental Disorder

Trine Munk-Olsen, Ph.D., Thomas Munk Laursen, Ph.D.,
Carsten B. Pedersen, Dr.Med.Sc., Øjvind Lidegaard, Dr.Med.Sc.,
and Preben Bo Mortensen, Dr.Med.Sc.

- Tanskalainen väestöpohjainen kohorttitutkimus
- Rekisteri, joista tiedot keskeytyksistä, synnytyksistä ja psykiatrisista kontakteista
- Ensimmäinen raskaus; 1. trimesterin keskeytys tai synnytys
- Poissuljettiin ne naiset, joilla aiempia psykiatrisia kontakteja
- Kontaktit 9 kk ennen (1.5% / 0.3%) ja 12 kk jälkeen päätetapahtuman (synnytys tai raskaudenkeskeytys)

Munk-Olsen tulokset

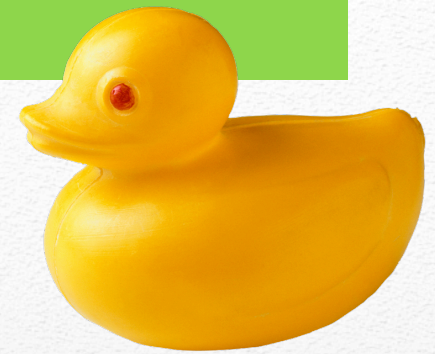


- Iällä, pariteetilla tai omien vanhempien psykiatrisella sairastuvuudella ei ollut vaikutusta



- Katsausartikkeli
 - 58 tutkimusta v. 1989-2008
 - Laillinen 1. trimesterin ei-toivotun raskauden keskeyttäminen ei lisää riskiä psyykkisille ongelmille verrattuna naisiin, jotka synnyttävät ei-toivotun lapsen
(Major ym. 2009)
 - Naisilla, joilla keskeytyspätös on ollut selvä alusta lähtien vähemmän kielteisiä psyykkisiä seuraamuksia
-

Yhteenveto



- **Yksi keskeytys 1. tai 2. trimesterillä** (lääkkeellinen tai kirurginen) ei lisää raskauskomplikaatiota seuraavassa raskaudessa
 - **Toistuvat kirurgiset** keskeytykset saattavat lisätä ennenaikaisuuden riskiä, lääkkeellinen turvallisempi?
 - Komplikaatioitta sujunut kirurginen keskeytys **ei heikennä myöhempää hedelmällisyyttä** – lääkkeellisen keskeytyksen vaikutuksesta ei tutkimuksia
 - Ei näyttöä, että raskaudenkeskeytys lisäisi rintasyövän riskiä
 - **Aiempi psykiatrinen sairaus** lisää mielenterveysongelmien riskiä sekä raskaudenkeskeytyksen että synnytyksen jälkeen
-