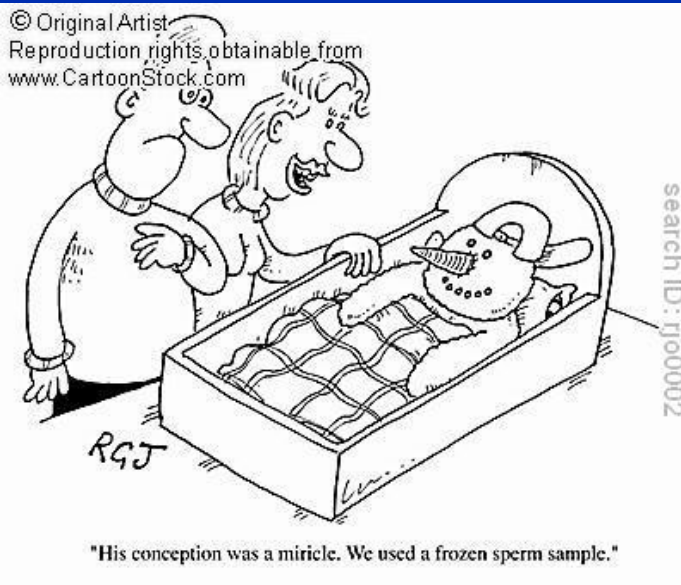


Reproduktioendokrinologia

SGY:n kurssi, Helsinki 7.–8.2.2013

Kansallismuseon auditorio



Milloin infertiliteettihoidot
vaarantavat äidin terveyden?
Kalevi Laitinen, HYKS, Nkl

Sidonnaisuudet

- LKT, sisätautien erikoislääkäri, dosentti
- **Päätoimi**
 - HYKS, Naistensairaala (Nkl), erikoislääkäri
- **Sivutoimet**
 - asiantuntijalääkäri, Lääkevahinkovakuutuspooli (toiminta loppumassa)
- **Muut sidonnaisuudet**
 - luentoja silloin tällöin eri lääkealan yritysten koulutuksissa
 - Aiheina obstetrinen sisämedisiina, osteoporoosi, endokrinologia
 - Ei kaupallisia sidoksia lääkeyrityksiin

Kuinka hain tietoa

- Ovid, Vertex, Medline-haut
 - Fertilization in Vitro, Ovulation Induction
 - + Contraindications, Adverse Effects, Mortality
 - Pregnancy
 - + Contraindications
- Terkko, E-books (obstetrics)
- Apuva!
 - Sähköpostiavunpyyntö suunnatusti



Saalis

- Koottua tietoa, ohjeistoja (guidelines) tai katsauksia ei ole tästä asiasta ollenkaan!
- Runsaasti pirstaletietoa
 - IVF-komplikaatioista
 - Raskauskomplikaatioista IVF:n jälkeen
 - Tavanomaisen raskauden komplikaatioista
- Muutama julkaisu mortaliteetista IVF:n jälkeen

Adverse outcomes from IVF

Should be systematically reported so that lessons can be learnt and appropriate action taken

BMJ | 5 FEBRUARY 2011 | VOLUME 342

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

N Engl J Med 2007;356:379-86.

In Vitro Fertilization

Bradley J. Van Voorhis, M.D.

In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality

BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology
November 2005, Vol. 112, pp. 1529-1535

Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008

Human Reproduction, Vol.25, No.7 pp. 1782-1786, 2010

Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting*

Human Reproduction Vol.18, No.2 pp. 455-457

Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques

Thrombosis Research (2009) 123 Suppl. 3, S8-S15

Katsaus

VARPU JOKIMAA

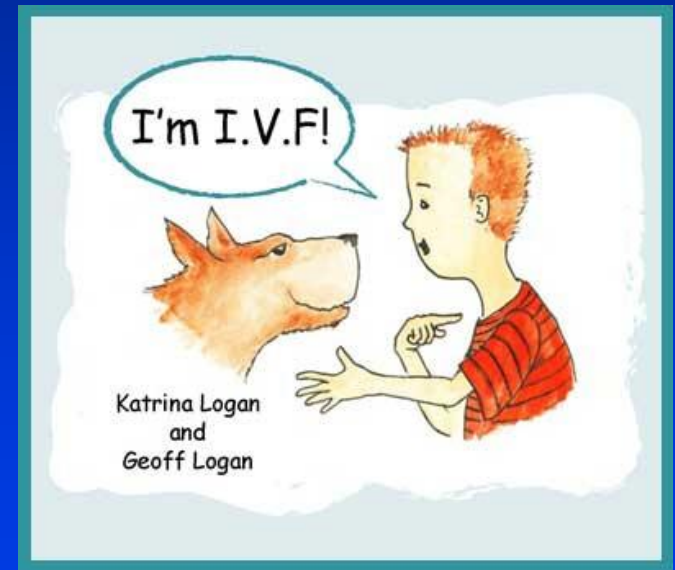
Koeputkihedelmöityshoitojen välittömät komplikaatiot

Duodecim 2006;122:434-40



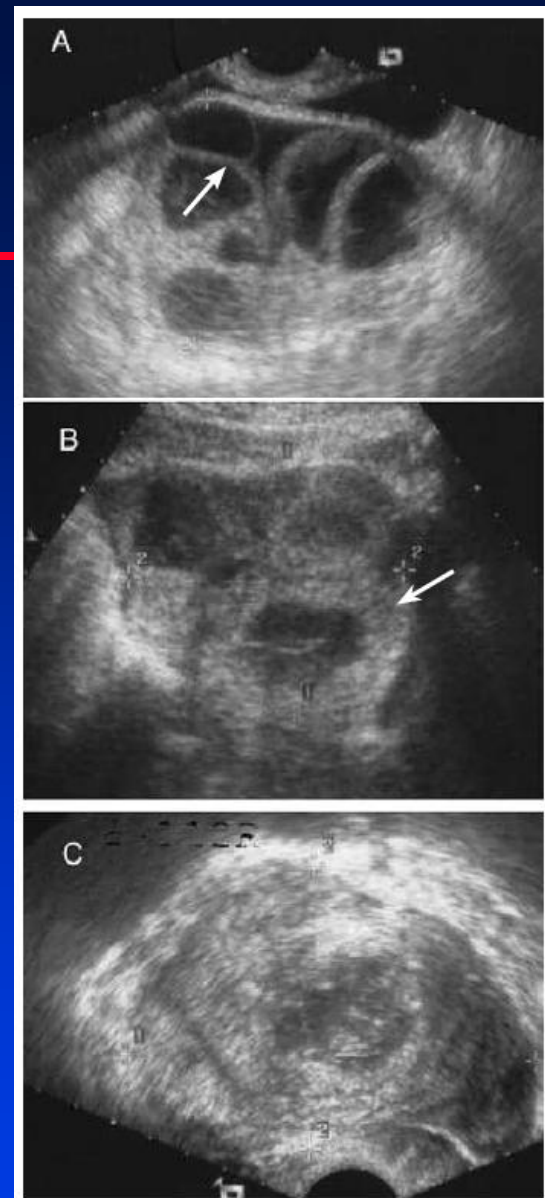
Milloin IVF-hoito on vaaraksi äidille ja miten?

- IVF ja välittömät komplikaatiot
 - Toimenpiteeseen liittyvät
 - Vuodot
 - Kivunlievitykseen liittyvät
 - Lääkkeisiin liittyvät
 - Hyperstimulaatio (OHSS)
- IVF-raskauteen liittyvät
 - Monisikiöinen raskaus
- Sinänsä raskauteen liittyvät
 - Demografia
 - Ikä, paino
 - Taustasairaudet



IVF-komplikaatiot

- Munasarjahyperstimulaatio (OHSS)
 - Alle 5% IVF-sykleistä
 - Oireita
 - Munasarjaturvotus
 - Lantiokipu
 - Hemodynaamiset muutokset, ascites
 - Tromboemboliariski
 - Vaikea OHSS: 2.4—10%
 - 60—83% ylävartalossa
 - Ductus thoracicus suuri E2-pitoisuus?
 - Korkeat estradioli- ja progesteronitasot
 - Rinta- ja gynekologisen syövän riski?
- Munasarjatorsio
 - 0.01—0.13%



KUVA. Oikean munasarjan kiertymä noin vuorokauden kuluttua oireiden alusta. A) Vasemman munasarjan rakkuloiden väliset seinämät ovat tarkkarajaiset ja ohuet (nuoli). Osa rakkuloista on sameakaikuisia, osa kaiuttomia. B) Oikean munasarjan rakkulat ovat sameakaikuisia ja niiden seinämät paksut ja turvonneet (nuoli). Doppler-tutkimuksessa verivirtaukset olivat symmetriset. C) Diagnoosin viivästyessä munasarjaan kertyy hematoomaa ja kuva muuttuu tasakaikuiseksi follikelirakenteiden hävitessä.

Katsaus

VARPU JOKIMAA

Duodecim 2006;122:434–40

Munasarjahyperstimulaatio

TAULUKKO 1. Vaikeaan hyperstimulaatio-oireyhtymän liittyviä oireita ja löydöksiä.

Kliiniset löydökset

Pinkeä vatsa, runsas askites
Vatsan ympäritys ↑
Paino ↑
Pinnallinen, tiheä hengitys
Basaalisesti vaimenneet hengityssäät
Virtsaneritys ↓
Verenpaine ja keskuslaskimopaine ↓
Syketaajuus ↑
Kuume yli 38 °C (50–80 %:lla)

Kuvantamislöydökset

Kaikukuvaus

Suuret kystiset munasarjat
Askites
Pleuraneste

Röntgenkuvaus

Pleuraneste
Kohonnut palleakaari
Atelektaasi
ARDS-muutokset

TAULUKKO 2. Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään liittyvät laboratoriolöydökset.

Hemoglobiini ja hematokriitti ↑
Leukosyytit ↑
Trombosyytit ↑
Natrium ↓ tai normaali, kalium ↑
Albumiini ↓
Kreatiniini normaali tai ↑, urea ↑
ASAT ↑, ALAT ↑, glutamyyli transferaasi ↑, AFOS normaali,
bilirubiini normaali
c-Astrup: CO₂ ↓ bikarbonaatit ↓
Fibriinin hajoamistuotteet (FIDD) ↑

Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation

Alison Venn, Lyndsey Watson, Fiona Bruinsma, Graham Giles, David Healy *Lancet* 1999; **354**: 1586-90

Cancer	ICD9 code	Exposed				Unexposed				Combined			
		Person-years	O	E	SIR (95% CI)	Person-years	O	E	SIR (95% CI)	Person-years	O	E	SIR (95% CI)
Breast	1740-49	148 672	87	95.4	0.91 (0.74-1.13)	105 019	56	59.2	0.95 (0.73-1.23)	253 691	143	154.6	0.93 (0.79-1.09)
Ovarian	1830-39	134 240	7	8.0	0.88 (0.42-1.84)	96 794	6	5.2	1.16 (0.52-2.59)	231 034	13	13.1	0.99 (0.57-1.70)
Uterus	1820-28, 179	134 240	5	4.6	1.09 (0.45-2.61)	96 794	7	2.8	2.47 (1.18-5.18)*	231 034	12	7.4	1.61 (0.92-2.84)

*p<0.05.

Table 2: Person-years, observed (O) and expected (E) cases, and SIR by cancer and exposure to IVF treatment with ovarian stimulation

Kohortti: 29700
naista

SIR = Standardised
Incidence Ratio

Interpretation Women who have been exposed to fertility drugs with IVF seem to have a transient increase in the risk of having breast or uterine cancer diagnosed in the first year after treatment, though the incidence overall is no greater than expected. Unexplained infertility was associated with an increased risk of a diagnosis of ovarian or uterine cancer.

IVF ja mortaliteetti

- Venn A, Hemminki E et al. Mortality in a cohort of IVF patients. Human Reproduction 2001
 - Edellämainittu 29 700 naisen kohortti
 - Tulokset
 - Kuolleisuus alentunut: 72 vs 125 (o/e)
 - Standardoitu suhde 0.58 (CI 0.48—0.69)
 - OHS ei ollut yhteydessä kuolleisuuteen
 - ‘Healthy patient effect’
 - Sairaimmat eivät hakeudu IVF-hoitoon

In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality

Bengt Källén,^a Orvar Finnström,^b K.G. Nygren,^c
Petra Otterblad Olausson,^d Ulla-Britt Wennerholm^e

- **Obstetriset komplikaatiot (OR)**
 - Pre-eklampsia (1.63)
 - Ablatio placentae (2.17)
 - Placenta praevia (3.65)
 - Alatiesynnytys + verenvuoto (1.40)
 - PROM (2.54)
 - Sektio (1.38)
 - Käynnistys (1.37)
- **Syöpä (OR 0.79)**
 - Munasarjasyöpä
 - OR 2.70 ennen IVF:ää
 - OR 2.08 jälkeen

Table 2. Some diagnoses given during pregnancy among women who had IVF treatment compared with all women who gave birth. OR with 95% CI comparing rate of diagnoses in IVF pregnancies *versus* all pregnancies in the population. Adjustment for year of birth, maternal age, parity and smoking.

Diagnosis	IVF, n (%)	Population, n (%)	OR	95% CI
No. of births	13,261	2,013,633		
Early pregnancy bleeding				
All	275 (2.1)	9459 (0.5)	4.6	4.1–5.2
Standard IVF	201 (2.4)	9549 (0.5)	4.7	4.1–5.3
ICSI	74 (1.5)	9549 (0.5)	3.8	3.0–4.7
Singletons	181 (1.8)	9160 (0.5)	4.1	3.6–4.8
Multiples	94 (3.0)	389 (1.5)	2.3	1.8–3.1
Ovarian torsion				
Singletons	10 (0.08)	152 (0.01)	11	5.7–20
Multiples	1 (0.01)	149 (0.01)	–	–
	9 (0.28)	3 (0.01)	–	–
Thromboembolic disease				
Singletons	9 (0.07)	487 (0.02)	2.2	1.1–4.3
Multiples	3 (0.03)	474 (0.02)	–	–
	6 (0.19)	13 (0.05)	–	–
Sepsis/pneumonia				
Singletons	5 (0.04)	911 (0.05)	0.58	0.25–1.4
Multiples	3 (0.09)	897 (0.05)	–	–
	2 (0.06)	14 (0.05)	–	–

Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008

D.D.M. Braat^{1,*}, J.M. Schutte², R.E. Bernardus³, T.M. Mooij⁴,
and F.E. van Leeuwen⁴ Human Reproduction, Vol.25, No.7 pp. 1782–1786, 2010

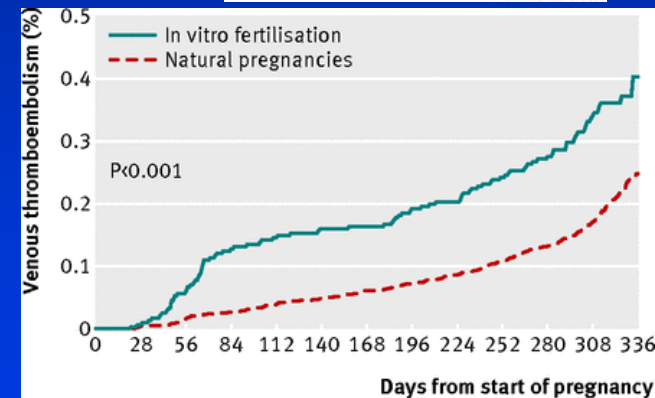
- Kaikki Hollannin IVF-raskauksiin liittyneet kuolemantapaukset v. 1984—2008
- Tulokset
 - 6 kuolemantapausta yhteydessä IVF:ään
 - Mortaliteetti 6/100 000
 - Kolmella OHSS
 - Mortaliteetti pienempi kuin normaalipopulaatiossa
 - ‘Healthy women effect’?
 - 17 tapausta yhteydessä IVF-raskauteen
 - Mortaliteetti 42.5/100 000
 - Suurempi kuin normaalipopulaatiossa (12.1/100 000)
 - ‘Unhealthy women effect’?

Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques

Thrombosis Research (2009) 123 Suppl. 3, S8-S15



- Trombiriski IVF:ssä samaa luokkaa kuin raskaudessa RR = 10 x taustariski
- OHSS: 20—40 x = 1/128 naista
- 41% trombipotilaista trombofilia
- Profylaksi (LMWH)
 - Aloitus sinä aamuna kun ovariostimulaatio aloitetaan
 - Ei anneta munasolun ottopäivänä
 - Jatketaan seuraavana päivänä
 - Antoa viivytetään embryon siirtopäivänä
 - Julkaisussa tarkat ohjeet profylaksista eri tilanteisiin
 - Samantapaiset kuin ohjeet raskauden varalle



BMJ 2013;346:e8632

Trombiprofylaksi pähkinänsuoressa raskaudessa

- Aikaisempi laskimotukos/keuhkoembolia (DVT/PE) + väistynyt riskitekijä
 - LMWH post partum 6 viikkoa
- Idiopaattinen tai hormonivalmistamiseen, raskauteen tai heterotsygoottiseen trombofiliaan liittynyt DVT/PE
 - LMWH 1. trimesteri – 6 viikkoa post partum



CHEST

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Supplement

**VTE, Thrombophilia, Antithrombotic
Therapy, and Pregnancy**

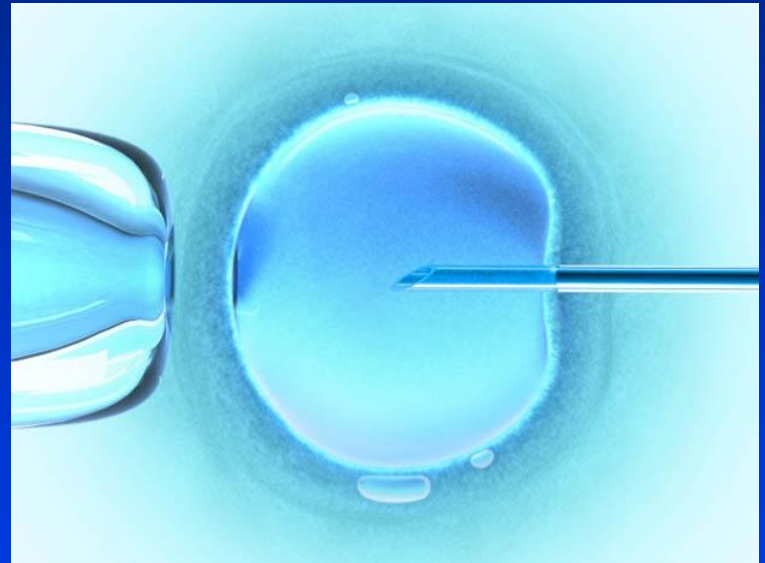
Chest 2012;141:e691S-e736S
DOI 10.1378/chest.11-2300

Trombiprofylaksi (jatk.)

- Oireeton trombofilia heterotsygoottisena ilman tukosanamneesia
 - Sukuanamneesi + → LMWH post partum 6 viikkoa
 - Sukuanamneesi - → ei välttämättä ollenkaan
- Oireeton trombofilia homotsygoottisena ilman tukosanamneesia
 - Sukuanamneesi + → antepartum ja postpartum profylaksi 1-2 x/vrk
 - Sukuanamneesi - → postpartum 6 viikkoa 1-2 x/vrk

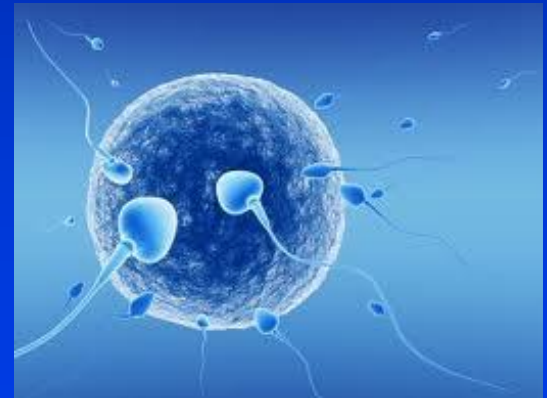
IVF kontraindisoitu kun raskaus kontraindisoitu, taustasairauksia

- Keuhkosairaudet
- Hematologiset sairaudet
- Tromboemboliat
- Sydäntaudit
- Hypertensio
- Munuaistaudit
- Reumataudit
- Maksa- ja sappitaudit
- GI-sairaudet



IVF kontraindisoitu kun raskaus kontraindisoitu (jatk.)

- Diabetes
- Kilpirauhastaudit
- Muut endokrinologiset taudit
- Kalsium- ja lisäkilpirauhassairaudet
- Neurologiset taudit
- Infektiosairaudet
- Huumeet ja alkoholi (HAL)
- Psykiatriset sairaudet
- Syöpä



Tarkennusta

- **Keuhkosairaudet**
 - Vaikea astma joka ei remissiossa
- **Hematologiset sairaudet**
 - Lymfooma joka ei remissiossa
 - Vaikea ITP
 - Vaikea neutropenia
 - Syvä anemia jolle ei diagnoosia
- **Tromboemboliat**
 - Tuore syvä DVT

Tarkennusta, jatk. 1

- **Sydäntaudit**
 - Vaikea (stenoottinen) läppävika
 - Oireinen dilatoiva kardiomyopatia
 - Koronaaritauti
- **Hypertensio**
 - Vaikea RR-tauti joka ei remissiossa
 - Epäsopivat lääkkeet
 - Merkittävät hypertensiiviset elinkomplikaatiot

Tarkennusta, jatk. 2

- **Munuaistaudit**
 - Merkittävä munuaisten vajaatoiminta
 - Krea > 177 $\mu\text{mol/l}$
 - Relatiivinen kun krea > 125 $\mu\text{mol/l}$
- **Reumataudit**
 - Huonossa remissiossa oleva tauti joka tarvitsee biologista lääkitystä
 - Aktiivi lupusnefriitti
- **Maksa- ja sappitaudit**
 - Merkittävä maksan funktiöhäiriö
 - Varices oesophagi

Tarkennusta, jatk. 3

- **GI-sairaudet**
 - Vaikea IBD joka ei remissiossa
 - Aktiivi vatsahaava
- **Diabetes**
 - Proliferatiivinen retinopatia joka aktiivihoidossa
 - Nefroottinen (dU-Prot > 3 g) diabeettinen nefropatia tai merkittävä munuaisvika
- **Kilpirauhastaudit**
 - Aktiivi Basedow
 - Aktiivihoidossa oleva tyreoidia-ca

Tarkennusta, jatk. 4

- **Muut endokrinologiset taudit**
 - Hyperparatyreoosi joka ei hallinnassa
 - Aktiivi Cushingin tauti
- **Neurologiset taudit**
 - Vaikeahoitoinen epilepsia
 - Hankalaoireinen hermo-lihassairaus
- **Infektiosairaudet**
 - Peruskuntaa alentava aktiivi infektio

Tarkennusta, jatk. 5

- **Huumeet ja alkoholi (HAL)**
 - Huumeriippuvuus tai alkoholismi joka ei hallinnassa
- **Psykiatriset sairaudet**
 - Psykoosi
 - Vaikea depressio
 - Mania
- **Syöpä**
 - Aktiivihoidossa oleva maligniteetti alkuperästä riippumatta

Eväät kotiin

- Infertiliteettihoidot voivat vaarantaa äidin terveyden...
 - hoidon...
 - hoitoa seuraavan raskauden...
 - taustasairausten takia
- Suosituksia tai tutkittua tietoa ei juuri ole
- IVF-hoidosta johtuva sairastuvuus on useimmiten ennalta-arvaamatonta
 - OHSS
- Vaikea taustasairaus on vasta-aihe IVF-hoidolle

Kiitos mielenkiinnosta!

