

Venske tromboembolije

VTE

za reproduksijske ginekologe

Prof.dr. sci. Velimir Šimunić
Medicinski fakultet u Zagrebu
Poliklinika IVF



Šibenik, 2016.

Najozbiljniji rizici steroidnih hormona: KVB

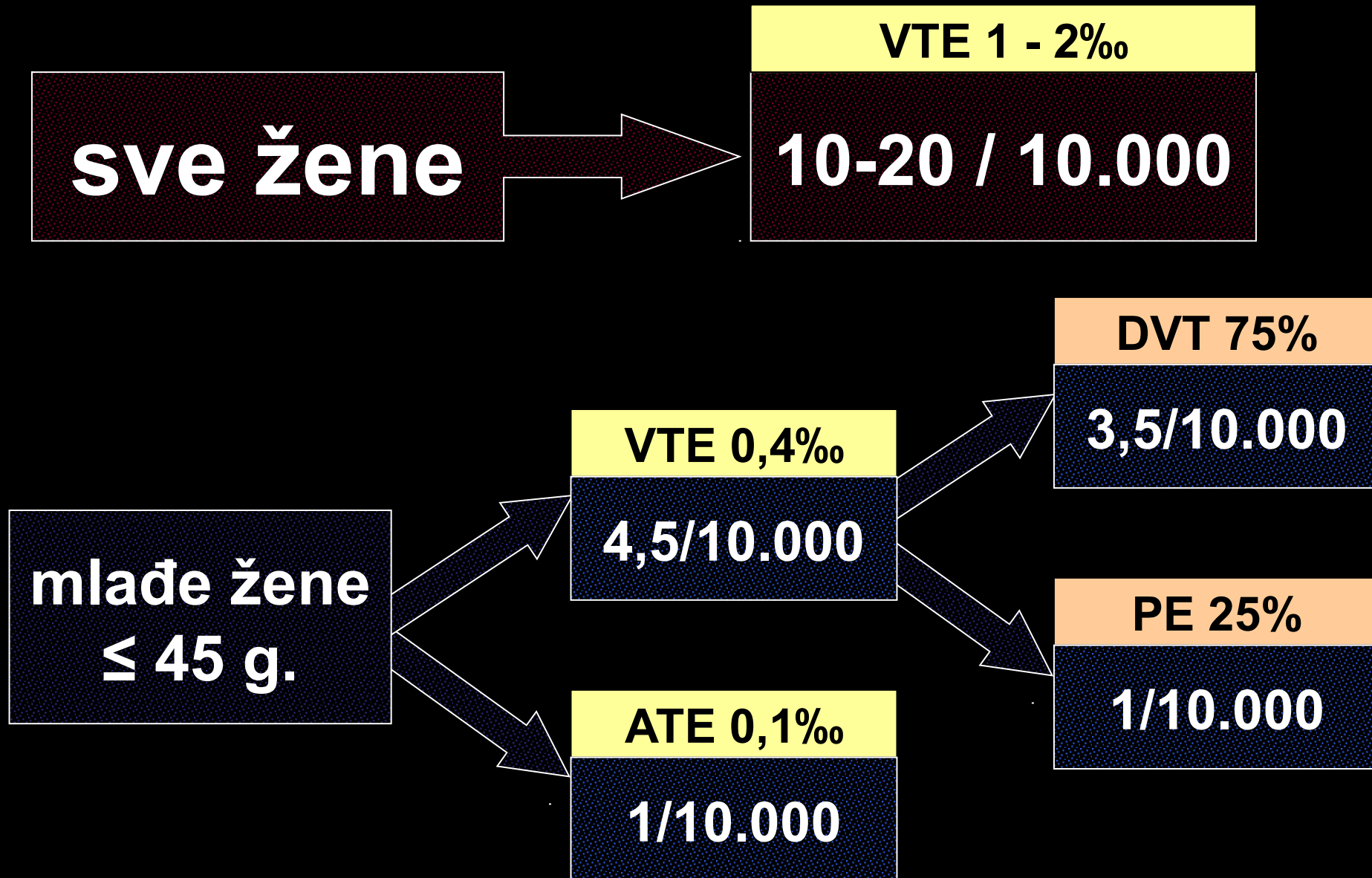
Venske tromboembolije (VTE)

- duboka venska tromboza – DVT
- plućna embolija – PE $\Rightarrow$ 2% smrtnost

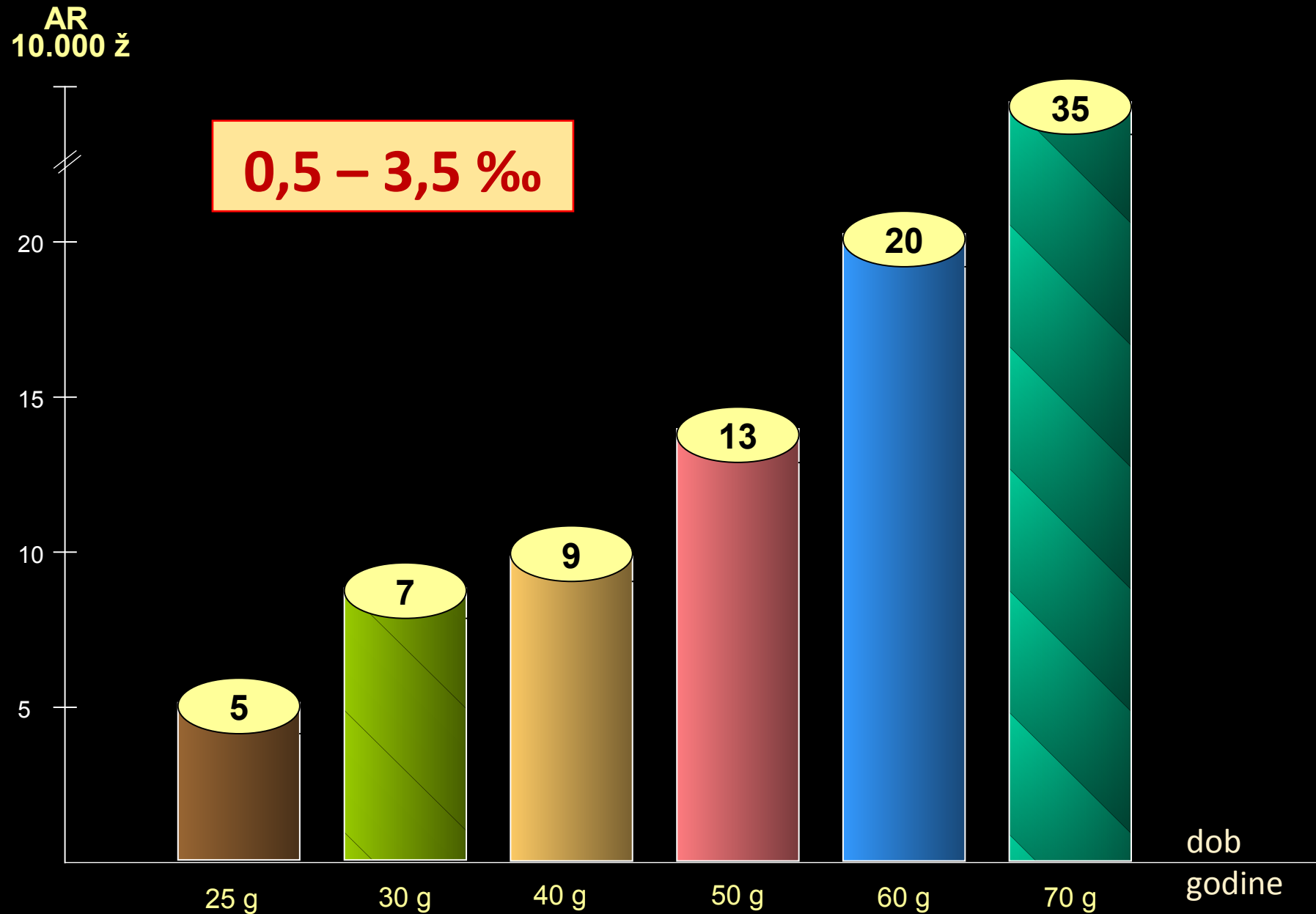
Arterijske tromboembolije (ATE)

- infarkt miokarda
- moždani udar
 - ishemički
 - hemoragijski

Opća populacija (žena / godišnje)



Opća populacija: rizik za VTE je dob



Opća populacija: rizik za VTE

Dob	RR 1 - 2
• 25 g.	5/10.000 ž.
• 30 g.	7 / 10.000 ž.
• > 40 g.	10 / 10.000 ž.
• 50 g.	15 / 10.000 ž.
• 60 g.	20 / 10.000 ž.
• > 40 g. vs. ≤ 30 g.	OR 2.0

Debljina	RR 2,3-2,6
• DVT	RR 2,50 (2,45-3,01)
• PE	RR 2,21 (2,2-3,2)
• AR	12 / 10.000 ž.
• venozna staza	
• protrombotički f. ↑	
• fibrinoliza ↓	
• povišeni rizik: BMI, tj. T., W-H odnos, ukupna tjelesna masa	

dob + debljina
RR 5,20

Rizični čimbenici za venske tromboze – VTE

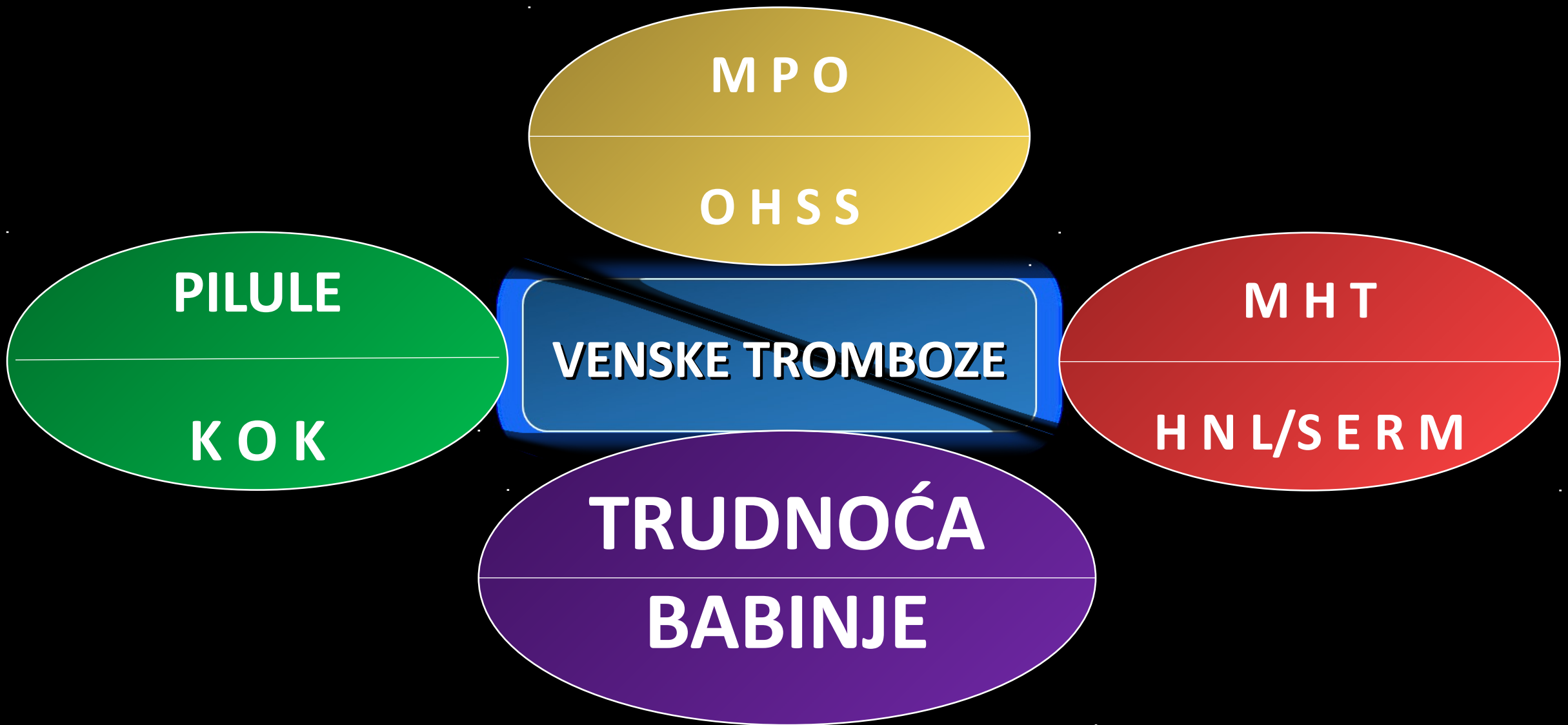
Trajni - osobni

- dob
- VTE u obitelji
- VTE osobno
- debljina – BMI > 30
- PCOS
- rak
- bolesti – upalne, imune...
- KVB
- trombofilije
 - genske
 - stečene
- hemolitičke anemije
- varikoziteti
- pušenje

Privremeni

- dugotrajno
 - ležanje
 - stajanje > 6h/dn
 - putovanje > 6h
 - trauma
 - prijelomi
 - operacije
 - upale
 - trudnoća, babinje
-
- pilule – OHK / KOK
 - HNL
 - SERM
 - MPO – IVF/ICSI
 - OHSS

Povišanje rizika za venske tromboze



Učestalost VTE je u porastu – uz HNL i pilule / i bez njih

Porast debljine

- godišnje 2-4%
- u 20 g. $\Rightarrow$ 3x $\uparrow$
- BMI $\geq$ 30% $\approx$ 21% ž.

Porast dijagnoze

- kriteriji
- bolja dijagnostika
- spektar simptoma i znakova – izraženost b.
- subkliničke – tihe DVT
- dijagnostički bias

Štetne navike rizici

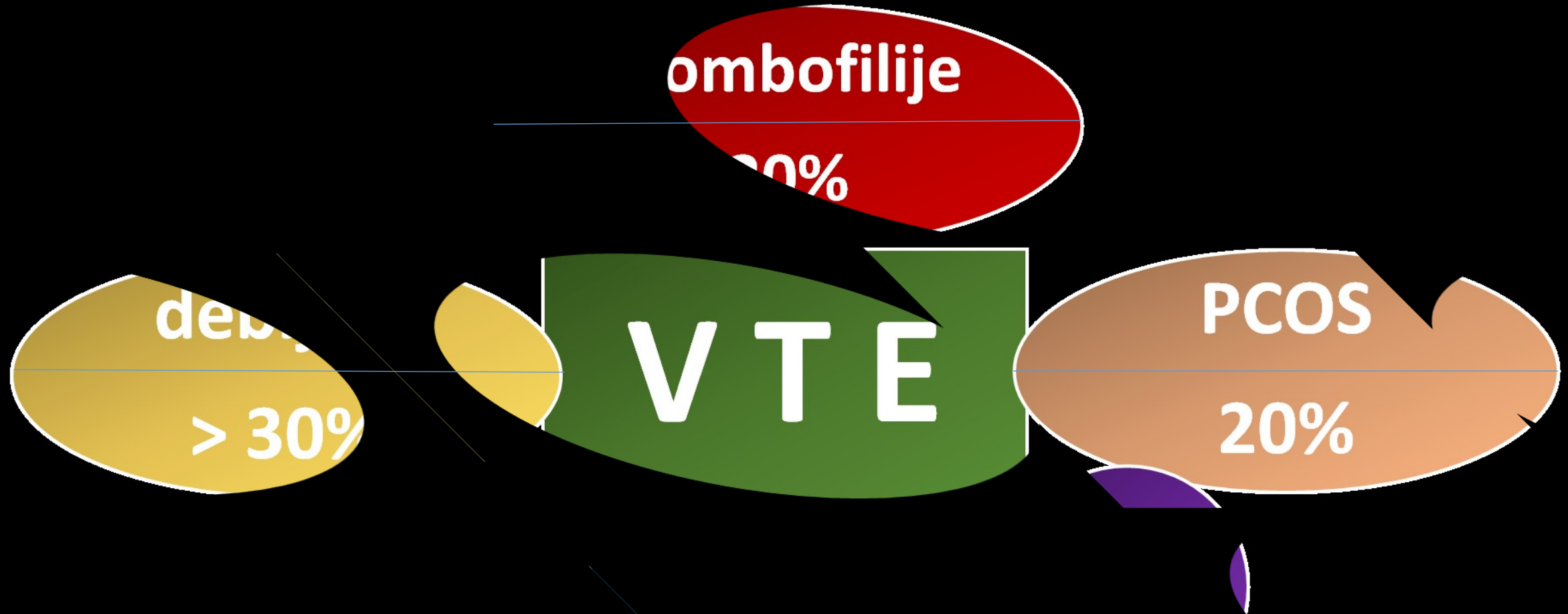
- pušenje duhana
- droga
- ostali epigenetski rizici

Porast Korištenja OHK

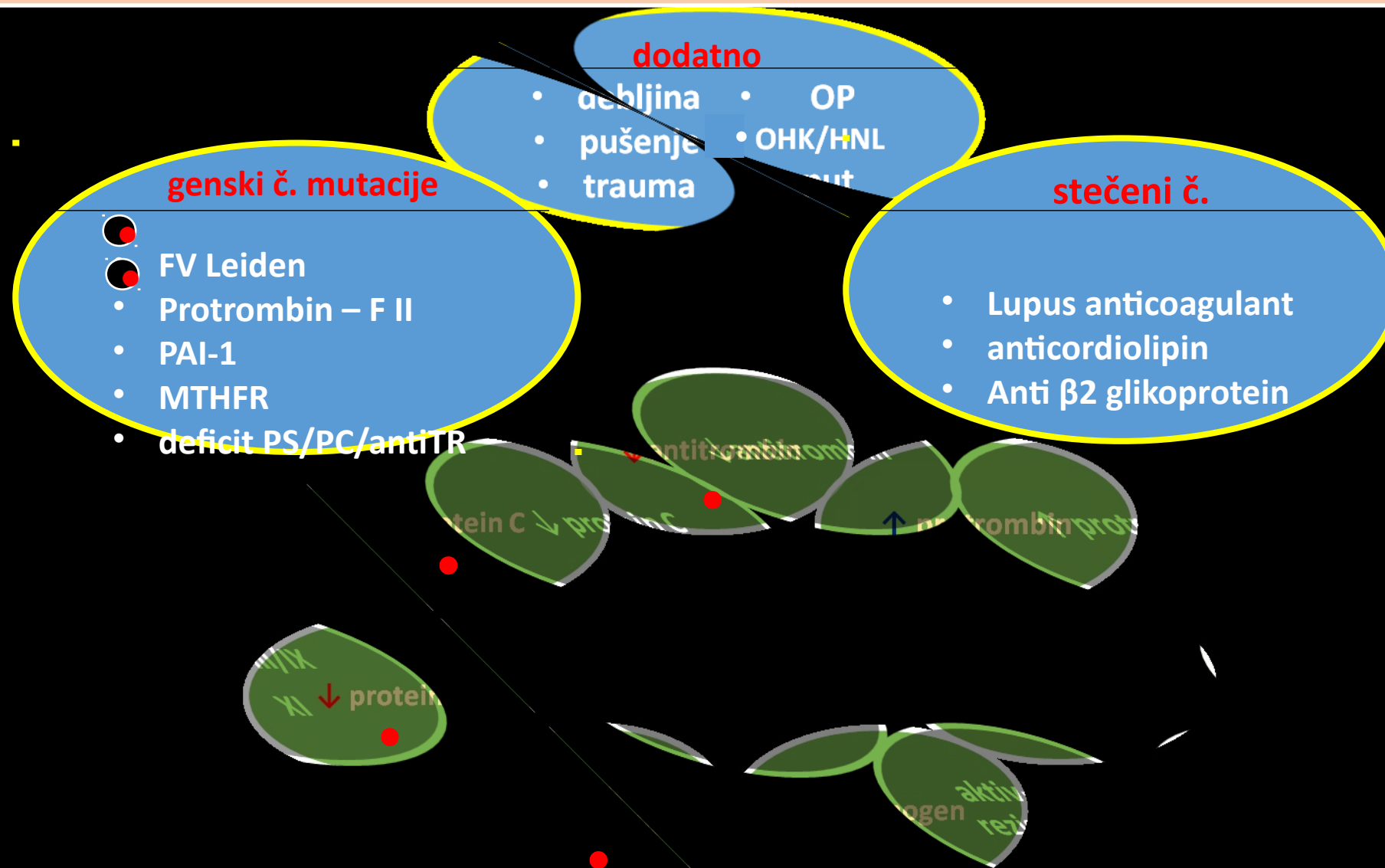
- svijet 120 milijuna
- zapad $\Rightarrow$ 40-60% žena
- bez liječničke kontrole
- kontraindikacije?

M P O / H N L

Čimbenici koji pridonose incidenciji VTE: populacije

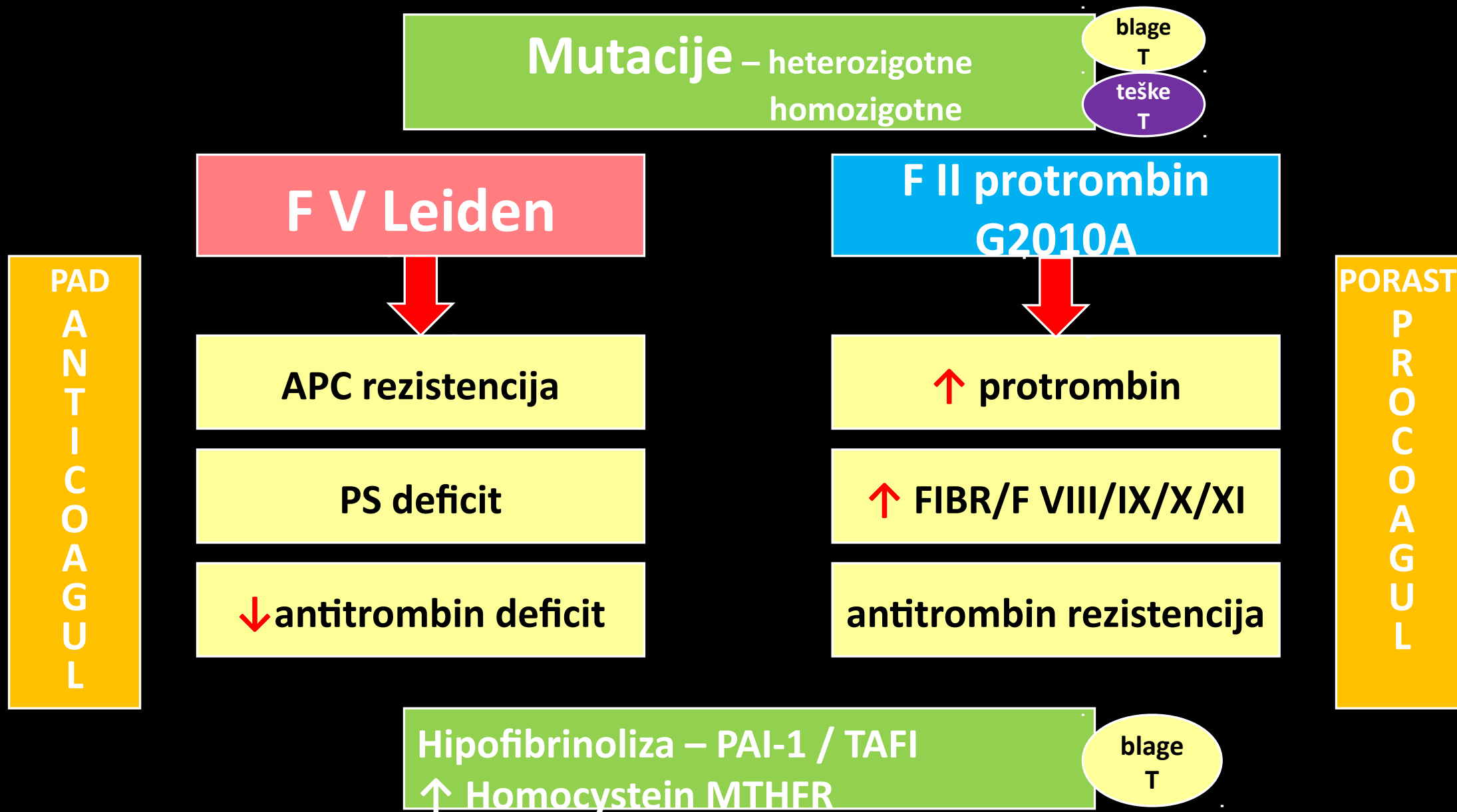


Venske tromboze – disbalans koagulacije - antikoagulacije



Fibrinolitički sustav $\Rightarrow$ PA, PAI-1, tPA, TAFI, TFPI

Inherentni – genski rizici za VTE



Hormoni i rizici za zdravlje žene



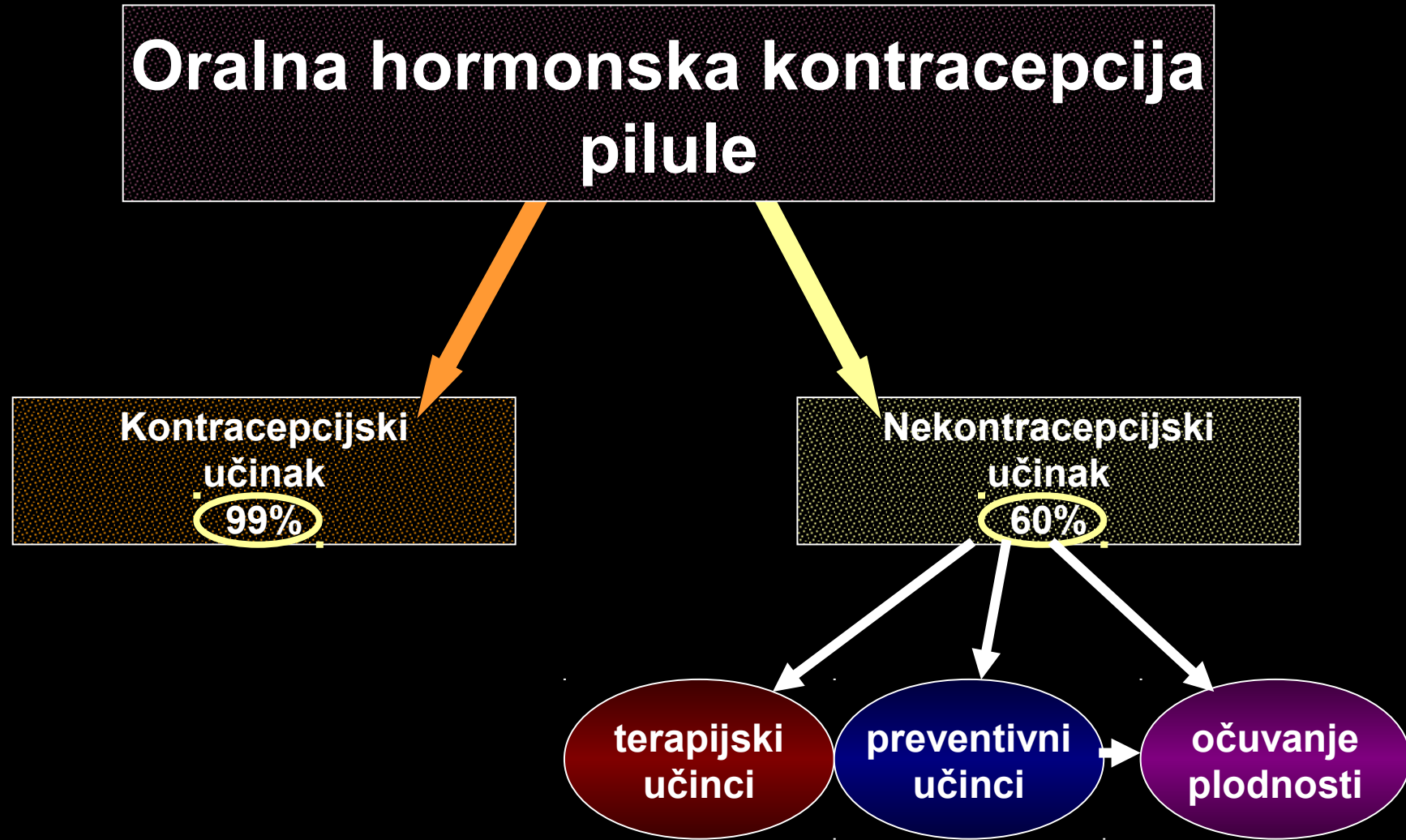
```
graph TD; A[Kombinirana oralna kontracepcija] --> B[OHK]; A --> C[Pilule]
```

Kombinirana oralna kontracepcija

OHK

Pilule

Zašto su pilule nezamjenjive?



KOK → 97%



120 milijuna svijet / 90.000 RH

Temeljne karakteristike žena koje danas koriste OHK u Hrvatskoj

DOB

- < 25 g. $\Rightarrow$ 40% korisnica OHK
- > 40 g. $\Rightarrow$ 10 % korisnica OHK

DEBLJINA

- $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2 \Rightarrow 20\%$

PCOS/PCOM

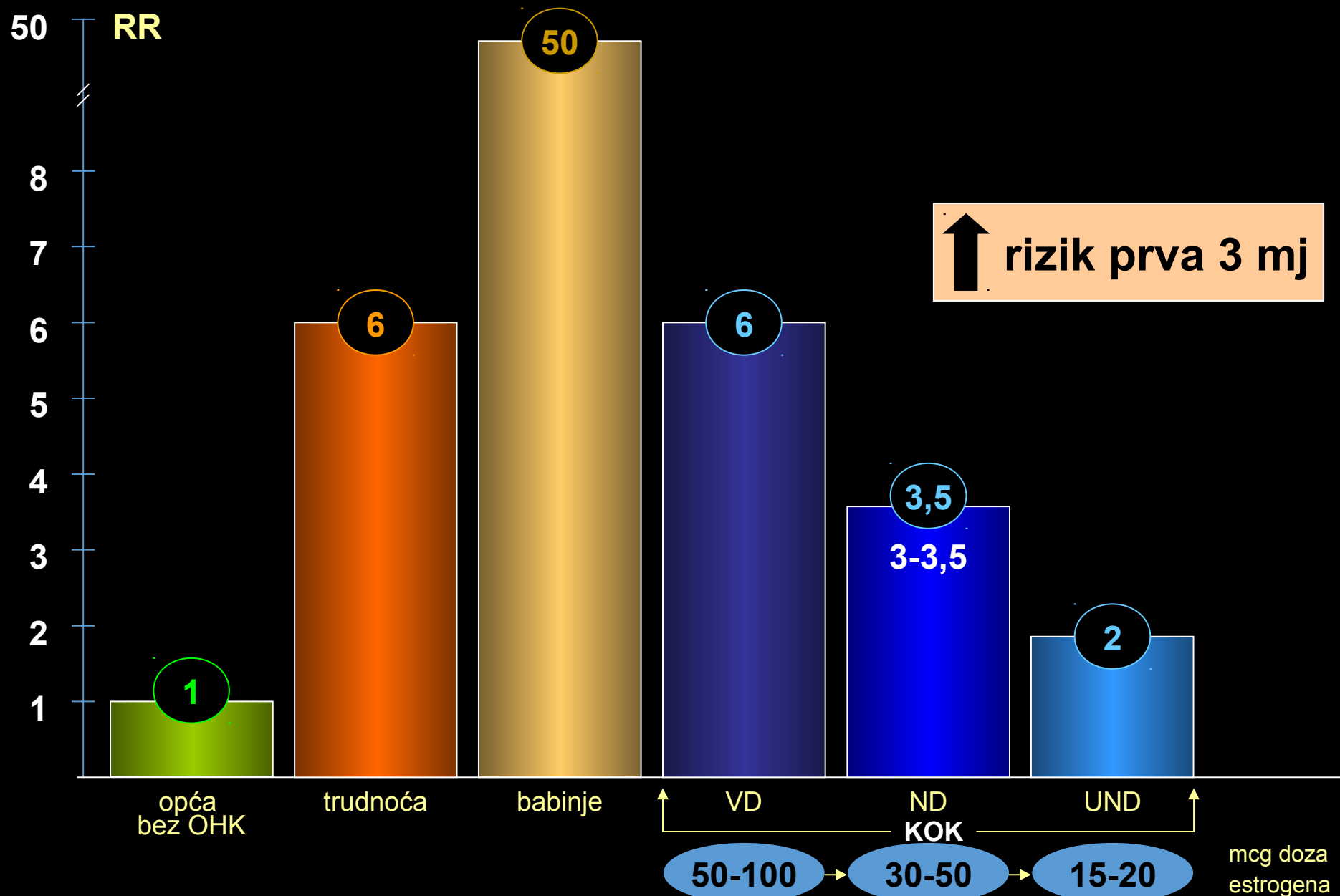
- 15 – 20%

PUŠENJE

- 30%

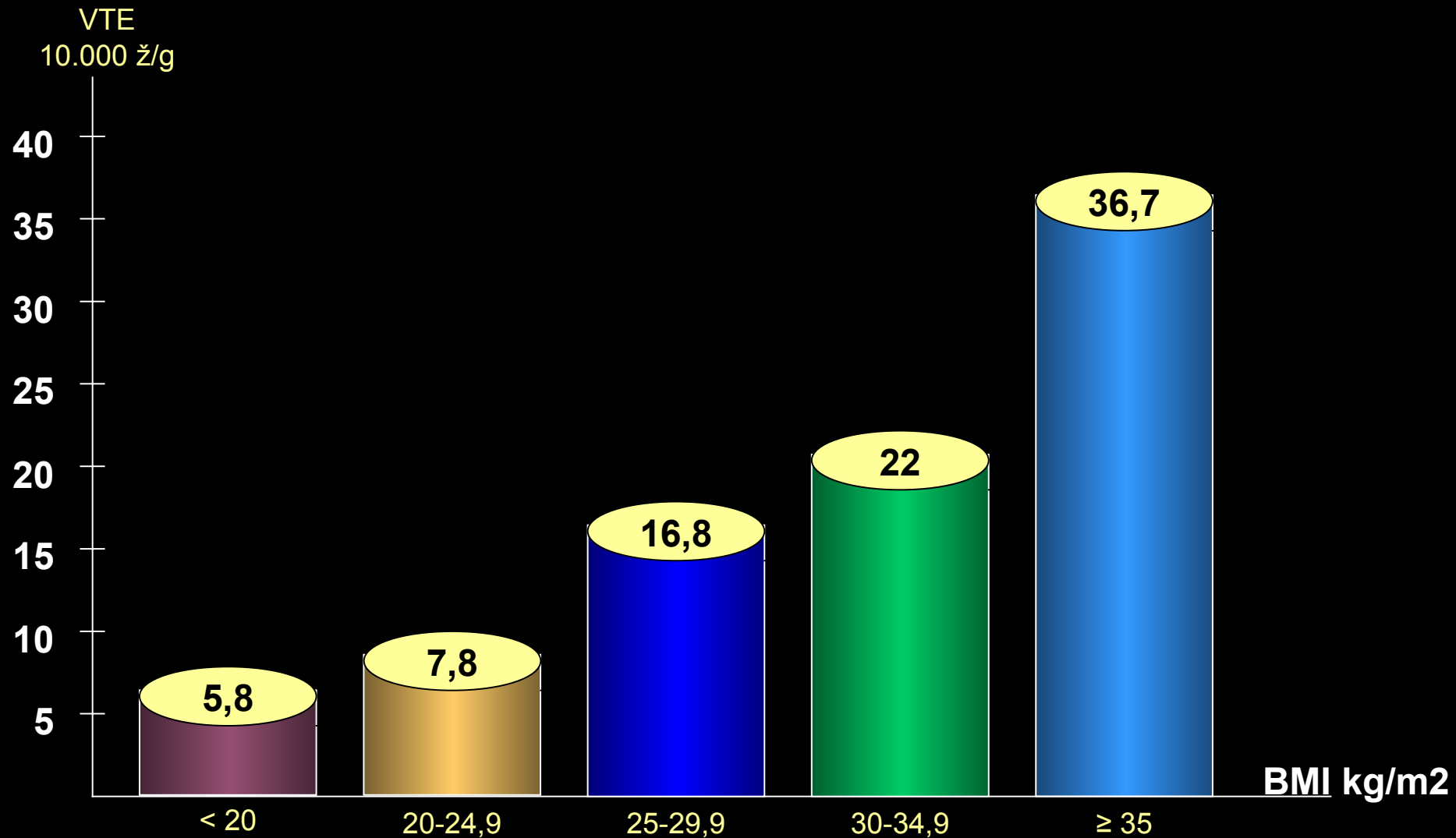
Kombinirana OHK

Relativni rizik za venske tromboze – VTE učinak estrogena

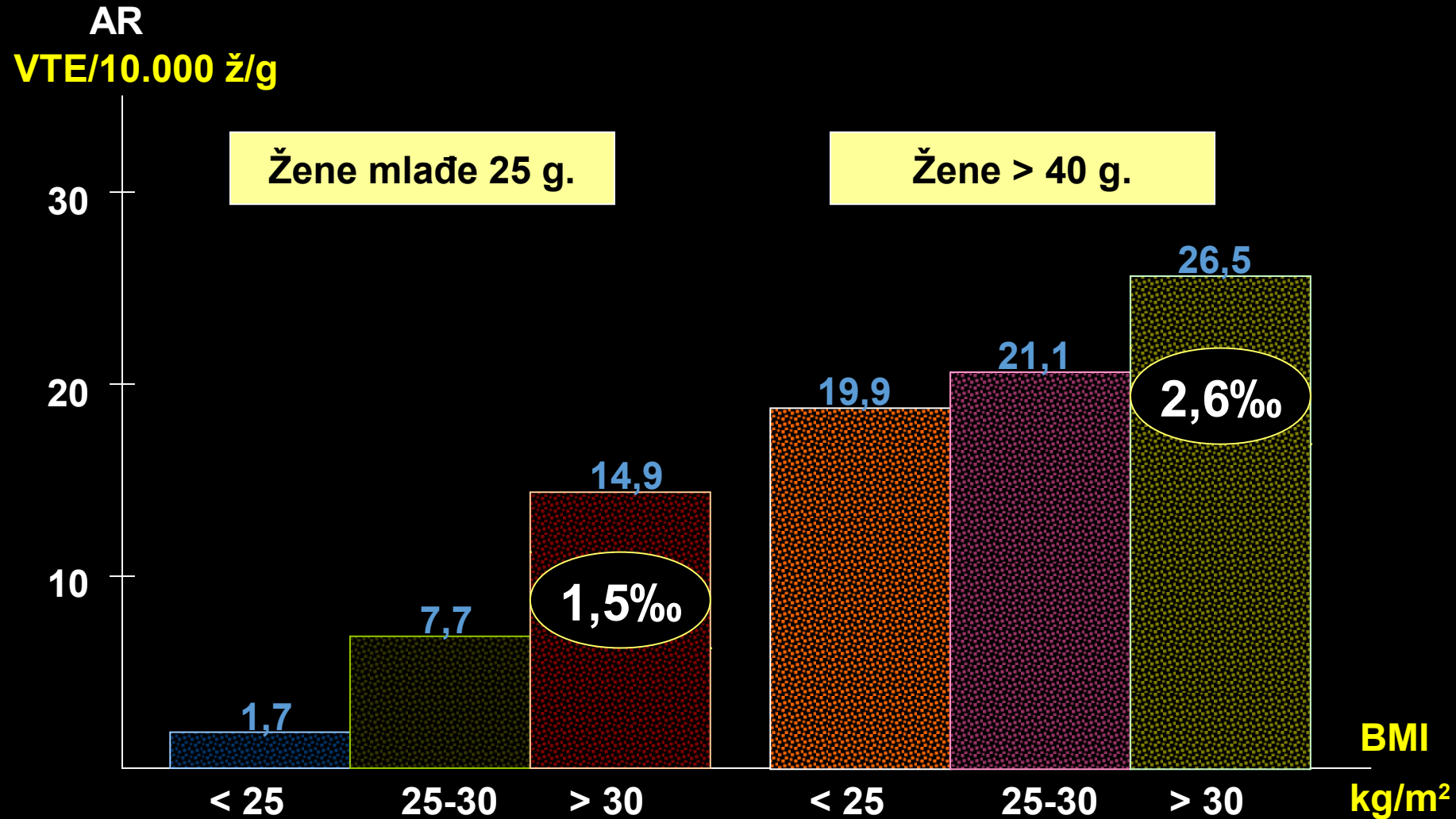


Kombinirana OHK i debljina: rizik za VTE

Apsolutni rizik - AR



Hormonska kontracepcija: dob i BMI povisuju rizik VTE (EURAS St.) - KOK



Pilule: razlike u riziku za trombozu



Jesu li neki gestageni rizičniji za VTE? trajna rasprava od 1995.

DRSP/GSD/DSG/CPA **VS LNG**

1,5-2,5x viši rizik

WHO Coll. Study, 1995.
Boston st., USA, 1995.
Leiden Thromboph.st. N, 1995.
Transnational st., EU, 1996.
Jick, UK, 2000/2011.
Van Vlieg, N, 2009.
Lidegaard, D, 2009.
Parkin, UK, 2011.
Vinogradova, UK, 2015.

Svi gestageni isti rizik

Suissa, EU, 1997.
Todd, reanaliza EU st, 1999.
Farmer, UK, 2000.
EURAS, st, EU, 2007.
van Vliet, N, 2008.
German CCS, 2008.
INGENIX, Seegar, USA, 2008.
LASS st., EU, 2009.
INAS-OC, EU-USA, 2014.

Istraživane skupine nisu ujednačene

- preferential prescribing
- healthy user effect
- **?** BMI, familijarna anamneza
- new users; re-starter; switchers

Preklapanje rizika / bias / dijagnoza VTE

Različita istraživana razdoblja 10-15 g.

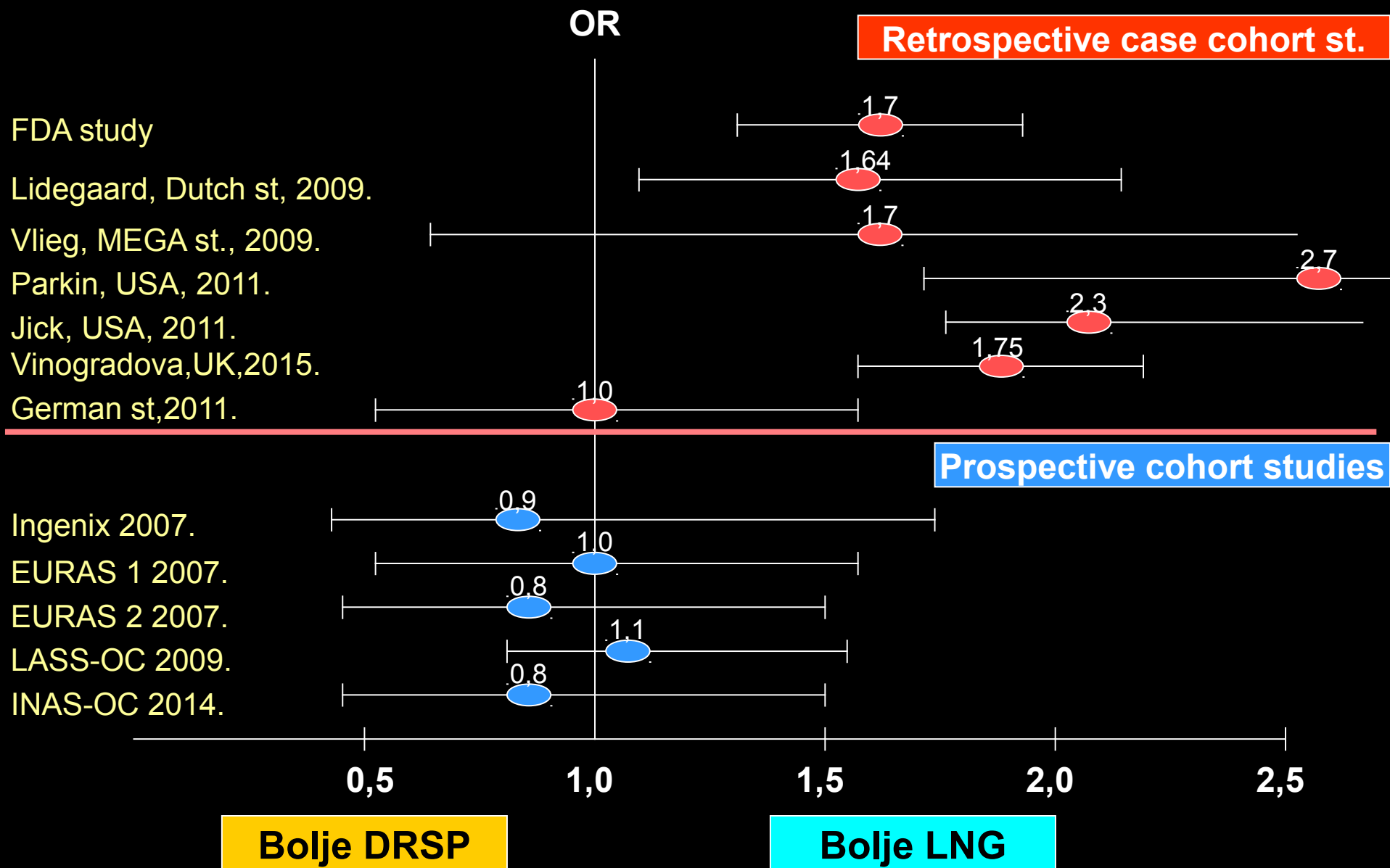
Data-baze nisu za epidemiološke studije

Speroff, 2011.

Šimunić, 2015.

Grimes, 2011/2015.

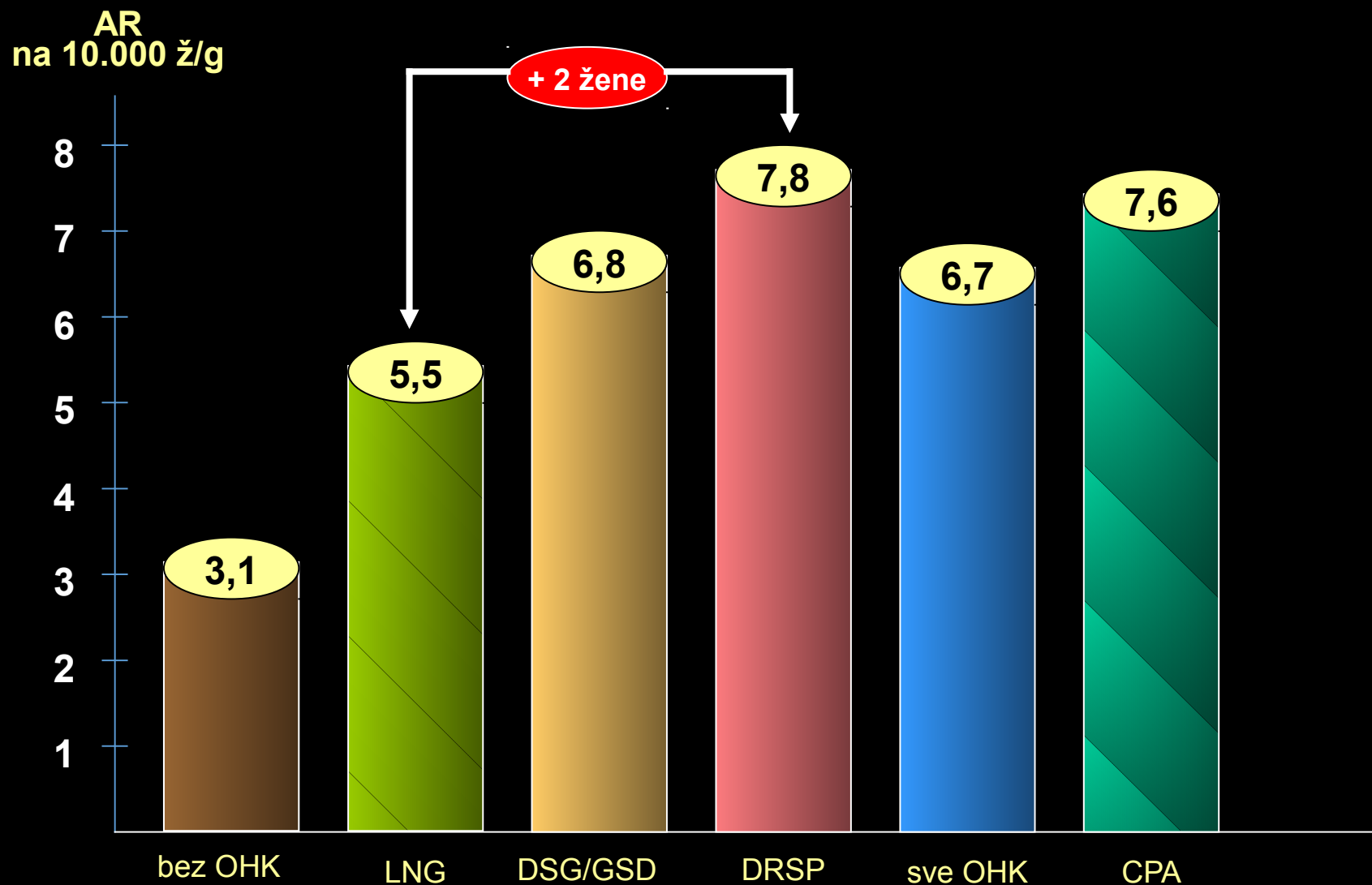
Svjetske studije VTE rizik: DRSP vs. LNG



Venske tromboze uz različite vrste OHK

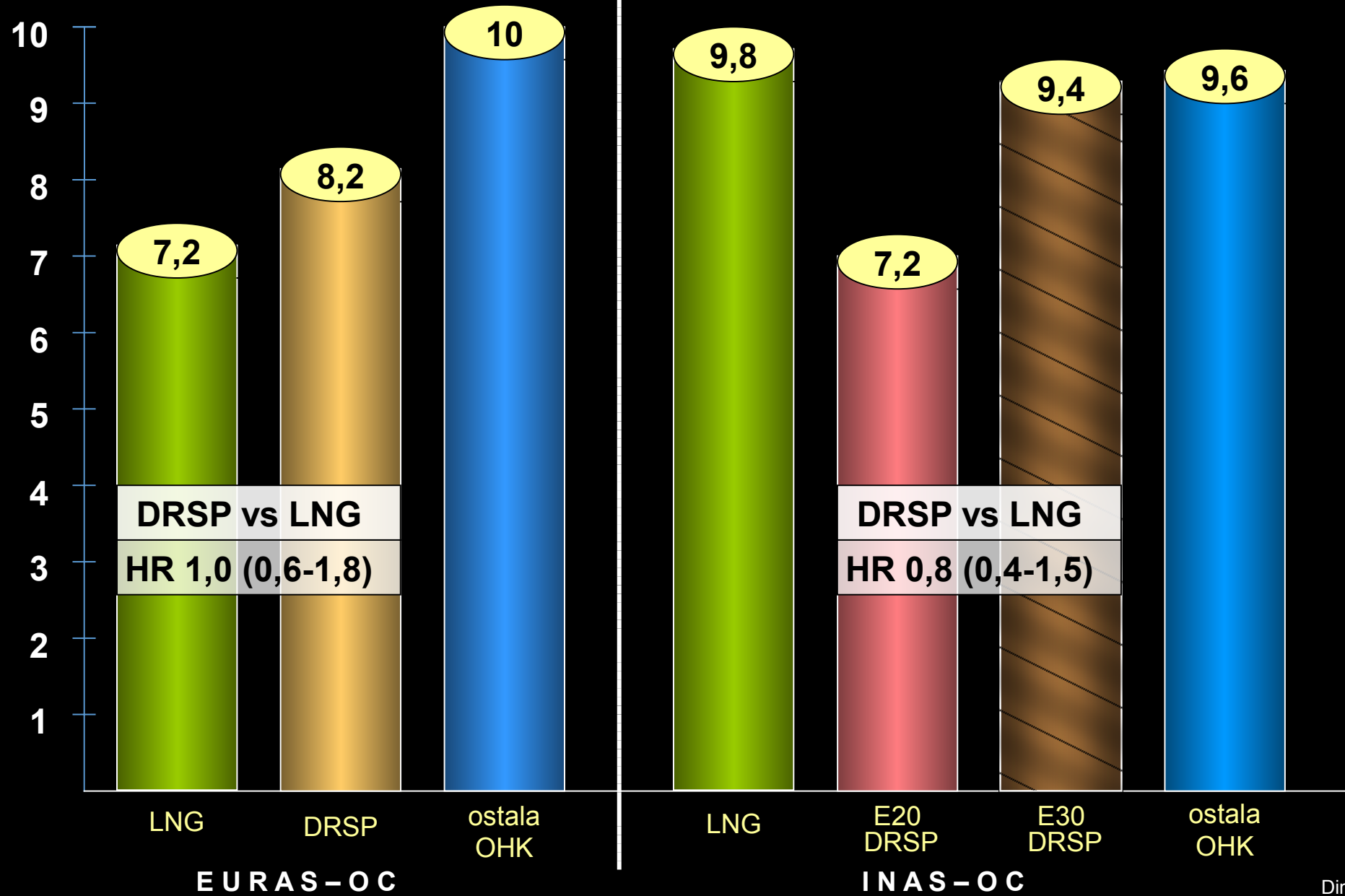
* N=3,4 milijuna žena (1995.-2005.)

AR incidencija na
10.000 ž/g



Rizik za VTE u dvije prospektivne studije o OHK

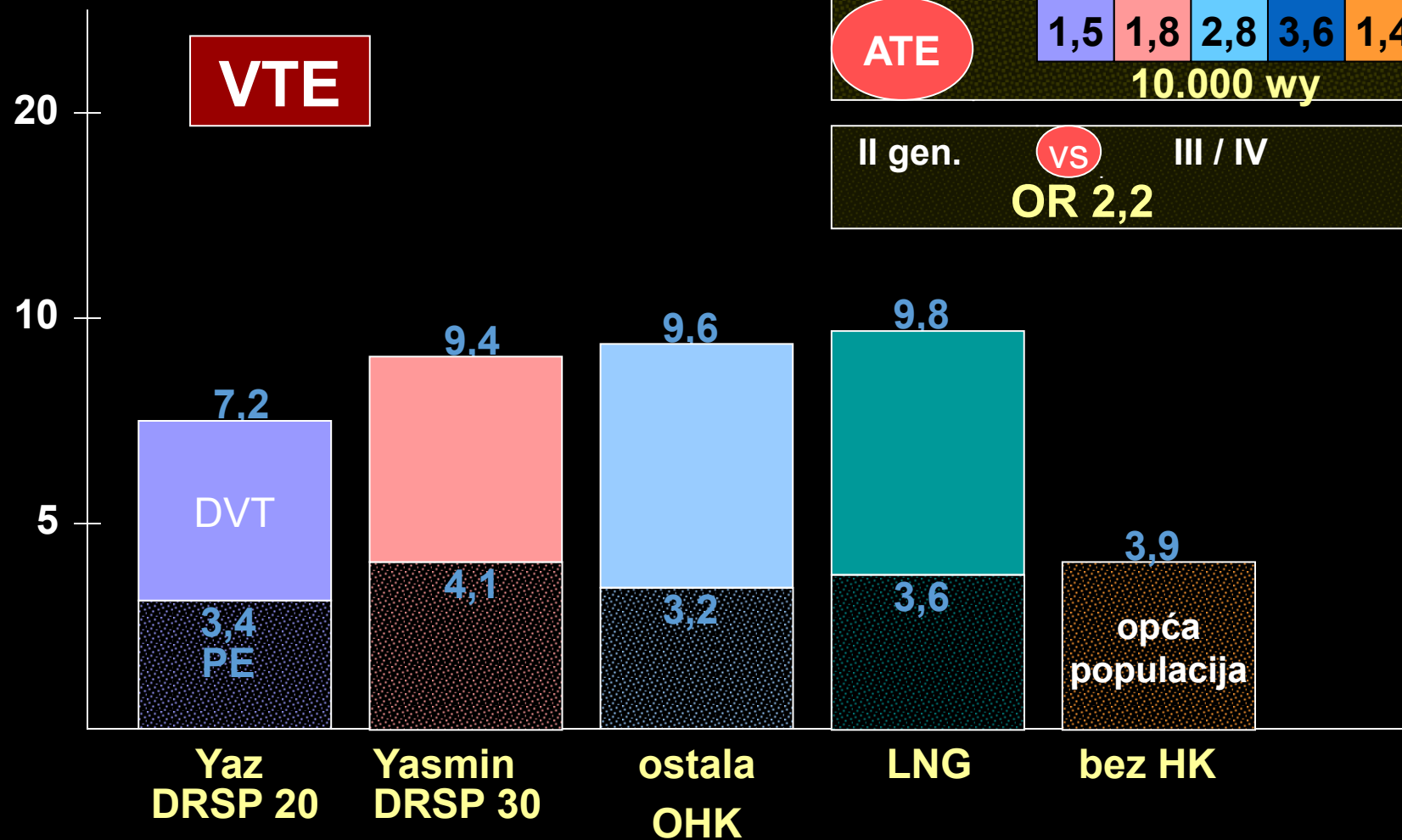
AR na 10.000 ž/g



Kardiovaskularni rizik: INAS-OC

2228 centara / 80.000 pac. / 206.000 W-Y

AR 10.000 WY



	YAZ	JAS	OHK	LNG	opć
ATE	1,5	1,8	2,8	3,6	1,4
10.000 wy					
II gen.	vs				
OR 2,2					
III / IV					

PILULE NISU SMRTONOSNE

2 istraživanja u V. Britaniji → 2010. g.

63.000 žena → 2 milijuna žena/god. → 20-40 g. praćenje

**PILULE DUŽE
OD 20 g.**

15%

niža
smrtnost

52 žene manje
umire / 100.000 ž.

25%

niža
smrtnost od
infarkta

15%

niža
smrtnost od
KVB

15%

niža
smrtnost od
raka

ne povisuju
rizik od
moždanog udara

* **KVB – kardiovaskularne bolesti**

Hannaford, BMJ, 2010.
Vessey, BMJ, 2010.

PRAC – EMA ⇒ istraživanje od 2. 2013. / 10. 2013.
EU Commision ⇒ 01. 2014.

CONCLUSION

- **dobrobit i korist kombinirane OHK značajno nadmašuje rizike**
- **poznati rizik OHK za VTE je mali za sve vrste pilula (< 1‰) / sinergizam**
- **liječnici trebaju poznavati kontraindikacije i principe individualizacije**

Combined hormonal contraception and VTE

PCASRM 2016.

III-IV gen / II gen

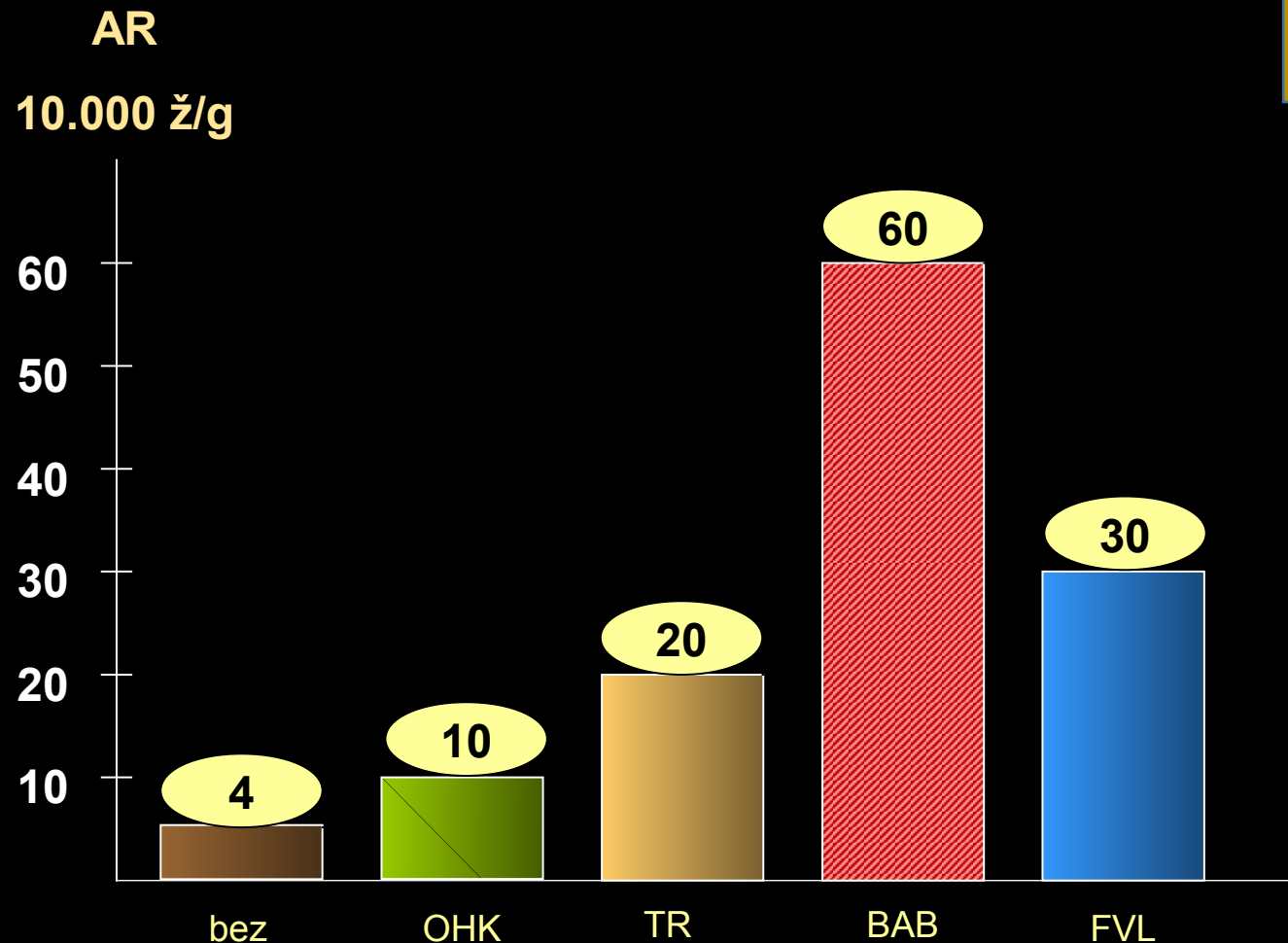
OR 1,3 (1,0-1,8)

De Bastos, Cochrane, 2014.

- samo level II - 2 studije
- bias / dg kriteriji
- nema većeg rizika s III/IV gen P
- AR i razlike ekstremno male
- nema razlike u gestagenima – ako se individualizira pristup OHK

Slegeman, BMJ, 2013.

PC-ASRM, 2016.



Liječenje
neplodnosti
MPO - IVF

P C O S

Ponavljani
neuspjeh
implantacije
- RIF

IVF i venske tromboze

Brojni dokazi o povezanosti MPO - VTE

- OHSS
 - trudnoće – I trimestar (60% svih VTE)
 - multiple trudnoće
 - puerperium
 - rizik do 9. tj. TR
- | | |
|-----|---------------|
| VTE | 40 dana od ET |
| ATE | 10 dana od ET |

Zašto viši rizik za VTE - u IVF populaciji?

Opće osobine– žene u RH

- **dob**
 - mean 34,6 godina
 - patients > 40 g. → 20%
- **debljina**
 - overweight 40%
 - obese 20%
 - mean BMI 26,8 kg/m²
- **PCOS**
 - 20-30% populacije
- **pušačice - 30%**

Zašto viši rizik za VTE - u IVF populaciji?

Posebne osobine

- neplodna populacija – više epimutacija
- priprema sa pilulama / estrogenima
- fertility medications – clomiphene?
- stimulacija ovulacije i HCG
- visok E2 – procoagulant effect
 - ≥ 3000 pg/ml → 20-30% pacijentica
- OHSS
 - OHSS i trudnoća
 - mild 25%
 - moderate 6%
 - severe 1-2% → RH 2008. – 5,2%
- peritonejska tekućina – protrombotički/d. toracicus

Zašto povišen rizik za VTE u PCOS pacijentica?

- **↑ BMI** **70%** → visceralna debljina
 - **IR** **70%**
 - **kronične anovulacije** **80-90%**
 - AFC (residual pool)
 - AMH
 - **protrombotički - ↓ fybrinolisis**
 - **↑ PAI-1**
 - **free E / free T**
 - **hyperandrogenemia**
 - **dyslipidemia**
 - **endothelial dysfunction**
- 

VTE rizik: u IVF trudnoćama

IVF TR / TR general population	
OR 4,3 (CI 2,0 – 9,4)	Jacobson, J. T. R., 2008.
Twins OR 6,6	
IVF TR / TR general population	I trimester
OR 9,8 (CI 6,7 – 14,3)	
IVF TR and OHSS	
OR 99,7 (CI 6,8 – 161,1)	
Rova, F. St., 2012.	
IVF TR / general population I trimester	
OR 4,2 (CI 2,5 – 6,5)	PE HR 6,97 (2,21-21,9)
AR 4,2‰	Henriksson, BMJ, 2013.

Dutch study

- 18.900 IVF / TR
- kontrol

- * BMI=24
- * OHSS=2,9%

VTE risk trudnoće	sve RR 3,0 (CI 2,1-4,3)	mult 4,4 (2,4-8,3)
	single	multiple
I trimester	5,9 (2,7-13,0)	8,0 (2,5-25,5)
III trimester	2,3 (1,4-3,8)	2,9 (1,1-7,9)
Postpartum	1,2 (0,6-2,8)	3,9 (1,7-8,8)

→ multiple TR / single  RR 1,6 (0,7-3,3)

→ OHSS RR 5,4 (2,1-13,7) - I trim. RR 14,2 (2,4-62)

→ PCOS RR 4,8 (1,7-13,4)

Veći broj oocita – povišen rizik za OHSS

PREVENCIJA

PRIMARNA

rizičnost

- rizični čimbenici
 - mlađa dob, niži BMI
 - < 35 g. ≈ 60% OHSS-a
 - PCOS, ranije OHSS
 - alergije u anamnezi
 - $\text{E}_2 > 23 \text{ pmol/L}$
 - (≈ 6% OHSS)
- doza FSH – step
- antagonisti GnRH
 - 57% redukcija rizika
 - mogućnost agon triggera
- $\text{E}_2 > 4000 \text{ pg/ml}$
- UZV > 13 fol ≥ 11 mm → srednja
- > 25 fol → teška OHSS
- oocita > 15

SEKUNDARNA

intervencije

grade

- Metformin (u PCOS p.) A
- Aspirin C
- redukcija HCG bolusa A
- Agon GnRH trigger A
- cabergolin C
- Albumin B
- Ca 10 ml/10% B
- freeze all B
- SET B

Humaidan,2012/2013.; PC-ASRM,2016.

Tromboze i trombofilije: reproduksijski neuspjeh

Defekti koagulacije češći u RIF/IVF populacijama

- ≥ 3 izgubljene trudnoće / supkliničke i rane
- neobjašnjivi gubici TR
- patologija kasne trudnoće
- > 3 visokokvalitetna ET bez trudnoće
- ≥ 10 embrija – u više ET – bez trudnoće



probir za trombofilije
NMH profilaksa



nema konsenzusa

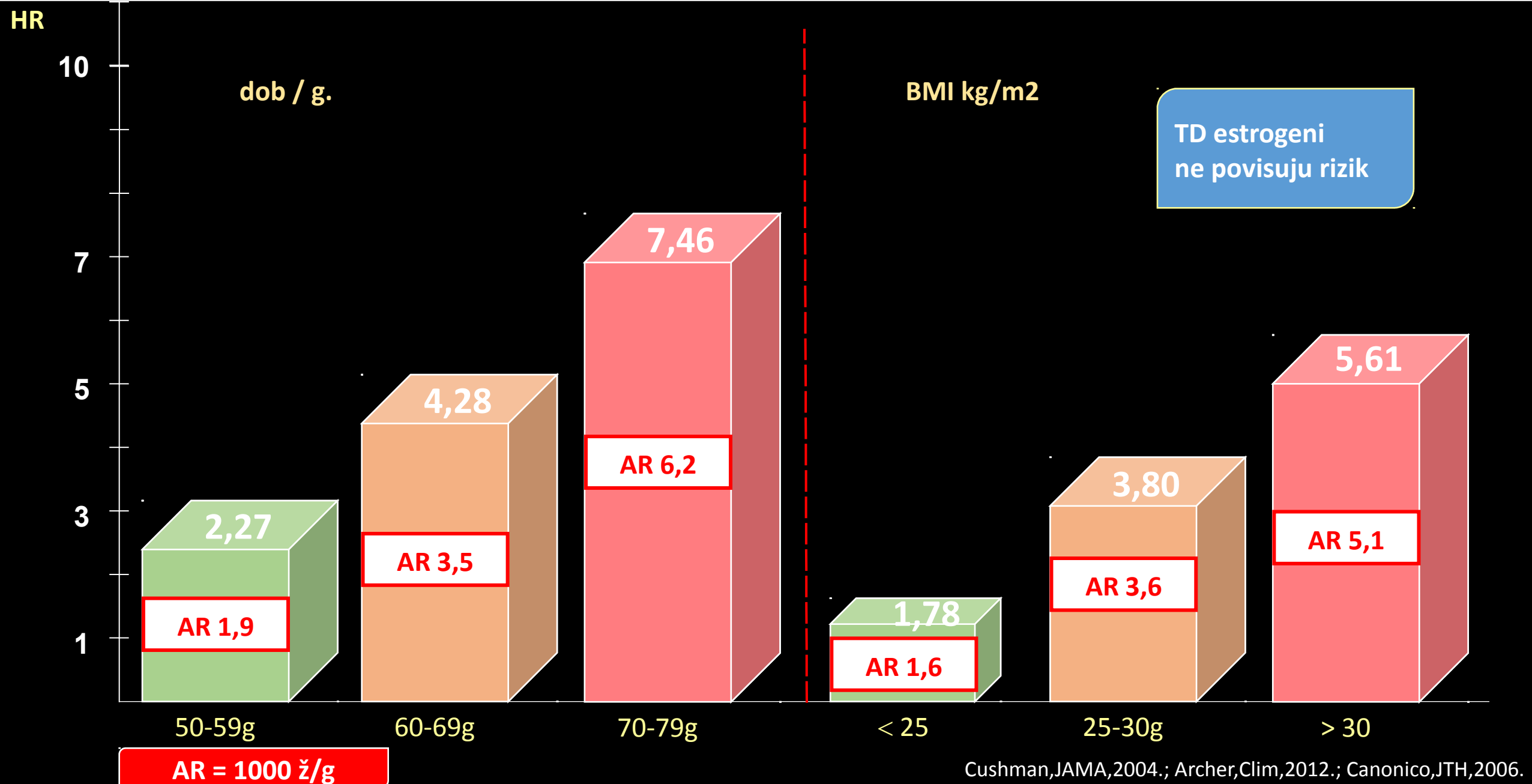
Hormonsko nadomjesno liječenje

H N L

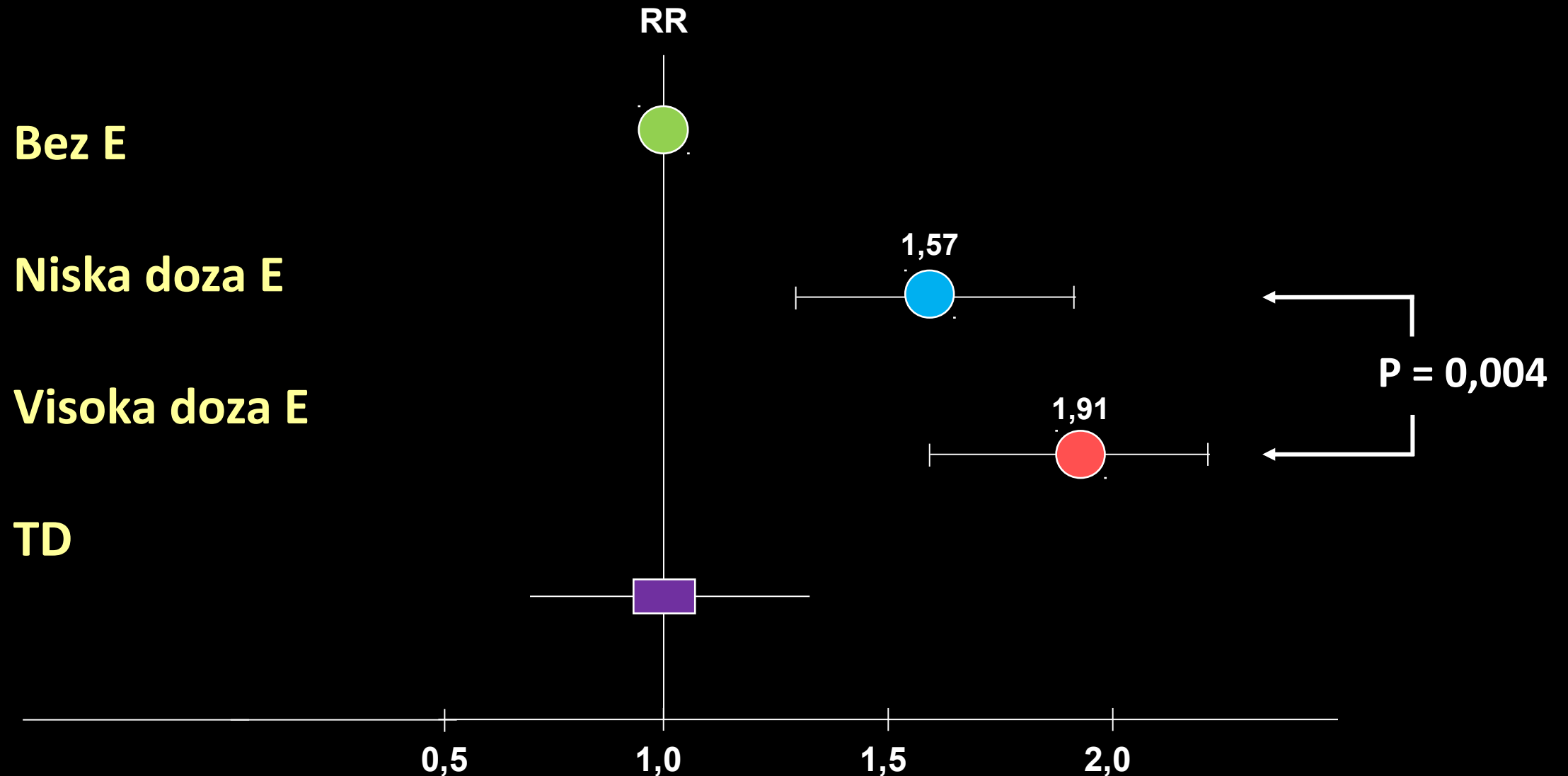
Menopausal hormone therapy

M H T

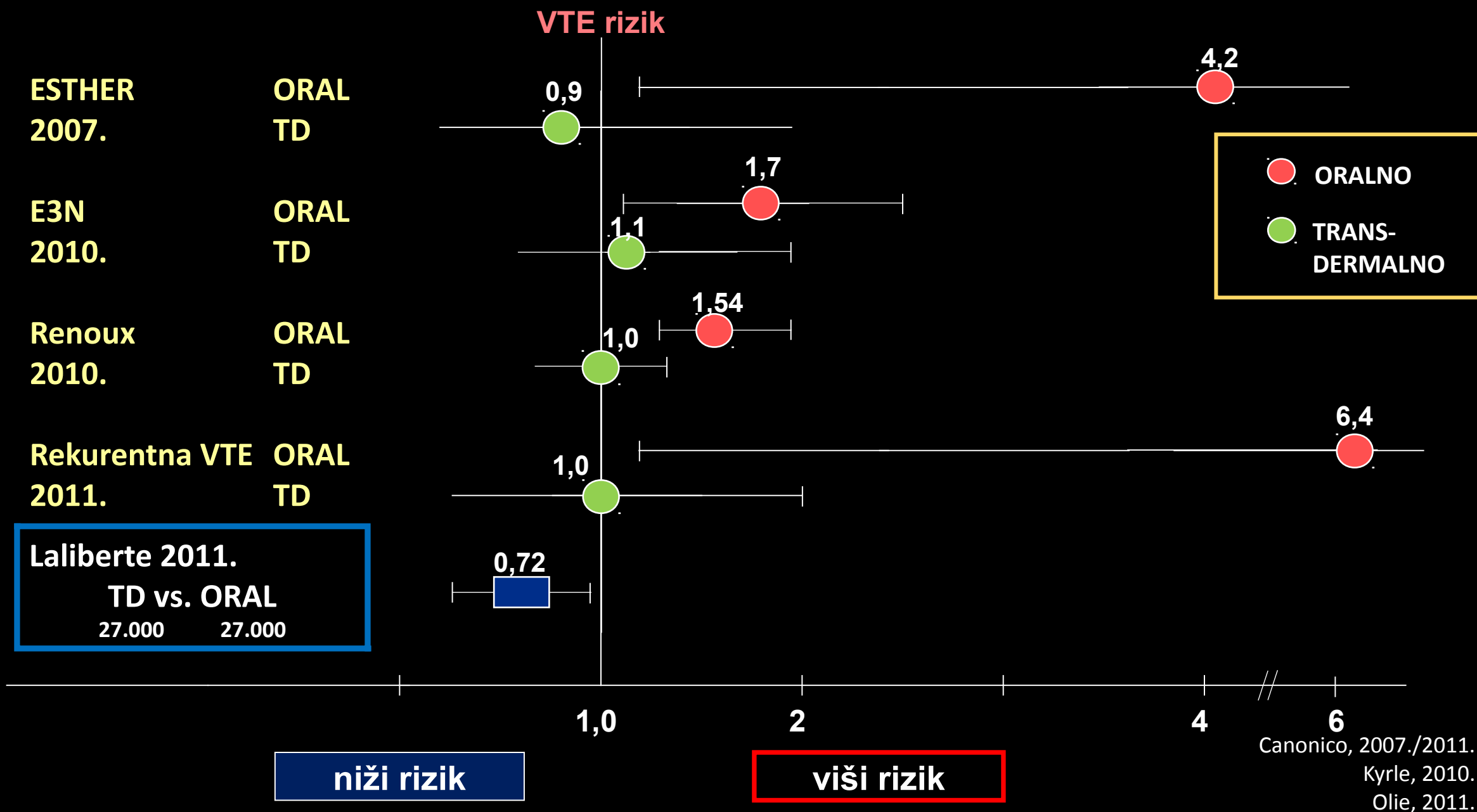
VTE rizik u WHI studiji (EPT)



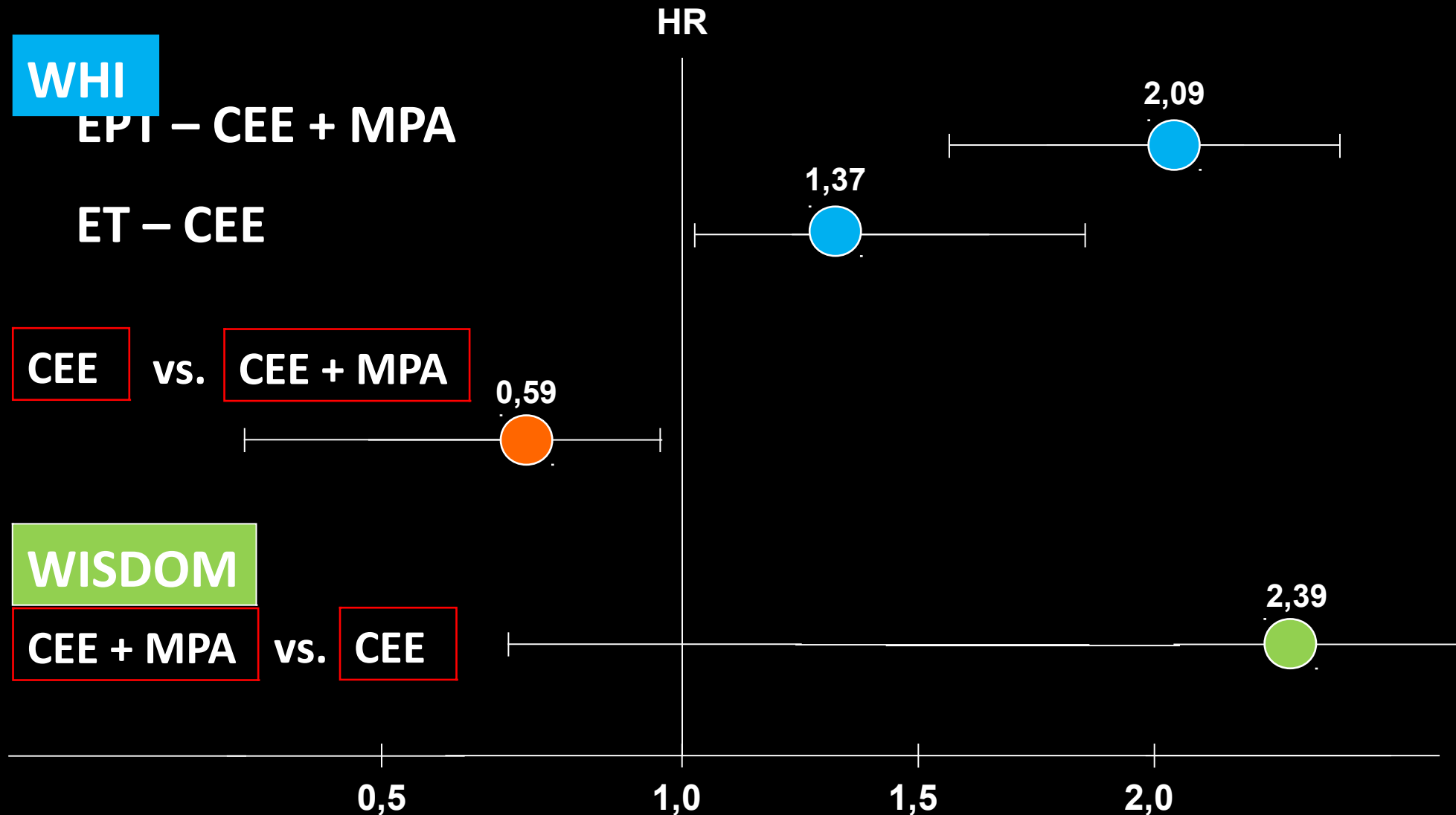
Rizik za VTE ovisi o dozi oralnih estrogenera



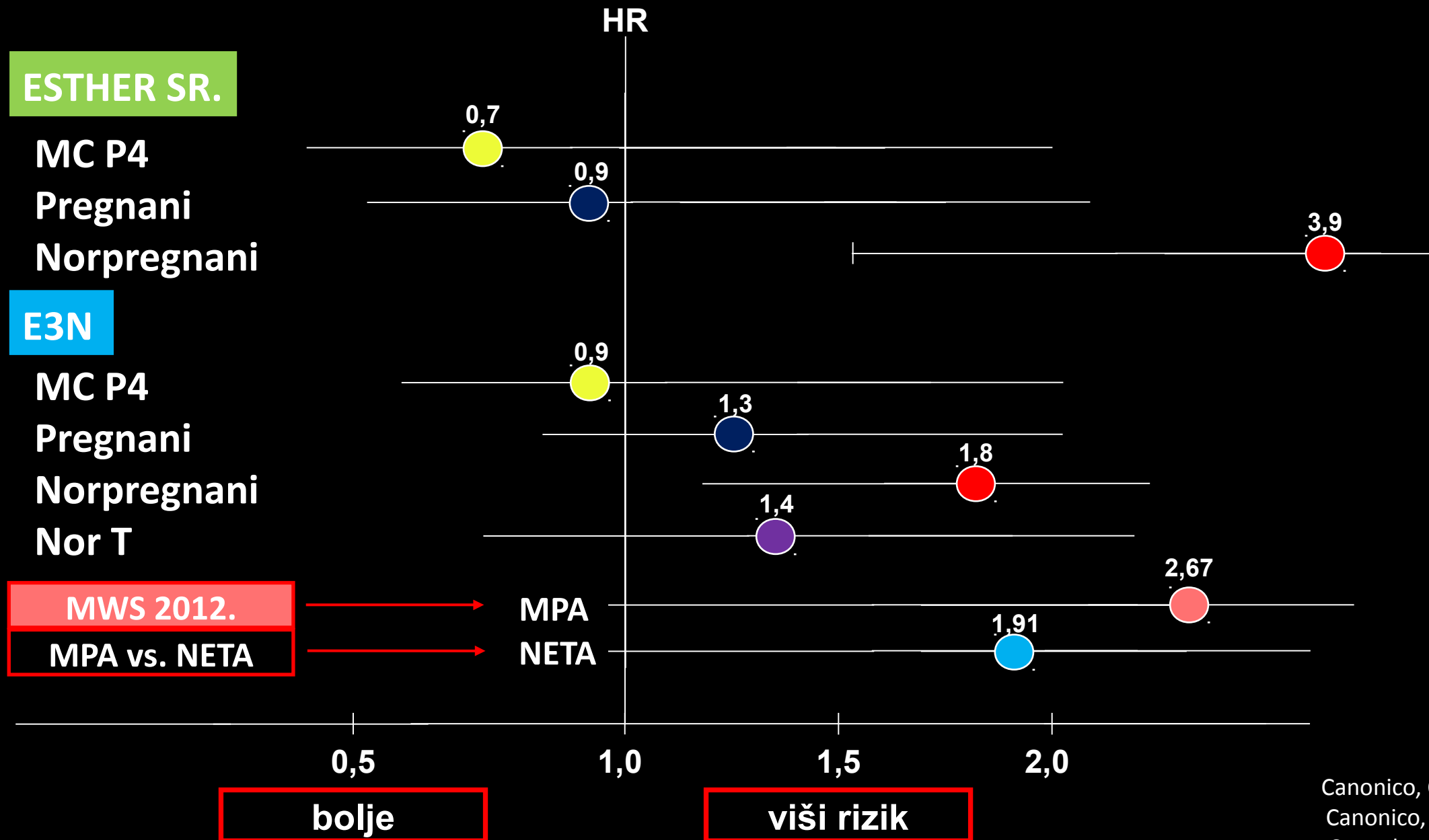
HNL i tromboze: transdermalni estrogeni imaju nizak ili nikakav rizik



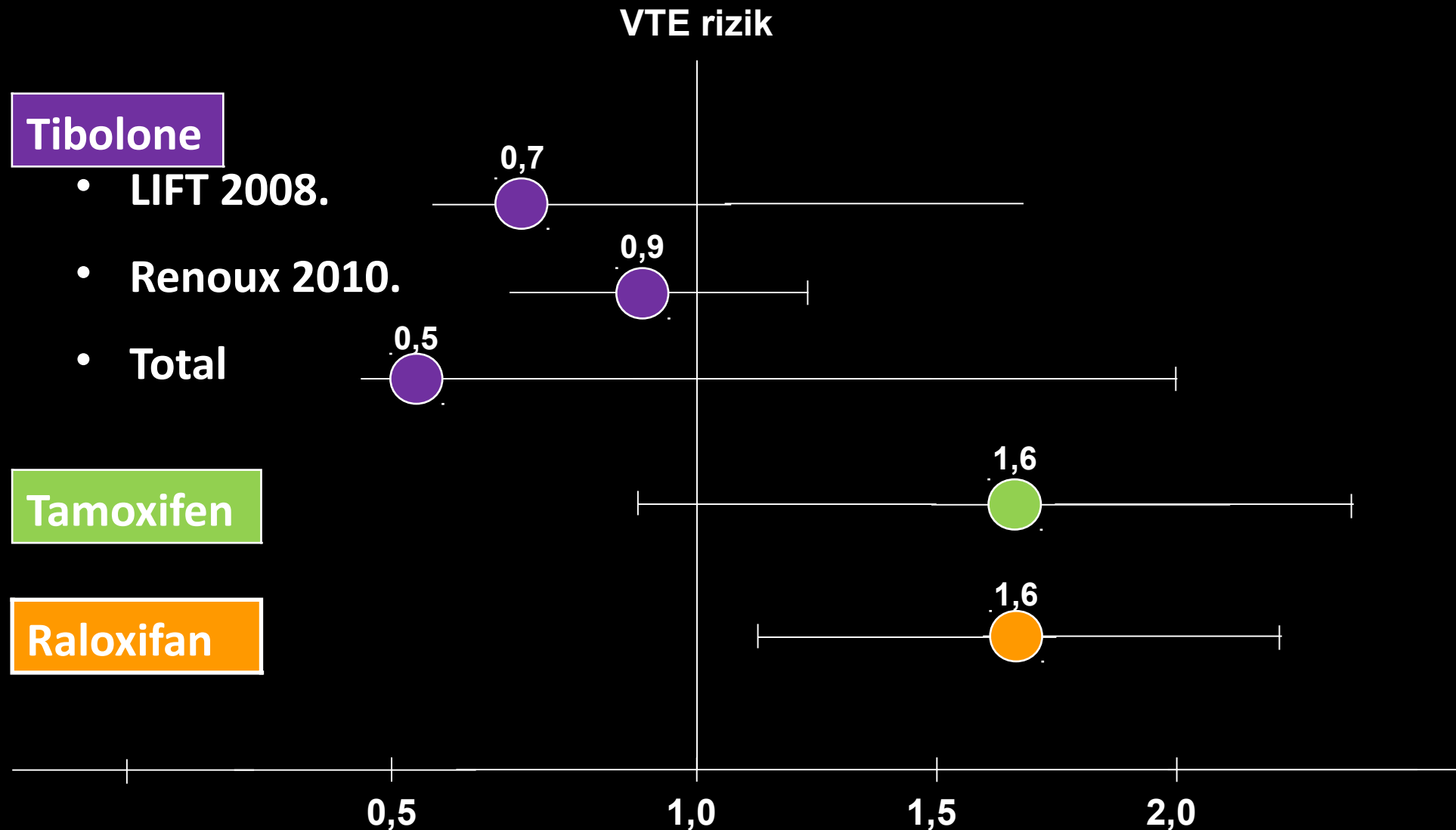
Kombinacija Premarina s MPA viši rizik za VTE



Različiti progestageni različit rizik za VTE



Ostali lijekovi u menopauzalnoj medicini



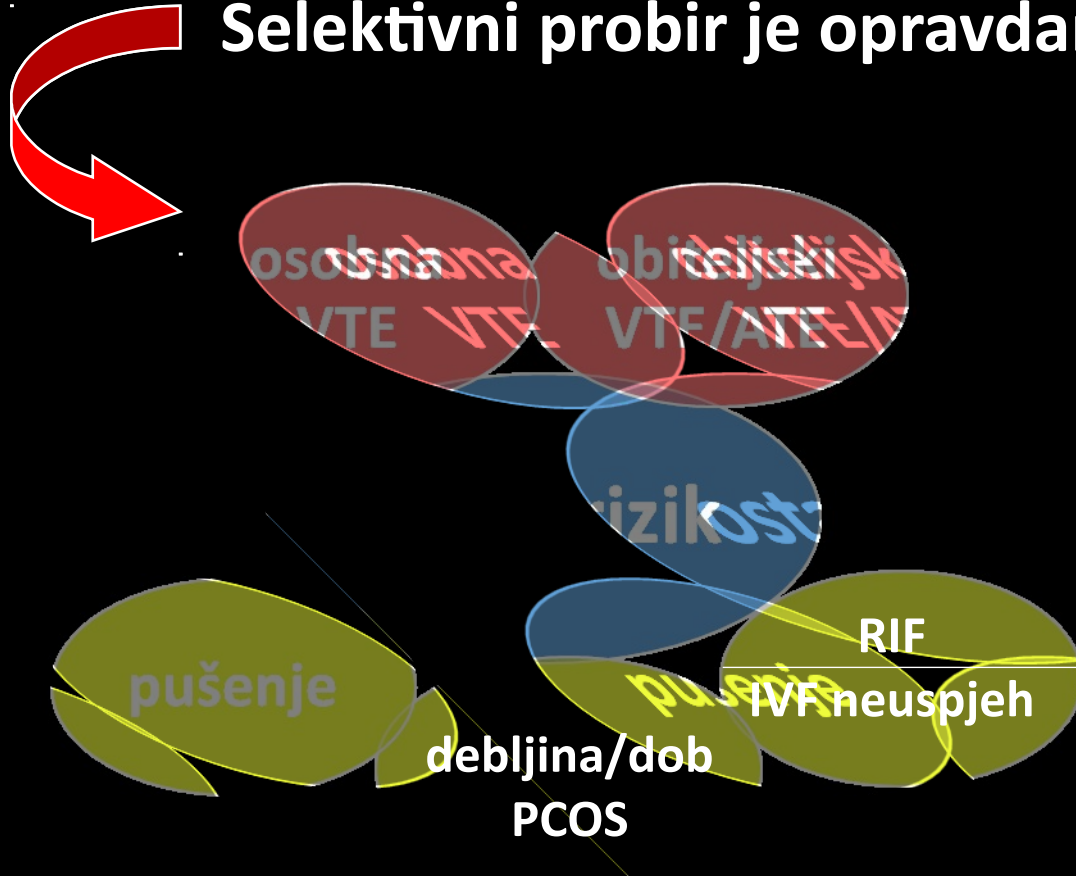
Koliko je opravdan probir za trombofilije?

- trombofilija – je rizični čimbenik a ne bolest
 - mnogi nositelji mutacija ostaju asimptomatski
- mnoge mutacije još su nepoznate
 - negativni probir ne isključuje sve trombofilije
- ipak utvrđeno je da bi:
 - **univerzalni probir** spriječio
 - * 30 VTE i 1-2 smrti / 100.000 žena
 - **selektivni probir** spriječio
 - * 10 VTE i 0,5 smrti / 100.000 žena

Nema konsenzusa za univerzalni probir ni NMH

Nove preporuke za probir trombofilija

Selektivni probir je opravdan $\Rightarrow$ FVL/F II/antitrombin/F VIII



- prije OHK/HNL-a/SERM
- prije SO i IVF-a
- prije teških operacija
- očekivane imobilizacije
- uz neke kronične bolesti
- česta i dugotrajna putovanja
- planirane trudnoće?



trombofilija + rizici $\approx$ 60% VTE

Martinelli, JTH, 2014.
Rathbun, VM, 2008.
Wu, BJH, 2005.
Savelli, JPAG, 2006.

Zaključci

- **Venske tromboze su najčešća komplikacija/ponekad fatalne**

- primjena pilula / HNL-a / SERM-ova
- liječenja neplodnosti IVF-om
- stimulacije ovulacije i OHSS-a
- trudnoće i babinja

- **Rizik za VTE je u porastu zbog**

- porasta debljine u rizičnim populacijama
- pušenja
- PCOS-a
- trombofilija

- **Primjena lijekova u ginekologiji treba bit personalizirana**

- paziti na rizike, KI i odabir preparata

- **Je li došlo vrijeme za probir trombofilija?**