

Medicines and care

in pregnancies resulting from ART

Dr Nahal Nasehi

Gynecologist-Fellowship of
infertility

- ❖ Between 1 and 5% of children in industrialized countries are conceived through Assisted Reproductive Technologies (ART).

- ❖ As infertility and the use of ART may be associated with an increased risk of **adverse maternal, fetal and perinatal outcomes**.
 - evidence is limited regarding whether specific **screening, diagnostic, or preventative interventions** during pregnancy obviate or reduce such risks.
 - Therefore, individualization of care may be ideal for optimizing outcomes.

- ❖ **care plans specific** to these pregnancies are needed.

- ❖ Despite previous advances in the care of women who are expecting, **there are few clinical practice guidelines specific** to pregnant women who conceive with infertility treatment.

- ❑ Antenatal care for these pregnancies should be provided by specialist with knowledge in obstetrics.
- ❑ In the case of a **higher order multiple pregnancy**, the parents should receive information about the risk/benefits of selective pregnancy reduction.
- ❑ Since some advanced infertility treatments may be associated with **congenital abnormalities**, prenatal genetic screening should be offered.
- ❑ treatment of thromboembolic diseases and **thyroid** problems should be the same as for pregnancies conceived spontaneously.
- ❑ the **stress associated with these pregnancies** is recognized, and as such psychosocial support should be provided.

the common and important differences

is **higher** in IVF Pregnancies.

- The “Maternal Age” Factor
- Miscarriages
- Multiple pregnancies
- Obstetric complications
 - first trimester bleeding
 - PIH(IVF is a moderate risk-factor for preeclampsia)
 - placental implantation disorders , abnormal placental structure(Bilobed | Accessory placental lobes), Marginal or velamentous cord insertion ,Placenta Previa, Vasa previa,Placenta accreta spectrum
 - Preterm labour
 - IUGR-SGA-LBW
 - Intra Uterine fetal death
 - Caesarean Section
- Congenital Malformations(Not all organ systems are equally affected. Higher difference in rates of malformations in GI, musculoskeletal and urogenital systems.Higher rates of congenital heart disease)
- Psychological factors

MATERNAL CARE

First Trimester: Luteal Phase Support

Progesterone supplementation:

- IVF cycle
- after oocyte retrieval.

Progesterone +Estrogen supplementation

- Cycle of oocyte recipients, embryo recipients and Frozen-Thawed Embryo transfer cycles.
- estrogen along with progesterone may be given in ART cycles where GnRH agonist was used to trigger ovulation instead of hCG

should be continued till confirmation of cardiac activity on ultrasound.

if the patient is pregnant, continued until 10 - 12 weeks

Aspirin

- ❑ Acetylsalicylic acid (Aspirin) is a non-steroidal anti-inflammatory agent(NSAID)
- ❑ inhibition of cyclooxygenase enzyme in platelets and reduction of prostaglandin synthesis.
- ❑ **daily administration of aspirin** caused a shift from thromboxane A2 to prostacyclin, thereby leading to vasodilation and increased peripheral blood flow.
- ❑ increases uterine blood flow : may enhance endometrial receptivity and improve implantation rates.

- ❑ Although use of aspirin has a **beneficial effect** in women with :
 - Anti-phospholipid (APL) syndrome
 - recurrent miscarriage
 - prevention of pre-eclampsia(from 12W)

the evidence supporting its use in women **undergoing IVF** cycles is **controversial**.

❑ **Doses of aspirin** used in the studies varied between:

- 75 mg daily
- 80 mg daily
- 100 mg daily

❑ aspirin was **continued** until:

- hCG administration for final oocyte maturation
- 12 weeks of pregnancy
- delivery.

❑ The existing evidence suggests that adjuvant aspirin before and/ or during controlled ovarian stimulation **does not improve** ovarian response in terms of number of oocytes retrieved and clinical outcomes of clinical or ongoing pregnancy, or live birth rates following IVF treatment.

Heparin-LMWH

□ There is emerging evidence that heparin:

- modulates endometrial receptivity and
- Modulates decidualization of endometrial stromal cells
- improves implantation.

□ It is postulated that these effects are exerted by various mechanisms including

- inhibition of production of insulin-like growth-factor binding protein (IGF-BP),
- regulation of heparin-binding epidermal growth factor (hb-EGF),
- reduction in expression of adhesion molecules such as, E-cadherin which promotes trophoblastic invasion
- blockage of complement activation and modulation of inflammatory responses.

□ Recommendations(s): Evidence for the efficacy of LMWH is weak such that its routine use in the wide population of women undergoing IVF treatment is not warranted. However, it should be carefully considered in women with thrombophilia

Heparin-LMWH

- ❖ Both unfractionated and low molecular weight heparin (LMWH) with or without low-dose aspirin have been used **to promote successful invasion of trophoblasts** in the presence of **antiphospholipid syndrome**.
- Few research groups found that **thrombophilia** is more common in women with repeated implantation failure compared with that in healthy fertile controls.
- **Some studies** showed that unfractionated heparin and low-dose aspirin **do not improve** pregnancy rates
- whereas **others** demonstrated a significant **improvement** in pregnancy rates in women with thrombophilia receiving heparin treatment with or without low-dose aspirin.
- The evidence on the effectiveness of combined heparin and aspirin therapy is conflicting.

the use of thromboprophylaxis in women undergoing ART

~~□ routine thromboprophylaxis~~ (for women undergoing is unnecessary).

□ **pregnant women (not specific to ART)** at high risk for VTE :
(e.g. personal history of previous VTE, asymptomatic thrombophilia, family history of symptomatic thrombophilia, combined pregnancy-related risk factors)
thromboprophylaxis should be initiated if pregnancy is achieved.

□ **no risk factors for VTE**, routine thromboprophylaxis.

□ For those who develop **severe OHSS**, thromboprophylaxis for 3 months post resolution of the condition is suggested.

امتیاز	
عوامل خطر مرتبط با شرایط طبی	
۴	سابقه VTE قبلی (به جز موارد VTE به علت جراحی بزرگ)
۴	ترومبوفیلی اکتسابی (سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی): حداقل یک معیار آزمایشگاهی و حداقل یک معیار بالینی
۳	سابقه VTE قبلی به علت جراحی بزرگ
۳	هر یک از مشکلات طبی: سرطان، بیماری قلبی، لوپوس فعال، پلی آرتروپاتی التهابی یا بیماری التهابی روده، سندرم نفروتیک، دیابت ملیتوس نوع یک با نفروپاتی، بیماری سیکل سل، اعتیاد تزریقی وریدی کنونی
۳	ترومبوفیلی ارثی پر خطر (کمبود آنتی ترومبین، کمبود پروتیین C یا S، ترومبوفیلی کم خطر هموزیگوت یا همراه)
۱	ترومبوفیلی ارثی کم خطر (فاکتور ۵ لیدن هتروزیگوت، جهش ژن پروترومبین G20210A)
۱	تاریخچه خانوادگی VTE (بدون زمینه یا وابسته به استروژن) در بستگان درجه اول
۱	وجود آنتی فسفولیپید آنتی بادی (فقط معیار آزمایشگاهی، بدون وجود معیار بالینی)
عوامل خطر مرتبط با شرایط عمومی	
۲	چاقی (BMI مساوی یا بیشتر از ۴۰) قبل یا اوایل بارداری
۱	چاقی (BMI مساوی یا بیشتر از ۳۰ و کمتر از ۴۰) قبل یا اوایل بارداری
۱	سن بیشتر از ۳۵ سال
۱	سابقه سه بار یا بیشتر زایمان (≥ 3 para) صرف نظر از بارداری فعلی
۱	استعمال سیگار
۱	وجود وریدهای واریسی واضح (علامتدار یا بالای زانو یا همراه با قلیبت، ادم، تغییرات پوستی)

عوامل خطر مامایی و زایمان	
۲	سزارین اورژانس (در لیبر)
۱	سزارین غیر اورژانس (الکتیو)
۱	پره اکلامپسی کنونی
۱	بارداری با روشهای کمک باروری IVF / ART (فقط در دوره بارداری در نظر گرفته شود)
۱	دو یا چند قلوایی
۱	زایمان با ابزار
۱	لیبر طولانی (بیشتر از ۲۴ ساعت بستری)
۱	خونریزی پس از زایمان بیشتر از یک لیتر/ تزریق خون به هر تعداد واحد
۱	زایمان زودرس (کمتر از ۳۷ هفته) در بارداری کنونی
۱	مرده زایی در بارداری کنونی
عوامل خطر موقت	
۴	سندرم هیپراستیمولیشن تخمدان (فقط در سه ماهه اول در نظر گرفته شود)
۳	جراحی در دوران بارداری یا پس از زایمان (آپاندکتومی، بستن لوله ها، ...) به جز ترمیم فوری پرینه
۳	استفراغ شدید بارداری (به حدی که باعث از دست دادن وزن، دهیدراتاسیون، کتوز، آکالوز به دلیل از دست دادن اسید کلریدریک و هیپوکالمی شود)
۱	عفونت سیستمیک (نیازمند تجویز آنتی بیوتیک یا بستری) مانند پنومونی، پیلونفریت، عفونت زخم بعد از زایمان
۱	بستری در بیمارستان یا بی حرکتی (مساوی یا بیشتر از ۳ روز استراحت در بستر)، دهیدراتاسیون

اقدامات توصیه شده بعد از ارزیابی عوامل خطر در مقطع بارداری

نتیجه ارزیابی	اقدام
مجموع امتیاز = ۴ یا بیشتر	تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی از ابتدای بارداری توجه: در موارد سابقه VTE یا ابتلا به ترومبوفیلی ارثی یا اکتسابی با توجه به اینکه مقدار تجویز دارو ممکن است بیشتر باشد باید با متخصص هماتولوژی یا داخلی تیز مشاوره شود
مجموع امتیاز = ۳	تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی از هفته ۲۸ بارداری

نکات مهم

- در مورد برخی عوامل خطر حتی اگر به تنهایی وجود داشته باشند به شرح زیر اقدام شود:
 - زناتی که به علت استفراغ شدید بارداری بستری می شوند باید دارو به صورت پروفیلاکسی برای آنان تجویز و پس از بهبودی، دارو قطع شود.
 - زنان مبتلا به سندرم هیپراستیمولیشن تخمدان باید تا پایان سه ماهه اول، دارو به صورت پروفیلاکسی برای آنان تجویز شود.
 - در صورت انجام عمل جراحی در بارداری، تجویز دارو به صورت پروفیلاکسی حداقل تا زمان ترخیص یا تحرک کامل بیمار باید ادامه یابد (متنظر از تحرک کامل یا Mobility این است که فرد در زمان بیداری، بیش از ۵۰ درصد اوقات در حال حرکت بوده و در بستر نباشد).

اقدامات توصیه شده بعد از ارزیابی عوامل خطر در مقطع پس از زایمان (طبیعی یا سزارین)

نتیجه ارزیابی	اقدام
مجموع امتیاز = ۳ یا بیشتر	تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی تا ۱۰ روز پس از زایمان توجه: در موارد سابقه VTE یا ابتلا به ترومبوفیلی ارثی یا اکتسابی با توجه به مدت یا مقدار تجویز دارو ممکن است بیشتر باشد باید با متخصص هماتولوژی یا داخلی تیز مشاوره شود
مجموع امتیاز = ۲	تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی حداقل تا ترخیص یا زمان تحرک کامل بیمار توجه: متنظر از تحرک کامل یا Mobility این است که فرد در زمان بیداری، بیش از ۵۰ درصد اوقات در حال حرکت بوده و در بستر نباشد

نکات مهم

- در موارد زیر تجویز داروی ضد انعقاد می بایست تا ۶ هفته پس از زایمان ادامه یابد:
 - سابقه VTE قبلی
 - ترومبوفیلی ارثی از نوع پرخطر بدون علامت که خود سابقه VTE دارند.
 - ترومبوفیلی اکتسابی (سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی): یعنی وجود حداقل یک معیار آزمایشگاهی و حداقل یک معیار بالینی
 - ترومبوفیلی ارثی از نوع کم خطر که خود سابقه VTE ندارند ولی سابقه VTE در بستگان درجه اول وجود دارد.

Monitoring In First Trimester:

B-HCG

transvaginal ultrasound (TVS)

serum progesterone

first Trimester Screening

first Trimester Screening

□ The 'combined test

- nuchal translucency
 - beta-human chorionic gonadotrophin
 - pregnancy-associated plasma protein-A
-
- ✓ should be offered to screen for **Down's syndrome**
 - ✓ BETWEEN 11 WEEKS AND 13 WEEKS 6 DAYS
 - ✓ in **singleton and twin pregnancy**.
 - ✓ In **higher order gestations**, NT combined with Nasal Bone and flow in ductus venosus is used for screening.

□ cfDNA

If the screening test indicates high risk, invasive confirmatory testing in the form of **Chorionic Villus Sampling** must be offered.

Maternal Care In Second And Third Trimester

Ante Natal Care after the first trimester in patients conceiving after IVF is **no different** than normal conceptions.

cervical length assessment :

- at around 14 weeks
- both by USG and clinically keeping in mind risk factors such as congenital malformations of the uterus, previous second trimester losses and multiple gestation.

Prophylactic tocolysis

- In all patients who are at risk of developing threatened preterm.
- continued till 34 weeks.

Apart from above mentioned, routine antenatal care should be provided with special attention towards high risk factors such as PIH, Gestational Diabetes, Multiple gestation etc.

All monitoring should be done at a tertiary referral center to ensure multidisciplinary care and also management of antenatal complications incase they arise.

Second And Third Trimester

- anomaly scan at 20 weeks
- growth scans at 28 and 34 weeks.
- Fetal echocardiography in all ART pregnancies

The recommendations by the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)

- (1) we suggest that **genetic counseling** be offered to **all patients** undergoing or who have undergone in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection (2C)
- (2) regardless of whether preimplantation genetic testing(PGT) has been performed, we recommend that **all patients** who have achieved pregnancy with in vitro fertilization be offered the options of **prenatal genetic screening and diagnostic testing via chorionic villus sampling or amniocentesis** (1C)
- (3) we recommend that **the accuracy of first-trimester screening tests, including cell-free DNA for aneuploidy**, be discussed with patients undergoing or who have undergone in vitro fertilization (1A)

The recommendations by the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)

(4) when **multifetal pregnancies** do occur, we recommend that counseling be offered regarding the option of multifetal pregnancy **reduction =11-13W(1C)**

(5) we recommend that a **detailed obstetrical ultrasound** examination be performed for pregnancies achieved with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection **(1B)**

(6) we suggest that **fetal echocardiography** be offered to patients with pregnancies achieved with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection **(2C)**

The recommendations by the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)

(7) we recommend that a **careful examination of the placental location, placental shape, and cord insertion site** be performed at the time of the detailed fetal anatomy ultrasound, including evaluation for vasa previa (1B)

(8) although **visualization of the cervix at the 18 0/7 to 22 6/7 weeks of gestation anatomy assessment with either a transabdominal or endovaginal approach is recommended**, **we do not recommend serial cervical length assessment as a routine practice** for pregnancies achieved with in vitro fertilization (1C)

The recommendations by the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)

(9) we suggest that an **assessment of fetal growth** be performed in the **third trimester** for pregnancies achieved with in vitro fertilization; however, **serial growth ultrasounds are not recommended** for the sole indication of in vitro fertilization **(2B)**

(10) **we do not recommend low-dose aspirin** for patients with pregnancies achieved with IVF as the sole indication for preeclampsia prophylaxis; however, **if 1 or more additional risk factors are present, low-dose aspirin is recommended** **(1B)**

(11) given the increased risk for stillbirth, we suggest **weekly antenatal fetal surveillance beginning by 36 0/7 weeks of gestation** for pregnancies achieved with in vitro fertilization **(2C)**

The recommendations by the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)

(12) in the absence of studies focused specifically on **timing of delivery** for pregnancies achieved with IVF, we recommend **shared decision-making between patients and healthcare providers when considering induction of labor at 39 weeks of gestation (1C)**.

Thank you for your generosity and continued support.

*Thank
You*

