

Ryzyko ciąży pozamacicznej oraz rozróżnianie domacicznych systemów terapeutycznych uwalniających lewonorgestrel (LNG-IUS) firmy Bayer

Broszura dla lekarzy

Celem tej broszury jest udzielenie dodatkowych informacji na temat występowania ciąży pozamacicznej w związku ze stosowaniem LNG-IUS firmy Bayer. Wyjaśniono w niej ponadto różnice pomiędzy trzema różnymi LNG-IUS w celu ograniczenia ryzyka pomyłki terapeutycznej.

Części:

1. Cięża pozamaciczna

- a. Częstość występowania
- b. Objawy przedmiotowe i podmiotowe
- c. Czynniki ryzyka
- d. Wpływ ciąży pozamacicznej na płodność
- e. Poradnictwo antykoncepcyjne a ciąża pozamaciczna

2. Rozróżnianie systemów Mirena[®], Kyleena[®] oraz Jaydess[®]▼

- a. Wskazania do stosowania
- b. Postać farmaceutyczna i szybkość uwalniania
- c. Wygląd
- d. Obrazy RTG i USG

Przed założeniem LNG-IUS firmy Bayer należy przekazać pacjentce do przeczytania ulotkę informacyjną dołączoną do opakowania.

1. Ciąża pozamaciczna u kobiet stosujących LNG-IUS

a. Częstość występowania

Całkowita częstość ciąży pozamacicznej u kobiet stosujących LNG-IUS jest niska, z powodu wysokiej skuteczności antykoncepcyjnej. Jednak w przypadku ciąży podczas stosowania LNG-IUS, istnieje około 50% prawdopodobieństwo, że jest to ciąża pozamaciczna.

Mirena:

W badaniach klinicznych produktu Mirena we wskazaniu antykoncepcja, wskaźnik Pearl wynosił około 0,2 w ciągu 1. roku [95% CI (0,08; 0,45)], a skumulowany wskaźnik niepowodzeń wynosił około 0,7% w ciągu 5 lat [95% CI (0,37; 1,33)]. Pomiędzy 6. a 8. rokiem stosowania produktu Mirena wskaźnik Pearl wynosił 0,28 [95% CI (0,03; 1,00)].

Bezwzględny wskaźnik ciąż pozamacicznych w przypadku stosowania produktu Mirena wynosił około 0,1% na rok.

Jaydess:

W badaniach klinicznych produktu Jaydess, wskaźnik Pearl w ciągu 1. roku wynosił 0,41 [(95% CI (0,13 - 0,96)], a 3-letni wskaźnik Pearl wynosił 0,33 [(95% CI 0,16 - 0,60)]. Wskaźnik niepowodzeń wynosił około 0,4% po 1 roku, a skumulowany wskaźnik niepowodzeń wynosił około 0,9% po 3 latach. Ogólna częstość występowania ciąży pozamacicznej w badaniach klinicznych wynosiła około 0,11 na 100 kobieto-lat.

Kyleena:

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Kyleena, wskaźnik Pearl w ciągu 1. roku wynosił 0,16 [95% CI (0,02 - 0,58)], a wskaźnik Pearl w ciągu 5 lat wynosił 0,29 [95% CI (0,16 - 0,50)]. Wskaźnik niepowodzeń wynosił około 0,2% po 1 roku, a skumulowany wskaźnik niepowodzeń wynosił około 1,4% po 5 latach. Ogólna częstość występowania ciąży pozamacicznej wynosiła około 0,20 na 100 kobieto-lat.

Częstość występowania ciąży pozamacicznej:

Badania populacyjne ciąży pozamacicznej, oparte na dwóch dużych bazach danych w Stanach Zjednoczonych, szacują, że odsetek ciąż pozamacicznych wynosi 1,7-2,5%ⁱ wszystkich ciąż lub 0,11 - 0,23 na 100 kobieto-lat u kobiet w wieku 20-39 lat w populacji ogólnej (w tym stosujących środki antykoncepcyjne i niestosujących ich)^{ii, iii}

b. Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Bardzo ważne jest jak najwcześniejsze stwierdzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych ciąży pozamacicznej w celu szybkiego rozpoczęcia leczenia. Dlatego ważne jest zapoznanie kobiety z objawami ciąży pozamacicznej, które obejmują: ^{iv,v}

- ból jednej strony podbrzusza, który może być silny lub długotrwały. Ból może pojawić się jako nagły i ostry lub może się stopniowo nasilać w ciągu kilku dni
- krwawienie z pochwy; może się ono różnić od krwawienia miesięczkowego (np. krew może być ciemniejsza)
- długotrwałe krwawienie, które występuje po okresie bez miesiączki, szczególnie jeśli krwawieniu towarzyszy ból
- „normalne” objawy ciąży, którym towarzyszą krwawienie i zawroty głowy
- ból szczytu pleców (spowodowany przeciekaniem krwi do jamy brzusznej i podrażnieniem przepony)
- silny ból lub zapaść w wyniku ciężkiego wewnętrznego krwawienia związanego z pęknięciem jajowodu
- ogólne objawy: biegunka, zasłabnięcie lub ból przy oddawaniu stolca; objawy te mogą niepokoić, jeśli występują w połączeniu z którymkolwiek z wymienionych powyżej, bardziej specyficznych objawów
- pozytywny wynik testu ciążowego.

Jeśli wynik testu ciążowego jest dodatni podczas stosowania LNG-IUS, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży pozamacicznej i przeprowadzić dodatkowe badania w celu wykluczenia lub rozpoznania ciąży pozamacicznej.ⁱ

Wczesne rozpoznanie ciąży pozamacicznej bywa trudne i może wymagać przeprowadzenia serii badań. Obecność ciąży pozamacicznej można potwierdzić, wykonując przezpochwowe badanie ultrasonograficzne oraz oznaczając stężenie beta hCG we krwi.^{vi}

c. Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka wystąpienia ciąży pozamacicznej należą:^{vi, vii}

- ciąża pozamaciczna w wywiadzie
- wiek (ryzyko zwiększa się wraz z wiekiem)
- palenie papierosów (ryzyko zwiększa się wraz z większym spożyciem)
- poronienie samoistne lub poronienie indukowane w wywiadzie (choć inne badanie nie wykazało zależności, patrz przypis do Tabeli 1)
- choroba przenoszona drogą płciową w wywiadzie
- zabieg chirurgiczny w obrębie jajowodów w wywiadzie
- niepłodność w wywiadzie
- liczni partnerzy seksualni
- endometrioza

Czynniki ryzyka ciąży pozamacicznej były oceniane w badaniu kliniczno-kontrolnym, opartym o dane rejestru ciąż pozamacicznych Owernii (Francja) oraz powiązanych badaniach kliniczno-kontrolnych.^{viii} Przeanalizowano łącznie 803 przypadki ciąży pozamacicznej i 1683 porody, co pozwoliło na kompleksową ocenę czynników ryzyka ciąży pozamacicznej. Główne statystycznie istotne czynniki ryzyka ciąży pozamacicznej wyznaczone przy użyciu analizy regresji logistycznej przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Statystycznie istotne czynniki ryzyka ciąży pozamacicznej według końcowej analizy regresji logistycznej (model efektów losowych), rejestr Owernii, Francja, 1993–2000^{viii}

Zmienne	Skorygowany OR	95% CI	Wartość p
Wiek kobiety (lata)			
<20	0,6	0,2; 2,1	
20-24	0,9	0,7; 1,3	
25-29	1		0,01
30-34	1,3	1,0; 1,7	
35-39	1,4	1,0; 2,0	
≥40	2,9	1,4; 6,1	
Palenie tytoniu			
Nigdy	1		<0,001
Palenie w przeszłości	1,5	1,1; 2,2	
1-9 papierosów/dzień	1,7	1,2; 2,4	
10-19 papierosów/dzień	3,1	2,2; 4,3	
≥20 papierosów/dzień	3,9	2,6; 5,9	
Poronienia samoistne w wywiadzie[†]			
Brak	1		0,02
1-2	1,2	0,9; 1,6	
≥3	3,0	1,3; 6,9	
Poronienia indukowane w wywiadzie			
Brak	1		0,05
Tylko chirurgiczne	1,1	0,8; 1,6	
Medyczne (medyczne lub chirurgiczne)	2,8	1,1; 7,2	
Choroba przenoszona drogą płciową w wywiadzie			
Brak	1		<0,001
Tak, bez zapalenia jajowodów	1,0	0,8; 1,3	
Tak, z prawdopodobnym PID [‡]	2,1	0,8; 5,4	
Tak, z potwierdzonym PID [§]	3,4	2,4; 5,0	

Zabieg chirurgiczny w obrębie jajowodów w wywiadzie			
Nie	1		<0,001
Tak	4,0	2,6; 6,1	
Wcześniejsze stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych			
Nie	1		0,03
Tak	0,7	0,5; 1,0	
Niepłodność w wywiadzie			
Nie	1		<0,001
<1 rok	2,1	1,2; 3,6	
1-2 lata	2,6	1,6; 4,2	
>2 lata	2,7	1,8; 4,2	

Uwaga: Przedstawiono tylko czynniki ryzyka powiązane z istotnym trendem (wartość p) ciąży pozamaciczej, wyznaczone metodą regresji logistycznej. Uwaga: Ciąży pozamaciczej w wywiadzie oraz licznych partnerów seksualnych NIE uwzględniono w końcowej analizie regresji logistycznej. Niemniej w analizie jednoczynnikowej: dla kobiet z jedną ciążą pozamaciczną w wywiadzie surowy iloraz szans OR=12,5; dla kobiet z ≥ 2 ciążami pozamacicznymi w wywiadzie surowy OR=76,6, ($p < 0,001$ dla trendu); dla liczby partnerów seksualnych w życiu > 5 surowy OR=1,6, dla liczby partnerów seksualnych w życiu 2–5 surowy OR=1,0 ($p=0,003$ dla trendu)

† W innym badaniu kliniczno-kontrolnym nie wykazano znaczącej zależności pomiędzy wcześniejszym poronieniem a ryzykiem ciąży pozamaciczej^{viii}

‡ Prawdopodobne zapalenie narządów miednicy mniejszej, powiązane z gorączką, bólem brzucha oraz upławami z pochwy

§ Zapalenie narządów miednicy mniejszej potwierdzone w laparoskopii i (lub) pozytywnymi testami serologicznymi na obecność *Chlamydia trachomatis*

CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

PID – zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. pelvic inflammatory disease)

d. Wpływ ciąży pozamaciczej na płodność

Ciąża pozamaciczna może prowadzić do uszkodzenia a nawet utraty narządu rozrodczego (np. jajowodu), co z kolei może obniżyć płodność kobiety w przyszłości.

e. Poradnictwo antykoncepcyjne a ciąża pozamaciczna

Kobietom należy udzielać porad na temat korzyści i zagrożeń związanych ze wszystkimi dostępnymi metodami antykoncepcji, w tym LNG-IUS, aby umożliwić im dokonanie świadomego wyboru. Obejmuje to

udzielenie porady dotyczącej indywidualnego ryzyka wystąpienia ciąży pozamacicznej podczas stosowania LNG-IUS.

Kobiety, które zdecydują się na stosowanie LNG-IUS, należy przeszkolić w zakresie rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych ciąży, a zwłaszcza ciąży pozamacicznej, oraz poinformować o konieczności natychmiastowego uzyskania pomocy medycznej w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów. Kobiety należy również poinformować, że gdyby zaszły w ciążę podczas stosowania LNG-IUS, choć jest to mało prawdopodobne, powinny natychmiast skontaktować się z lekarzem ginekologiem w celu wykluczenia lub rozpoznania ciąży pozamacicznej.

Rozważając zastosowanie LNG-IUS jako metody antykoncepcyjnej lekarz ginekolog powinien ocenić ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej u poszczególnych kobiet.

2. Rozróżnienie systemów Mirena, Kyleena oraz Jaydess

a. Wskazania i czas stosowania

- system Mirena jest zarejestrowany jako metoda antykoncepcji do 8 lat oraz do leczenia idiopatycznych nadmiernych krwawień miesięczkowych, czas stosowania do 5 lat. Mirenę należy usunąć lub wymienić w przypadku powrotu objawów idiopatycznych nadmiernych krwawień miesięczkowych. Jeśli objawy nie powróciły po 5 latach stosowania, można rozważyć dalsze stosowanie systemu. Usunąć lub wymienić najpóźniej po 8 latach.
- system Kyleena jest zarejestrowany jako metoda antykoncepcji, czas stosowania do 5 lat.
- system Jaydess był zarejestrowany jako metoda antykoncepcji, czas stosowania do 3 lat.

b. Postać farmaceutyczna i szybkość uwalniania

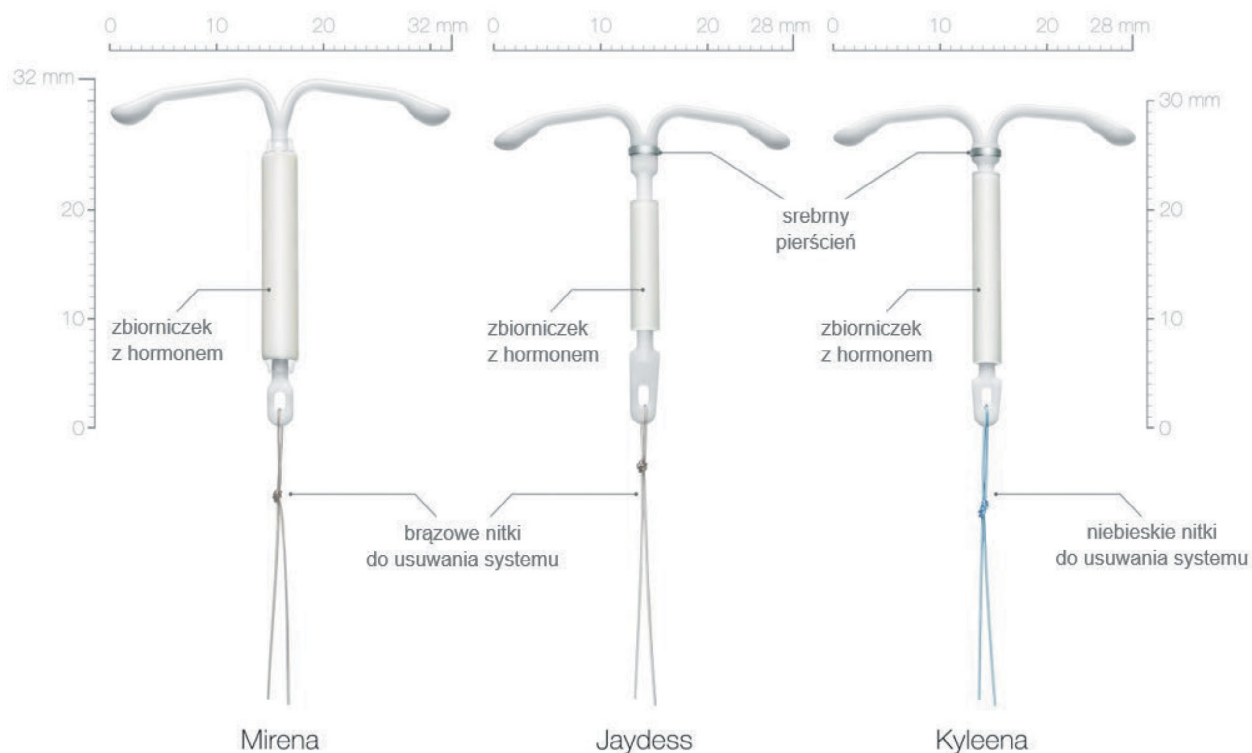
- wszystkie 3 LNG-IUS mają korpus w kształcie litery T i są umieszczane w jamie macicy, gdzie w sposób ciągły uwalniają lewonorgestrel. Technika zakładania wszystkich 3 LNG-IUS jest identyczna.
- szacunkowa średnia ilość LNG uwalniana w warunkach in vivo przez poszczególne produkty jest przedstawiona w Tabeli 2:

Tabela 2: Szacunkowa ilość LNG uwalniana w warunkach in vivo ($\mu\text{g}/\text{dobę}$) 3 LNG-IUS

	Mirena	Kyleena	Jaydess
24 dni po założeniu	21	17,5	14
po 2 miesiącach	21	15,3	10
po roku	19	9,8	6
na koniec zalecanego okresu stosowania**	7	7,4	5

** Dla systemu Jaydess po 3 latach, systemu Kyleena po 5 latach, systemu Mirena po 8 latach (we wskazaniu antykoncepcja)

c. Wygląd

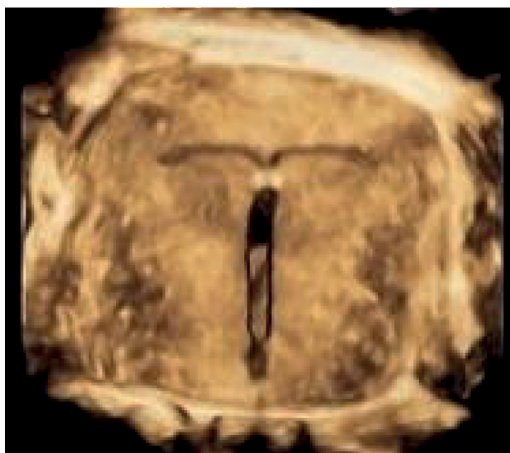


Rysunek 1: Wygląd systemów Mirena, Jaydess oraz Kyleena.

- Jaydess i Kyleena wyglądają bardzo podobnie. Górny koniec pionowego trzonu korpusu w kształcie litery T zawiera srebrny pierścień umożliwiający identyfikację w badaniu USG, a wymiary korpusu w kształcie litery T oraz średnica rurki wprowadzającej są mniejsze w porównaniu z systemem Mirena (patrz Rysunek 1 i Tabela 3).
- Najistotniejsze różnice pomiędzy tymi produktami są następujące:
 - **Kyleena:** Do pętli na końcu trzonu korpusu w kształcie litery T umocowane są niebieskie nitki do usuwania systemu.
 - **Kyleena:** zbiorniczek z hormonem wokół trzonu korpusu w kształcie litery T jest dłuższy w porównaniu z systemem Jaydess.
 - **Jaydess:** Do pętli na końcu trzonu korpusu w kształcie litery T umocowane są brązowe nitki do usuwania systemu.
- Mirena nie ma srebrnego pierścienia, a wymiary korpusu w kształcie litery T oraz średnica rurki wprowadzającej są większe w porównaniu z systemami Jaydess i Kyleena. Do pętli na końcu trzonu korpusu w kształcie litery T umocowane są brązowe nitki do usuwania systemu.

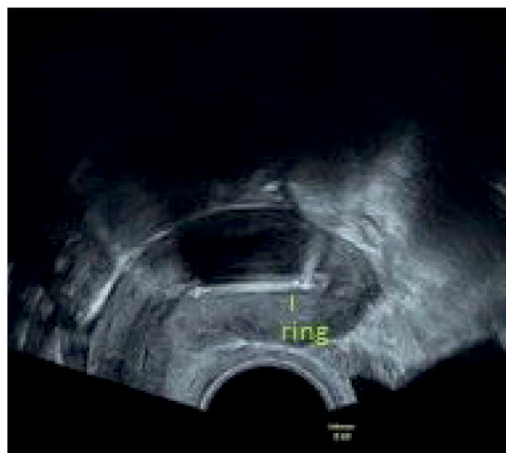
d. Obrazy RTG i USG

- Korpus w kształcie litery T wszystkich 3 LNG-IUS zawiera siarczan baru, który powoduje, że jest on widoczny w badaniu rentgenowskim.
- Systemy Jaydess i Kyleena można odróżnić od systemu Mirena na podstawie obecności srebrnego pierścienia, który jest widoczny w badaniu USG.
- Nie jest możliwe odróżnienie założonych systemów Jaydess i Kyleena na podstawie badania USG. Można je odróżnić na podstawie koloru nitki do usuwania systemu, które są widoczne w ujściu szyjki macicy (patrz wyżej).



Rysunek 2: Kyleena – płaszczyzna czołowa (obraz 3D)

Źródło: Dr. S. Massimo Lombardo, Monachium

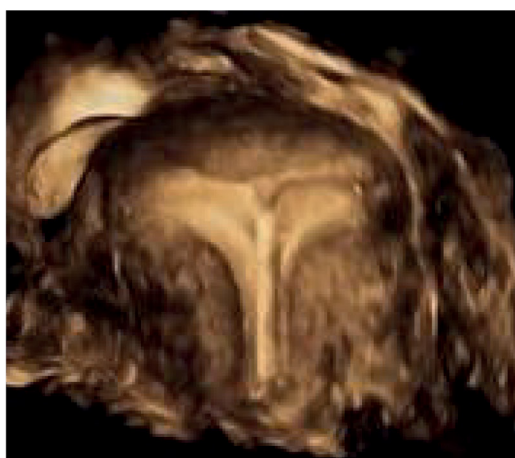


Rysunek 3: Kyleena – płaszczyzna strzałkowa (obraz 2D)

Źródło: Dr. S. Massimo Lombardo, Monachium

Nie ma różnicy w obrazowaniu USG pomiędzy produktami Jaydess a Kyleena.

- Mirena nie ma srebrnego pierścienia



Rysunek 4: Mirena – płaszczyzna czołowa (obraz 3D)

Źródło: Dr. S. Massimo Lombardo, Monachium



Rysunek 5: Mirena – płaszczyzna strzałkowa (obraz 2D)

Źródło: Dr. S. Massimo Lombardo, Monachium

Podsumowanie

System Mirena można odróżnić od systemów Jaydess i Kyleena dzięki kombinacji dwóch cech: braku srebrnego pierścienia oraz brązowym kolorze nitki do usuwania. System Mirena można stosować do 8 lat jako metodę antykoncepcji oraz do 5 lat w leczeniu idiopatycznych nadmiernych krwawień miesięczkowych, ale jeśli objawy nie powróciły po 5 latach stosowania, można rozważyć dalsze stosowanie systemu do 8 lat.

System Kyleena można odróżnić od systemów Mirena i Jaydess dzięki kombinacji dwóch cech: obecności srebrnego pierścienia widocznego w badaniu USG oraz niebieskim kolorze nitki do usuwania systemu. System Kyleena można stosować jako metodę antykoncepcji do 5 lat.

System Jaydess można odróżnić od systemów Mirena i Kyleena dzięki kombinacji dwóch cech: obecności srebrnego pierścienia widocznego w badaniu USG oraz brązowym kolorze nitki do usuwania systemu. System Jaydess można stosować jako metodę antykoncepcji do 3 lat.

Korpus w kształcie litery T wszystkich 3 LNG-IUS zawiera siarczan baru, który powoduje, że jest on widoczny w badaniu rentgenowskim.

Tabela 3: Przegląd różnic pomiędzy 3 LNG-IUS firmy Bayer

	Mirena	Kyleena	Jaydess
Całkowita zawartość LNG [mg]	52	19,5	13,5
Maksymalny czas stosowania [lata]	8*	5	3
Wymiary korpusu w kształcie litery T [mm]	32 x 32	28 x 30	28 x 30
Średnica rurki wprowadzającej [mm]	4,40	3,80	3,80
Srebrny pierścień zapewniający lepszą widoczność w badaniu USG	nie	tak	tak
Kolor nitki do usuwania systemu	brązowy	niebieski	brązowy

* we wskazaniu antykoncepcja

W celu odróżnienia systemów Mirena, Jaydess i Kyleena od systemów terapeutycznych domacicznych zawierających lewonorgestrel (ang. Levonorgestrel-containing intra-uterine devices, LNG-IUD) innych podmiotów odpowiedzialnych, proszę zapoznać się z informacjami podanymi dla tych produktów na stronie internetowej podmiotu odpowiedzialnego i (lub) na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/pl>).

- i Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):1052-7
- ii Trabert B, Holt VL, Yu O, et al. Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med.* 2011 May;40(5):556-60.
- iii Trabert B et al: Erratum on Trabert B et al, Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med* 2012;42(1):107–108
- iv Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. *JAMA* 2012;308:829.
- v NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Available at <https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/> (accessed 15 July 2019)
- vi Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 2016; 123:e15–e55
- vii Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185–194.
- viii Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 2006;86:36–43