

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov opisujúca riziko mimomaternicového tehotenstva pri použití Mirena intrauterinného inzertu s levonorgestrelom (LNG-IUS)

Účelom tejto príručky je poskytnúť ďalšie informácie o mimomaternicovom tehotenstve v súvislosti s použitím Mirena LNG-IUS.

Obsah:

1. Mimomaternicové tehotenstvo
 - a. Miera výskytu
 - b. Prejavy a príznaky
 - c. Rizikové faktory
 - d. Vplyv mimomaternicového tehotenstva na budúcu plodnosť
 - e. Poradenstvo pre mimomaternicové tehotenstvo a antikoncepciu

Pred zavedením Mirena LNG-IUS musí pacientka dostať písomnú informáciu pre používateľa, ktorá je súčasťou balenia lieku, aby si ju mohla prečítať.

1. Mimomaternicové tehotenstvo u žien používajúcich LNG-IUS

a. Miera výskytu

Absolútna miera výskytu mimomaternicového tehotenstva u žien používajúcich LNG-IUS je nízka, pretože LNG-IUS majú vysokú antikoncepčnú účinnosť. Avšak v prípade, že žena otehotnie počas používania LNG-IUS, existuje približne 50% pravdepodobnosť, že tehotenstvo bude mimomaternicové.

Mirena:

V klinických skúšaníach, ktoré hodnotili antikoncepčnú účinnosť Mireny, bola miera zlyhania (Pearlov index) približne 0,2 % po 1 roku a miera kumulatívneho zlyhania bola približne 0,7% za 5 rokov. Počas 6. roka používania Mireny bola miera zlyhania 0,35 [95% CI (0.01; 1.95)].

Celkový výskyt mimomaternicového tehotenstva počas používania Mireny bol približne 0,1% za rok.

Štúdie zamerané na výskyt mimomaternicového tehotenstva na základe údajov z dvoch rozsiahlych databáz zdravotnej starostlivosti v USA odhadujú mieru mimomaternicovej gravidity v rozmedzí 1.7-2.5%ⁱ zo všetkých tehotenstiev alebo 0,11 – 0,23 na 100 ženských rokov u žien vo veku 20-39 rokov (vrátane užívateľiek antikoncepcie a neužívateľiek)^{ii,iii}.

b. Prejavy a príznaky

Je dôležité čo najskôr rozpoznať prejavy a príznaky mimomaternicového tehotenstva, aby sa mohla bezprostredne začať liečba. Preto je dôležité poučiť pacientku o prejavoch a príznakoch mimomaternicového tehotenstva, ktoré zahŕňajú^{iv,v}:

- Bolesť na jednej strane v podbrušku, ktorá môže byť závažná alebo pretrvávajúca. Bolesť sa môže rozvinúť náhle a prudko alebo sa môže postupne zhoršovať počas niekoľkých dní.
- Vaginálne krvácanie. Toto sa môže líšiť od krvácania súvisiaceho s menštruáciou (napríklad krv môže byť tmavšia).
- Pretrvávajúce krvácanie, ktoré sa vyskytuje po období amenorey, najmä ak je krvácanie spojené s bolesťou.
- "Normálne" symptómy tehotenstva, ale s krvácaním a pocitom závratu.

- Bolesť v hornej časti ramena (z dôvodu krvi prenikajúcej do brucha a dráždiacej bránicu).
- Závažná bolesť alebo kolaps v dôsledku silného vnútorného krvácania súvisiaceho s natrhnutím.
- Všeobecné symptómy: hnačka, pocit mdloby alebo bolesť pri vylučovaní stolice; tieto symptómy sú dôvodom na obavy iba v prípade, ak sa vyskytnú spolu s ktorýmkoľvek z viac špecifických príznakov uvedených vyššie.
- Pozitívny tehotenský test.

Ak má pacientka pozitívny tehotenský test počas používania LNG-IUS, treba zvážiť možnosť mimomaternicového tehotenstva a vykonať ďalšie testy, aby sa buď vylúčila, alebo potvrdila diagnóza mimomaternicového tehotenstva.

Včasná diagnostika mimomaternicového tehotenstva môže byť zložitá, a môže byť potrebné vykonať sériu vyšetrení. Mimomaternicové tehotenstvo možno potvrdiť transvaginálnym ultrazvukovým zobrazením a pomocou vyšetrenia β hCG v krvi^{vi}.

c. Rizikové faktory pre mimomaternicové tehotenstvo

Rizikové faktory pre mimomaternicové tehotenstvo zahŕňajú: ^{v, vii}

- Predchádzajúce mimomaternicové tehotenstvo
- Vek (riziko sa zvyšuje s vekom)
- Fajčenie (riziko sa zvyšuje so spotrebou)
- Predchádzajúci spontánny potrat alebo vyvolaný potrat (aj keď iná štúdia nepreukázala žiadnu súvislosť, pozrite si poznámku pod čiarou † k Tabuľke 1)
- Predchádzajúce pohlavne prenosné ochorenie
- Predchádzajúca operácia vajcovodov
- Neplodnosť v anamnéze
- Viacero sexuálnych partnerov
- Endometrióza

Bola vykonaná klinická štúdia typu prípad-kontrola na zhodnotenie rizikových faktorov súvisiacich s mimomaternicovým tehotenstvom na základe údajov z registra mimomaternicových tehotenstiev regiónu Auvergne (Francúzsko) a súvisiacich prípadových kontrolných sledovaní. ^{vii} V analýze bolo zahrnutých spolu 803 prípadov mimomaternicového tehotenstva a 1683 pôrodov; čo poskytlo dostatočný; štatistický

súbor na komplexné preskúmanie všetkých rizikových faktorov mimomaternicového tehotenstva. Hlavné štatisticky významné rizikové faktory pre mimomaternicové tehotenstvo na základe logistickej regresnej analýzy sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1. Štatisticky významné rizikové faktory pre mimomaternicové tehotenstvo na základe finálnej logistickej regresnej analýzy (model náhodných efektov), register regiónu Auvergne, Francúzsko, 1993-2000^{vii}

Premenné	Upravená hodnota OR	95% CI	Hodnota <i>p</i>
Vek ženy (v rokoch)			
<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	
Fajčenie			
Nikdy	1		<0.001
Bývalá fajčiarka	1.5	1.1, 2.2	
1-9 cigariet/deň	1.7	1.2, 2.4	
10-19 cigariet/deň	3.1	2.2, 4.3	
≥20 cigariet/deň	3.9	2.6, 5.9	

Predchádzajúce spontánne potraty†			
žiadne	1		0.02
1-2	1.2	0.9, 1.6	
≥3	3.0	1.3, 6.9	
Predchádzajúce vyvolané potraty			
žiadne	1		0.05
Iba chirurgické	1.1	0.8, 1.6	
lekárske (medikamentózne alebo chirurgické)	2.8	1.1, 7.2	
Predchádzajúce pohlavne prenosné ochorenia			
Žiadne	1		<0.001
Áno, bez salpingitídy	1.0	0.8, 1.3	
Áno, s pravdepodobným PID‡	2.1	0.8, 5.4	
Áno, s potvrdeným PID§	3.4	2.4, 5.0	
Predchádzajúca operácia vajcovodov			
Nie	1		<0.001
Áno	4.0	2.6, 6.1	
Predchádzajúce používanie perorálnej antikoncepcie			

Nie	1		0.03
Áno	0.7	0.5, 1.0	
Neplodnosť v anamnéze			
Nie	1		<0.001
<1 rok	2.1	1.2, 3.6	
1-2 roky	2.6	1.6, 4.2	
>2 roky	2.7	1.8, 4.2	

Poznámka: Uvedené sú iba rizikové faktory spojené s významným trendom (hodnota p) pre mimomaternicové tehotenstvo na základe logistickej regresie. Poznámka: Finálna logistická regresná analýza nezahŕňala predchádzajúce mimomaternicové tehotenstvo a viacerých sexuálnych partnerov. Avšak v analýze s jednou premennou: pre ženy s 1 predchádzajúcim mimomaternicovým tehotenstvom bol hrubý OR = 12,5; pre ženy s ≥ 2 predchádzajúcimi mimomaternicovými tehotenstvami bol hrubý OR = 76,6 ($p < 0,001$ pre trend); pre doterajší počet sexuálnych partnerov > 5 bol hrubý OR = 1,6 a pre doterajší počet sexuálnych partnerov 2-5 bol hrubý OR = 1,0 ($p = 0,003$ pre trend).

† V inej klinickej štúdii typu prípad-kontrola nebola pre predchádzajúci spontánny potrat preukázaná žiadna významná súvislosť s mimomaternicovým tehotenstvom^{viii}.

‡ Pravdepodobné zápalové ochorenie panvy spojené s horúčkou, bolesťou brucha a vaginálnym výtokom

§ Zápalové ochorenie panvy potvrdené laparoskopiou a/alebo pozitívnymi sérologickými vyšetreniami na *Chlamydia trachomatis*

CI – interval spoľahlivosti

OR – pomer šancí (odds ratio)

PID - zápalové ochorenie panvy

d. Vplyv mimomaternicového tehotenstva na budúcu plodnosť

Mimomaternicové tehotenstvo môže spôsobiť poškodenie alebo stratu reprodukčného orgánu (napríklad vajcovodu), čo môže mať nepriaznivý vplyv na budúcu plodnosť ženy.

e. Poradenstvo pre mimomaternicové tehotenstvo a antikoncepciu

Pacientky treba poučiť o prínosoch a rizikách všetkých dostupných možností antikoncepcie vrátane LNG-IUS, aby sa mohli rozhodnúť na základe týchto informácií. To zahŕňa poučenie o ich individuálnom riziku mimomaternicového tehotenstva počas používania LNG-IUS. Pacientky, ktoré si následne zvolia LNG-IUS, treba poučiť o tom, ako rozpoznať prejavy a príznaky mimomaternicového tehotenstva a o dôležitosti okamžitého vyhľadania lekárskeho ošetrovania, ak sa vyskytnú akékoľvek z týchto prejavov alebo príznakov. Tiež ich treba poučiť, aby aj v prípade nepravdepodobného otehotnenia počas používania LNG-IUS okamžite kontaktovali svojho ošetrojúceho lekára z dôvodu vylúčenia alebo potvrdenia mimomaternicového tehotenstva.

Ošetrojúci lekár má vyhodnotiť riziko mimomaternicového tehotenstva pre každú jednotlivú pacientku zvažujúcu LNG-IUS ako svoju metódu antikoncepcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

tel.: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti Bayer, spol. s r.o., Karadžičova 2, 811 09 Bratislava; e-mail: pharmacovigilance.sk@bayer.com; tel: +421 2 592 13 321

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