

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov opisujúca riziko mimomaternicového tehotenstva a ako rozlíšiť jednotlivé Bayer intrauterinné inzerty s levonorgestrelom (LNG-IUS)

Účelom tejto príručky je poskytnúť ďalšie informácie o mimomaternicovom tehotenstve v súvislosti s použitím Bayer LNG-IUS. Ďalej sa v príručke vysvetľujú rozdiely medzi dvoma rôznymi LNG-IUS, aby sa znížilo riziko chýb v liečbe.

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
2. Rozdiely medzi Mirena® a Jaydess® ▼
 - a. Indikácie
 - b. Lieková forma a rýchlosť uvoľňovania
 - c. Vzhľad jednotlivých systémov
 - d. Ultrazvukové a RTG zobrazenia

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

1. Mimomaternicové tehotenstvo u žien užívajúcich 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.

Zaznamenaný výskyt mimomaternicového tehotenstva u žien užívajúcich LNG-IUS sa odhaduje medzi 0.02% a 0.2% ročne.ⁱ

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%ⁱⁱ zo všetkých tehotenstiev alebo 0,11 – 0,23 na 100 ženských rokov u žien vo veku 20-39 rokov (vrátane užívateľiek antikoncepcie a neužívateľiek)^{iii,iv}.

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^{v,vi}:

- 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.ⁱ

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^{vii}.

c. Rizikové faktory pre mimomaternicové tehotenstvo

Rizikové faktory pre mimomaternicové tehotenstvo zahŕňajú: ^{vi, viii}

- 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.^{viii} 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^{viii}

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	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^{ix}.

‡ 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 ošetrenia, 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.

2. Rozdiely medzi Mirena® a Jaydess® ▼

a. Indikácia a doba účinnosti

- Mirena® je schválená v indikáciách: antikoncepcia, idiopatická menorágia a ochrana endometria pred hyperpláziou počas hormonálnej substitučnej liečby estrogénmi. Mirena® je účinná 5 rokov.
- Jaydess® ▼ je kontraceptívum, ktoré má schválenú indikáciu antikoncepcia. Účinkuje až 3 roky.

b. Lieková forma a rýchlosť uvoľňovania

- Oba IUS sú inzerty v tvare písmen T, ktoré sa zavádzajú do dutiny maternice a zabezpečujú kontinuálne uvoľňovanie levonorgestrelu.
- Technika zavádzania oboch IUS je identická.
- Odhadované priemerné rýchlosti uvoľňovania LNG in vivo pre oba IUS sú zhrnuté v Tabuľke 2 nižšie:

Tabuľka 2: Odhadované rýchlosti uvoľňovania LNG in vivo ($\mu\text{g}/\text{deň}$) pre oba LNG-IUS

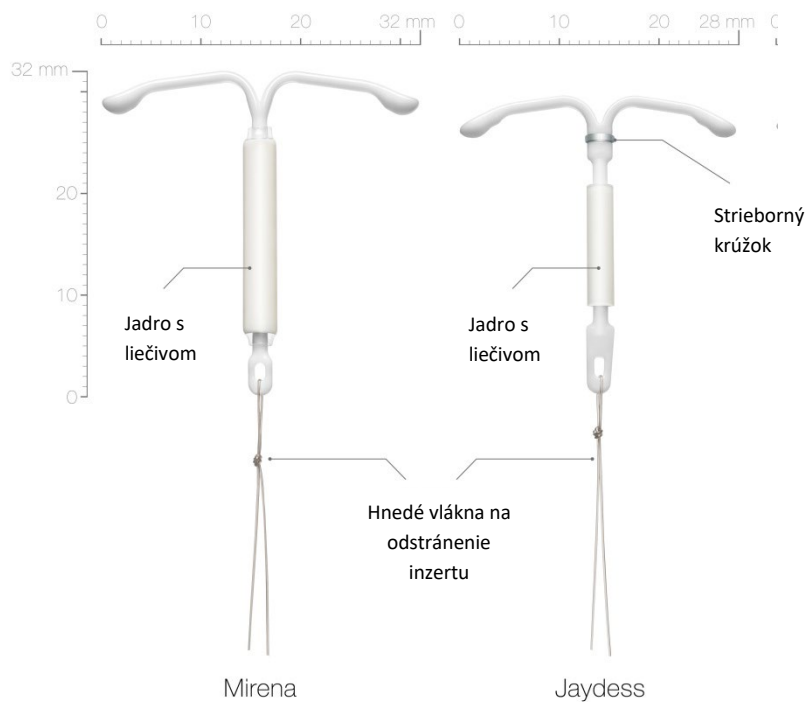
	Mirena	Jaydess
Začiatočná rýchlosť uvoľňovania *	20	14
2 mesiace po zavedení	n/c	10
1 rok po zavedení	18	6
Na konci uvedenej doby používania**	10	5

* Pre Jaydess určenú v 25. deň po vložení, pre Mirenu určenú krátko po vložení

** Pre Jaydess 3 roky, pre Mirenu 5 rokov

n/c nevypočítané

c. Vzhľad jednotlivých systémov



Obrázok 1: Vzhľad Mireny a Jaydess

- Jaydess má na hornom konci vertikálnej časti telieska strieborný krúžok na identifikáciu pomocou ultrazvuku. Rozmer telieska ako aj priemer zavádzacej trubice je v porovnaní s Mirenou menší (pre rozmery pozri Obrázok 1 a Tabuľku 3)
- Mirena nemá strieborný krúžok a rozmer telieska ako aj priemer zavádzacej trubice je v porovnaní s Jaydess väčší.

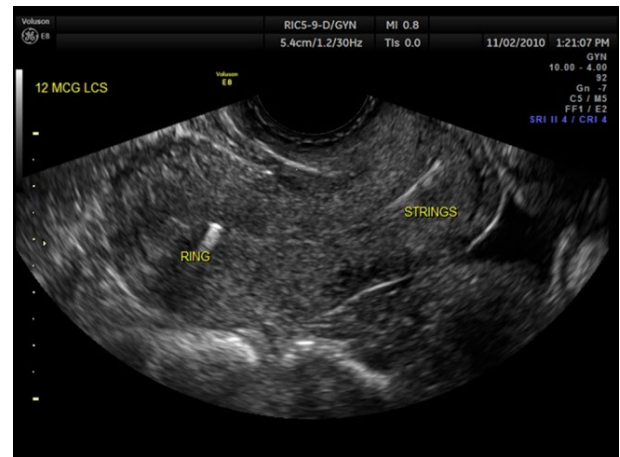
c. Ultrazvukové a RTG zobrazenia

- Teliesko Mireny a Jaydess v tvare písmena T obsahuje síran bárnatý, ktorý ho robí viditeľným pri RTG vyšetrení
- Jaydess je možné odlíšiť od Mireny strieborným krúžkom, ktorý je viditeľný pri ultrazvuku.



Obrázok 2: Jaydess - priečna rovina (trojrozmerné zobrazenie)

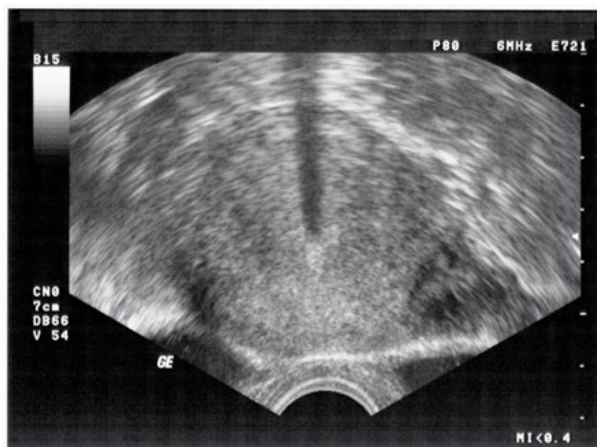
Zdroj: Andrew Kaunitz, MD, Christine Bubier R.T.(R). RDMS, Grace Horton, RDMS und Gwyn Grabner, RDMS



Obrázok 3: Jaydess - sagitálna rovina (2D zobrazenie)

Zdroj: Andrew Kaunitz, MD, Christine Bubier R.T.(R). RDMS, Grace Horton, RDMS und Gwyn Grabner, RDMS

- Mirena nemá strieborný krúžok



Obrázok 1: Mirena – priečna rovina (2D zobrazenie)

Zdroj: Dr. Armin Soder, Ettlingen, Germany



Obrázok 2: Mirena – sagitálna rovina (2D zobrazenie)

Zdroj: Dr. Armin Soder, Ettlingen, Germany

Súhrn

Mirenu je možné odlíšiť od Jaydess neprítomnosťou strieborného krúžku. Mirena sa môže používať až po dobu 5 rokov v indikáciách antikoncepcia, idiopatická menorágia a ochrana endometria pred hyperpláziou počas hormonálnej substitučnej liečby estrogénmi.

Jaydess sa dá odlíšiť od Mireny prítomnosťou strieborného krúžku viditeľného na ultrazvuku. Jaydess sa môže používať v indikácii antikoncepcia až 3 roky.

Teliesko v tvare písmena T oboch IUS obsahuje síran bárnatý, ktorý ho robí viditeľným pri röntgenovom vyšetrení.

Tabuľka 3: Prehľad rozdielov medzi Bayer LNG-IUS

	Mirena	Jaydess
Celkový obsah LNG [mg]	52	13.5
Maximálna doba používania [roky]	5	3
Rozmery telieska v tvare T [mm]	32 x 32	28 x 30
Priemer zavádzacej trubice [mm]	4.40	3.80
Strieborný krúžok pre lepšiu viditeľnosť na USG	nie	áno

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

ⁱ Mirena, Jaydess SPC

ⁱⁱ 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

ⁱⁱⁱ 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.

^{iv} 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

^v Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. JAMA 2012;308:829.

^{vi} NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Available at

<https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/> (accessed 15 July 2019)

^{vii} 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

^{viii} 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.

^{ix} 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