

## **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 používateľku, 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 % počas 1. roku [95% CI (0.08; 0.45)] a miera kumulatívneho zlyhania bola približne 0,7% za 5 rokov [95% CI (0.37; 1.33)]. Počas 6.-8. roka používania Mireny bola miera zlyhania 0,28 [95% CI (0.03; 1.00)].

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

Incidenca mimomaternicového tehotenstva:

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%<sup>i</sup> zo všetkých tehotenstiev alebo 0,11 – 0,23 na 100 ženo-rokov (woman-years) u žien vo veku 20-39 rokov (vrátane užívateľiek aj neužívateľiek antikoncepcie)<sup>ii,iii</sup>.

### 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<sup>iv,v</sup>:

- 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<sup>i</sup>.

Včasná diagnostika mimomaternicového tehotenstva môže byť zložitá, a môže byť potrebné vykonať sériu vyšetrení. Mimomaternicové tehotenstvo možno potvrdiť transvaginálnym ultrazvukovým zobrazením a pomocou vyšetrenia  $\beta$ hCG v krvi<sup>vi</sup>.

### **c. Rizikové faktory pre mimomaternicové tehotenstvo**

Rizikové faktory pre mimomaternicové tehotenstvo zahŕňajú<sup>vi, vii</sup>:

- 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<sup>vii</sup>. 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<sup>vii</sup>*

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  $\geq 2$  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<sup>viii</sup>.

‡ 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 účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky 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](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk).

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://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](mailto:pharmacovigilance.sk@bayer.com); tel: +421 2 592 13 321

---

<sup>i</sup> 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

<sup>ii</sup> 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.

<sup>iii</sup> 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

<sup>iv</sup> Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. *JAMA* 2012;308:829.

<sup>v</sup> NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Available at

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

<sup>vi</sup> 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

<sup>vii</sup> 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.

<sup>viii</sup> 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