



Informasjonsmaterieill til helsepersonell – Beskrivelse av risiko for ektopisk graviditet og forskjeller mellom ulike intrauterine innlegg med levonorgestrel fra Bayer: Mirena, Kyleena og Jaydess

Målet med denne brosjyren er å gi ytterligere informasjon om ektopisk graviditet i forbindelse med bruk av intrauterine innlegg med levonorgestrel fra Bayer. For å redusere risikoen for feil bruk, beskrives også forskjellene mellom de tre ulike intrauterine innleggene med levonorgestrel.

Innhold:

1. Ektopisk graviditet
 - a. Forekomst
 - b. Symptomer og tegn
 - c. Risikofaktorer
 - d. Effekten av ektopisk graviditet på fremtidig fertilitet
 - e. Ektopisk graviditet og prevensjonsveiledning
2. Forskjell på Mirena®, Kyleena® og Jaydess®▼*
 - a. Godkjente indikasjoner og behandlingens lengde
 - b. Legemiddelform og frigjøringshastighet
 - c. Hvordan innleggene ser ut
 - d. Røntgen- og ultralydbilder

Før innsetting av et intrauterint innlegg med levonorgestrel, skal pakningsvedlegget deles ut til kvinnen slik at hun skal kunne lese det.

1. Ektopisk graviditet hos kvinner som bruker intrauterint innlegg med levonorgestrel

a. Forekomst

Den absolutte forekomsten av ektopisk graviditet sett hos kvinner som bruker intrauterine innlegg med levonorgestrel er lav, siden de har en høy grad av preventiv effekt. Dersom en kvinne blir gravid under bruk av et intrauterint innlegg med levonorgestrel, er det imidlertid ca. 50 % sjanse for at graviditeten er ektopisk.

Mirena:

I kliniske studier med Mirena for indikasjonen antikonsepsjon, var den 1-årige Pearl index 0,21 [95 % KI (0,08; 0,45)] og kumulativ risiko for graviditet ca. 0,7 % etter 5 år

*Jaydess®:▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

[95 % KI (0,37; 1,33)]. I løpet av det sjette til det åttende året med bruk av Mirena var Pearl index 0,28 [95 % KI (0,03; 1,00)]. Forekomst av ektopisk graviditet brukere av Mirena er ca. 0,1 % per år.

Jaydess:

I kliniske studier med Jaydess var den 1-årige Pearl index 0,41 [95 % KI (0,13–0,96)] og den 3-årige Pearl Index var 0,33 [95 % KI (0,16–0,60)]. Feilprosenten var ca. 0,4 % etter 1 år og den samlede feilprosenten var ca. 0,9 % etter 3 år. Forekomst av ektopisk graviditet med Jaydess er ca. 0,11 per 100 kvinneår.

Kyleena:

I kliniske studier med Kyleena var den 1-årige Pearl index 0,16 [95 % KI (0,02–0,58)] og den 5-årige Pearl Index var 0,29 [95 % KI (0,16–0,50)]. Risiko for graviditet var ca. 0,2 % etter 1 år og kumulativ risiko var ca. 1,4 % etter 5 år. Forekomst av ektopisk graviditet med Kyleena er ca. 0,20 per 100 kvinneår.

Bakgrunnsinsidens for ektopisk graviditet:

Studier av bakgrunnsinsidens for ektopisk graviditet basert på studiedata fra to store amerikanske helsevesendatabaser ga frekvenser for ektopisk graviditet i området 1,7–2,5 %ⁱ av alle graviditeter eller 0,11 – 0,23 per 100 kvinneår hos kvinner i alderen 20–39 år i den generelle populasjonen (inkludert brukere av prevensjon og de som ikke bruker prevensjon.).^{ii, iii}

b. Tegn og symptomer på ektopisk graviditet

Det er viktig at tegn og symptomer på ektopisk graviditet gjenkjennes så tidlig som mulig slik at behandling kan skje omgående. Det er derfor viktig å instruere kvinnen om tegn og symptomer på ektopisk graviditet, som omfatter:^{iv, v}

- Underlivssmerter eller smerter nederst i magen, på den ene siden, som kan være kraftige eller vedvarende. Smerten kan oppstå plutselig og være sterk, eller kan bli gradvis forverret i løpet av flere dager
- Blødning fra skjeden. Denne kan være forskjellig fra vanlige menstruasjonsblødninger (f.eks. kan blodet være mørkere)
- Vedvarende blødning som forekommer etter en periode med amenoré, spesielt hvis blødningen er forbundet med smerte
- "Normale" symptomer på graviditet, men med blødning og svimmelhet
- Smerter i skulderen (smerter som stråler til skulderen) (på grunn av blod som lekker inn i buken og irriterer mellomgulvet)
- Kraftige smerter eller kollaps på grunn av store indre blødninger forbundet med ruptur
- Generelle symptomer: diaré, svimmelhet eller smerter ved avføring, hvis de oppstår sammen med noen av de mer spesifikke symptomene nevnt over
- En positiv graviditetstest

Dersom en kvinne tar en positiv graviditetstest under bruk av et intrauterint innlegg med levonorgestrel, skal risiko for ektopisk graviditet vurderes og ytterligere tester skal utføres for enten utelukke eller diagnostisere ektopisk graviditet.ⁱ

Tidlig diagnostisering av ektopisk graviditet kan være vanskelig og det kan være nødvendig å utføre en rekke undersøkelser. Ektopisk graviditet kan bekreftes med transvaginal ultralyd og med en β hCG blodprøve.^{vi}

c. Risikofaktorer for ektopisk graviditet

Risikofaktorer for ektopisk graviditet omfatter: ^{vi, vii}

- Tidligere ektopisk graviditet
- Alder (risikoen øker med økende alder)
- Røyking (risikoen øker med økt forbruk)
- Tidligere spontanaborter eller fremprovosert abort (selv om en annen studie ikke påviste noen sammenheng, se fotnote† til tabell 1)
- Tidligere seksuelt overførbart sykdom
- Tidligere egglederkirurgi
- Historie med infertilitet
- Flere seksualpartnere
- Endometriose

En kasus-kontrollstudie for vurderingen av risikofaktorer assosiert med ektopisk graviditet ble utført basert på data fra registeret over ektopiske graviditeter i Auvergne (Frankrike) og assosierte kasus-kontrollstudier.^{viii} Totalt ble 803 tilfeller av ektopisk graviditet og 1683 fødsler inkludert i analysen. Dette ga et tilstrekkelig datagrunnlag for en omfattende undersøkelse av alle risikofaktorene for ektopisk graviditet. De viktigste statistisk signifikante risikofaktorene for ektopisk graviditet ifølge logistisk regresjonsanalyse er vist i tabell 1.

Tabell 1. Statistisk signifikante risikofaktorer for ektopisk graviditet ifølge logistisk regresjonsanalyse (tilfeldig effektmodell), Auvergne-registeret, Frankrike, 1993-2000 ^{viii}

Variabler	Justert OR	95 % KI	p-verdi
Kvinnens alder (år)			
<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	

Røyking			
Aldri	1		<0,001
Tidligere røyker	1,5	1,1, 2,2	
1-9 sigaretter/dag	1,7	1,2, 2,4	
10-19 sigaretter/dag	3,1	2,2, 4,3	
≥20 sigaretter/dag	3,9	2,6, 5,9	
Tidligere spontanaborter†			
Ingen	1		0,02
1-2	1,2	0,9, 1,6	
≥3	3,0	1,3, 6,9	
Tidligere fremprovoserte aborter			
Ingen	1		0,05
Kun kirurgisk	1,1	0,8, 1,6	
Medisinsk (medisinsk eller	2,8	1,1, 7,2	
Tidligere seksuelt overførbar infeksjon			
Ingen	1		<0,001
Ja, uten salpingitt	1,0	0,8, 1,3	
Ja, med sannsynlig bekkeninfeksjon	2,1	0,8, 5,4	
Ja, med bekreftet bekkeninfeksjon §	3,4	2,4, 5,0	
Tidligere egglederkirurgi			
Nei	1		<0,001
Ja	4,0	2,6, 6,1	
Tidligere bruk av orale prevensjonsmidler			
No	1		0,03
Ja	0,7	0,5, 1,0	

Historie med infertilitet			
Nei	1		<0,001
<1 år	2,1	1,2, 3,6	
1-2 år	2,6	1,6, 4,2	
>2 år	2,7	1,8, 4,2	

Merk: Kun risikofaktorer assosiert med en signifikant trend (p-verdi) for ektopisk graviditet med logistisk regresjon er vist. Merk: Tidligere ektopisk graviditet og flere seksualpartnere var IKKE inkludert i den endelige logistiske regresjonsanalysen. Men, univariatanalyse viser imidlertid: for kvinner med 1 tidligere ektopisk graviditet er ujustert OR = 12,5; for kvinner med ≥ 2 tidligere ektopiske graviditeter er ujustert OR = 76,6, (for $p < 0,001$ for trend); for et antall seksualpartnere > 5 hittil i livet er ujustert OR = 1,6, for et antall seksualpartnere på 2-5 hittil i livet er ujustert OR = 1,0 ($p = 0,003$ for trend)

† Det ble ikke påvist noen signifikant sammenheng med ektopisk graviditet for tidligere spontanabort i en annen kasus-kontrollert studie ^{viii}

‡ Sannsynlig bekkeninfeksjon, forbundet med feber, buksmerter og utflod fra skjeden

§ Bekkeninfeksjon bekreftet med laparoskopi og/eller positive serologiske prøver for Chlamydia trachomatis

KI - konfidensintervall

OR - oddsratio

d. Effekten av ektopisk graviditet på fremtidig fertilitet

Ektopisk graviditet kan føre til skade på, eller tap av et forplantningsorgan (for eksempel en eggleder) som igjen kan ha ugunstige følger for kvinnens fremtidige fertilitet.

e. Ektopisk graviditet og prevensjonsveiledning

Kvinner skal informeres om fordeler og risikoer ved alle tilgjengelige prevensjonsmetoder, inkludert intrauterine innlegg med levonorgestrel, slik at de kan ta et velinformert valg. Dette omfatter veiledning om deres individuelle risiko for ektopisk graviditet ved bruk av et intrauterint innlegg med levonorgestrel.

Kvinner som velger et intrauterint innlegg med levonorgestrel skal instrueres om hvordan de kan gjenkjenne tegn og symptomer på graviditet, spesielt ektopisk graviditet, og viktigheten av å oppsøke legehjelp umiddelbart dersom de får noen av disse tegnene og symptomene. De skal også underrettes om at hvis de (til tross for lav sannsynlighet) skulle bli gravide ved bruk av et intrauterint innlegg med levonorgestrel, skal de omgående kontakte lege for å utelukke eller diagnostisere ektopisk graviditet. Legen skal vurdere risikoen for ektopisk graviditet for hver enkelt kvinne som anser et intrauterint innlegg med levonorgestrel som sitt førstevalg av prevensjonsmetode.

2. Forskjeller på Mirena, Jaydess og Kyleena

a. Indikasjoner for bruk og behandlingstid

- Mirena er godkjent for indikasjonen antikonsepsjon i opptil 8 år. Mirena er i tillegg godkjent for indikasjonen idiopatisk menoragi i opptil 5 år. Mirena bør fjernes eller erstattes i tilfelle symptomene på idiopatisk menoragi kommer tilbake. Hvis symptomene ikke har kommet tilbake etter 5 års bruk, kan fortsatt bruk av Mirena vurderes. Fjern eller bytt ut senest etter 8 år. Mirena er også godkjent for indikasjonen beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen i opptil 5 år
- Jaydess er godkjent for indikasjonen antikonsepsjon i opptil 3 år
- Kyleena er godkjent for indikasjonen antikonsepsjon i opptil 5 år

b. Legemiddelform og frigjøringshastighet

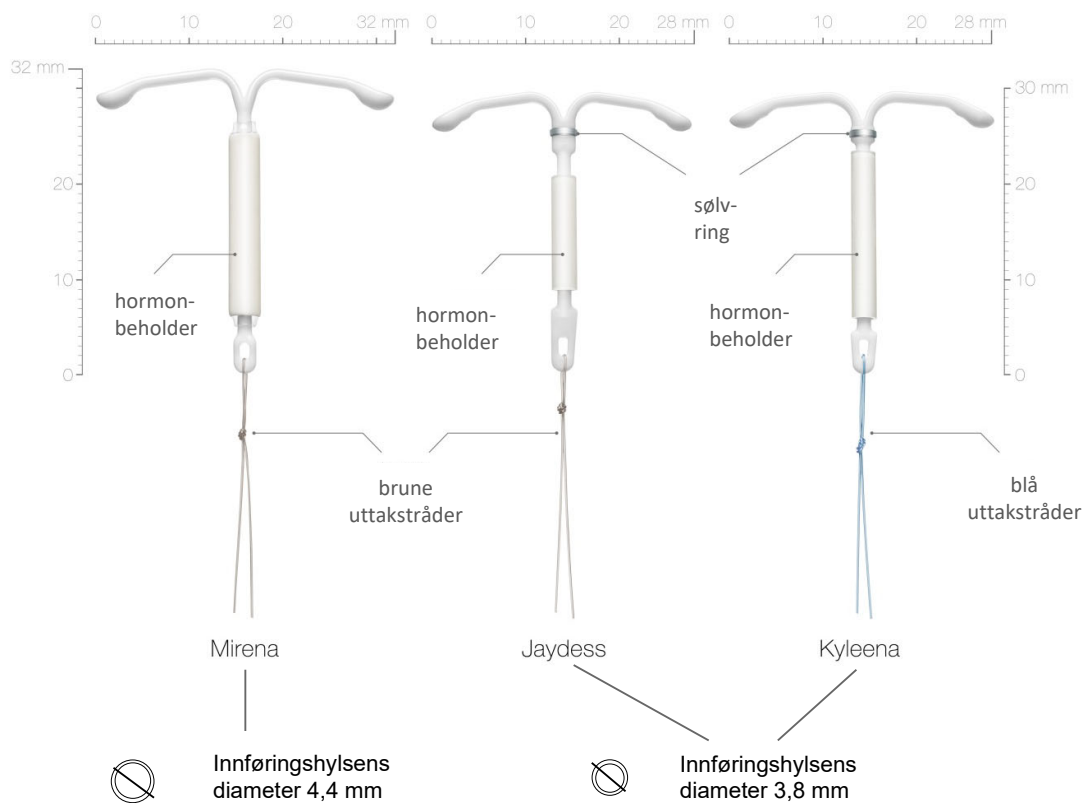
- Alle 3 intrauterine innleggene er T-formet og plasseres i livmorhulen, der de kontinuerlig frigjør levonorgestrel. Innsettingsteknikken for plassering er den samme for alle 3 innleggene
- Gjennomsnittlig frigjøringshastighet for levonorgestrel *in vivo* for alle 3 preparatene er oppsummert i tabell 2 nedenfor:

Tabell 2: Estimert frigjøringshastighet (mikrogram/dag) for levonorgestrel *in vivo* for de 3 intrauterine innleggene med levonorgestrel

Tidspunkt	Mirena	Jaydess	Kyleena
24 dager etter innsetting	21	14	17,5
Ved 2 måneder	21	10	15,3
Ved 1 år	19	6	9,8
Ved slutten av perioden innlegget er indisert for*	7	5	7,4

* For Jaydess 3 år, for Kyleena 5 år og Mirena 8 år (for indikasjonen antikonsepsjon)

c. Hvordan innleggene ser ut



Figur 1: Hvordan Mirena, Jaydess og Kyleena ser ut.

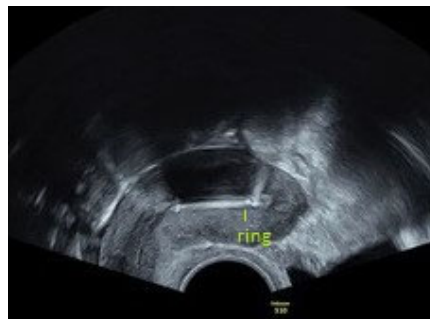
- Jaydess og Kyleena er visuelt svært like. Den øvre enden av den vertikale stammen på det T-formede skjelettet inneholder en sølvring for deteksjon ved ultralyd, og dimensjonene på det T-formede skjelettet samt diameteren på innføringshylsen er mindre sammenlignet med Mirena (for dimensjoner, se figur 1 og tabell 3).
De største forskjellene mellom disse 2 preparatene er:
 - Hormonbeholderen rundt stammen på det T-formede skjelettet er lenger for Kyleena sammenlignet med Jaydess.
 - Jaydess: *Brune* uttakstråder er festet til øyet i enden av det T-formede skjelettet.
 - Kyleena: *Blå* uttakstråder er festet til øyet i enden av det T-formede skjelettet.
- Mirena har ingen sølvring og dimensjonene på det T-formede skjelettet, samt diameteren på innføringshylsen er større sammenlignet med Jaydess og Kyleena. *Brune* uttakstråder er festet til øyet i enden av det T-formede skjelettet.

d. Røntgen- og ultralydbilder

- Det T- formede skjelettet hos alle 3 intrauterine innleggene inneholder bariumsulfat som gjør det synlig ved røntgenundersøkelse.
- Jaydess og Kyleena kan skilles fra Mirena ved at sølvringen er synlig ved ultralydundersøkelser.
- Det er ikke mulig å se forskjell på Jaydess og Kyleena *in situ* ved hjelp av ultralyd. De kan skilles fra hverandre ved at de har ulik farge på uttakstrådene som er synlige ved mormunnen (se ovenfor).



Figur 2: Kyleena – koronalplan (3D-bilde)
Kilde: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Figur 3: Kyleena – sagittalplan (2D-bilde)
Kilde: Dr. S. Massimo Lombardo, München

- Mirena har ingen sølvring



Figur 4: Mirena – koronalplan (3D-bilde)
Kilde: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Figur 5: Mirena – sagittalplan (2D-bilde)
Kilde: Dr. S. Massimo Lombardo, München

Sammendrag

Mirena kan skilles fra Jaydess og Kyleena ved at det ikke har en sølvring og at uttakstrådene er brune. Mirena kan brukes for indikasjonen antikonsepsjon i opptil 8 år, Mirena kan brukes til behandling av idiopatisk menoragi i opptil 5 år, men hvis symptomene ikke har kommet tilbake etter 5 års bruk, kan fortsatt bruk av Mirena i opptil 8 år vurderes. Mirena kan også brukes til beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen i opptil 5 år.

Jaydess kan skilles fra Mirena og Kyleena ved at det har en sølvring som er synlig ved ultralyd og at uttakstrådene er brune. Jaydess kan brukes for indikasjonen antikonsepsjon i opptil 3 år.

Kyleena kan skilles fra Mirena og Jaydess ved at det har en sølvring som er synlig ved ultralyd og at uttakstrådene er blå. Kyleena kan brukes for indikasjonen antikonsepsjon i opptil 5 år.

Det T-formede skjelettet hos alle 3 intrauterine innleggene inneholder bariumsulfat som gjør det synlig ved røntgenundersøkelse.

Tabell 3: Oversikt over forskjellene mellom de 3 intrauterine innleggene fra Bayer med levonorgestrel

	Mirena	Jaydess	Kyleena
Totalt innhold av levonorgestrel [mg]	52	13,5	19,5
Maksimal behandlingstid for et innlegg [år]	8*	3	5
Dimensjoner på det T-formede skjelettet [mm]	32 x 32	28 x 30	28 x 30
Diameter på innføringshylse [mm]	4,40	3,80	3,80
Sølvring for bedre synlighet ved ultralyd	nei	ja	ja
Farge på uttakstråder	brun	brun	blå

* For indikasjonen antikonsepsjon

For å skille Mirena, Jaydess og Kyleena fra intrauterine innlegg med levonorgestrel godkjent for andre innehavere av markedsføringstillatelse, se informasjon om disse legemidlene på firmaenes websider og/eller på Felleskatalogen.no

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. Tilgjengelig på <https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/> (sjekket 15. juli 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.