



Informationsmateriale til sundhedspersonale vedrørende risikoen ved ektopisk graviditet og hvordan man skelner mellem de forskellige Bayer Levonorgestrel (LNG) intrauterint indlæg (IUS).

Formålet med denne vejledning er at give yderligere information vedrørende ektopisk graviditet i forbindelse med brugen af Bayer LNG IUS. Vejledningen forklarer også forskellene mellem de tre forskellige LNG IUS intrauterine indlæg for at minimere risikoen for forveksling.

Indholdsfortegnelse:

1. Ektopisk graviditet
 - a. Frekvens
 - b. Tegn på ektopisk graviditet
 - c. Risikofaktorer
 - d. Ektopisk graviditets påvirkning af den fremtidige fertilitet
 - e. Ektopisk graviditet og rådgivning om svangerskabsforebyggelse
2. Forskellen på Mirena®, Kyleena® og Jaydess®▼*
 - a. Godkendte indikationer og behandlingsvarighed
 - b. Lægemiddelform og frigivelseshastighed
 - c. Udseende
 - d. Røntgen- og ultralydsbilleder

Pakkens indlægsseddel skal gives til kvinden, så hun kan læse den, inden et Bayer LNG IUS oplægges.

1. Ektopisk graviditet hos kvinder der bruger LNG IUS

a. Frekvens

Den absolutte frekvens for ektopiske graviditeter set hos kvinder, som bruger LNG IUS, er lav, da LNG IUS har en høj svangerskabsforebyggende virkning. Hvis en kvinde bliver gravid trods brugen af LNG IUS, er risikoen for ektopisk graviditet op mod 50 %.

Mirena:

I kliniske studier med Mirena med indikationen svangerskabsforebyggelse var det 1-årige Pearl Index 0,21 [95 % KI (0,08; 0,45)], og den kumulative frekvens for svigt var ca. 0,7 % efter 5 år [95 % KI (0,37; 1,33)]. I løbet af det 6. til 8. år med anvendelse af Mirena var Pearl Index 0,28 [95 % KI (0,03; 1,00)]. Den samlede forekomst af ektopisk graviditet med Mirena var ca. 0,1 % pr. år.

Jaydess:

* Jaydess®: ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

I kliniske studier med Jaydess var det 1-årige Pearl Index 0,41 [95 % KI (0,13-0,96)] og det 3-årige Pearl Index var 0,33 [95 % KI (0,16-0,60)]. Frekvensen for svigt var ca. 0,4 % efter 1 år, og den kumulative frekvens for svigt var ca. 0,9 % efter 3 år. Den samlede forekomst af ektopisk graviditet i kliniske studier var ca. 0,11 pr. 100 kvindeår.

Kyleena:

I kliniske studier med Kyleena var det 1-årige Pearl Index 0,16 [95 % KI (0,02-0,58)] og det 5-årige Pearl Index var 0,29 [95 % KI (0,16-0,50)]. Frekvensen for svigt var ca. 0,2 % efter 1 år, og den kumulative frekvens for svigt var ca. 1,4 % efter 5 år. Den samlede forekomst af ektopisk graviditet var ca. 0,20 pr. 100 kvindeår.

Baggrundsincidensen for ektopisk graviditet:

Undersøgelserne af baggrundsincidensen for ektopisk graviditet, baseret på data fra to store administrerede behandlingsdatabaser i USA, har estimeret frekvensen for ektopisk graviditet i intervallet 1,7-2,5 %ⁱ af alle graviditeter eller 0,11 - 0,23 pr. 100 kvindeår hos kvinder i alderen 20–39 år i den generelle befolkning (både brugere og ikke-brugere af svangerskabsforebyggelse).^{ii, iii}

b. Tegn på ektopisk graviditet

Det er vigtigt, at alle tegn på ektopisk graviditet bliver opdaget så tidligt som muligt, så tilstanden hurtigt kan blive behandlet. Det er derfor vigtigt at rådgive kvinden om tegn på ektopisk graviditet, som omfatter:^{v, vi}

- Svære eller vedvarende smerter i den ene side af den nederste del af maven. Smerterne kan opstå pludseligt og akut, eller kan gradvist blive værre i løbet af flere dage
- Vaginal blødning. Blødningen kan være anderledes end en menstruationsblødning (blodet kan f.eks. være mørkere)
- Vedvarende blødning, der opstår efter en periode med amenorré. Især hvis blødningen er forbundet med smerter
- "Normale" symptomer på graviditet, men med blødning og svimmelhed
- Smerter ved spidsen af skulderbladet (på grund af blod, der lækkes til abdomen og irriterer diaphragma)
- Svære smerter eller kollaps som følge af kraftig indre blødning i forbindelse med ruptur
- Generelle symptomer: Diarré, svimmelhed eller smerter ved afføring. Disse symptomer vil typisk kun give anledning til bekymring, hvis de opstår sammen med nogen af de mere specifikke symptomer ovenfor
- En positiv graviditetstest

Hvis en kvinde har en positiv graviditetstest, mens hun bruger en LNG-IUS, skal risiko for ektopisk graviditet overvejes, og der skal udføres yderligere undersøgelser for enten at udelukke eller diagnosticere ektopisk graviditet.ⁱ

En tidlig diagnose af ektopisk graviditet kan være svær, og det kan være nødvendigt at udføre/gentage en række undersøgelser. En ektopisk graviditet kan bekræftes ved transvaginal ultralydsscanning og ved en HCG-blodprøve.^{vii}

c. Risikofaktorer

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

- Tidligere ektopisk graviditet
- Alder (risikoen øges med alderen)
- Rygning (risikoen øges, jo mere der ryges)
- Tidligere spontan abort eller provokeret abort (selvom et andet studie ikke viste nogen forbindelse, se fodnoten † til Tabel 1)
- Tidligere seksuelt overført sygdom
- Tidligere operation i æggelederne
- Infertilitet i anamnesen
- Mange seksualpartnere
- Endometriose

Der er udført et case-kontrol-studie til bedømmelse af risikofaktorer i forbindelse med ektopisk graviditet, baseret på data fra det ektopiske graviditetsregister i Auvergne (Frankrig) og tilknyttede case-kontrollerede studier. ^{viii} I alt blev 803 tilfælde af ektopisk graviditet og 1.683 fødsler inkluderet i analysen. Dette gav tilstrækkeligt materiale til at udføre en omfattende undersøgelse af alle risikofaktorerne for ektopisk graviditet. De vigtigste statistisk signifikante risikofaktorer for ektopisk graviditet via logistisk regressionsanalyse er vist i Tabel 1.

Tabel 1: Statistisk signifikante risikofaktorer for ektopisk graviditet via en endelig logistisk regressionsanalyse (random effects-model), register i Auvergne, Frankrig, 1993–2000 ^{viii}

Variabler	Justeret OR	95 % KI	p-værdi
Kvindens 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	
Rygning			
Aldrig	1		<0,001
Tidligere ryger	1,5	1,1 ; 2,2	
1-9 cigaretter/dag	1,7	1,2 ; 2,4	

10-19 cigaretter/dag	3,1	2,2 ; 4,3	
≥20 cigaretter/dag	3,9	2,6 ; 5,9	
Tidligere spontane aborter†			
Ingen	1		0,02
1-2	1,2	0,9 ; 1,6	
≥3	3,0	1,3 ; 6,9	
Tidligere provokerede aborter			
Ingen	1		0,05
Kun kirurgiske	1,1	0,8 ; 1,6	
Medicinske (medicinske eller kirurgiske)	2,8	1,1 ; 7,2	
Tidligere seksuelt overført sygdom			
Ingen	1		<0,001
Ja, uden salpingitis	1,0	0,8 ; 1,3	
Ja, med mulig underlivsbetændelse‡	2,1	0,8 ; 5,4	
Ja, med bekræftet underlivsbetændelse	3,4	2,4 ; 5,0	
Tidligere operation i æggeledeerne			
Nej	1		<0,001
Ja	4,0	2,6 ; 6,1	
Tidligere anvendelse af p-piller			
Nej	1		0,03
Ja	0,7	0,5 ; 1,0	
Infertilitet i anamnesen			
Nej	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	

Bemærk: Kun de risikofaktorer, hvor der er en betydelig tendens (p -værdi) til ektopisk graviditet via logistisk regression er vist. Bemærk: Tidligere ektopisk graviditet og mange seksualpartnere blev IKKE inkluderet i den endelige logistiske regressionsanalyse. Dog i univariatanalyse: For kvinder med 1 tidligere ektopisk graviditet var OR = 12,5, for kvinder med ≥2 tidligere ektopiske graviditeter var OR =

76,6, (for $p < 0,001$ for trend), for et livslangt antal seksualpartnere > 5 , OR = 1,6, for et livslangt antal seksualpartnere 2 – 5, OR = 1,0 ($p = 0,003$ for trend)

† Ingen signifikant forbindelse med ektopisk graviditet blev vist for tidligere spontan abort i et andet case-kontrol-studie. ^{ix}

‡ Mulig underlivsbetændelse med feber, mavesmerter og vaginalt udflåd

§ Underlivsbetændelse bekræftet ved laparaskopi og/eller positive serologiske tests for Chlamydia Trachomatis

KI – konfidensinterval

OR – odds-ratio

d. Ektopisk graviditets påvirkning af den fremtidige fertilitet

En ektopisk graviditet kan føre til beskadigelse eller tab af et reproduktionsorgan (f.eks. en æggeleder), hvilket kan have en skadelig indvirkning på kvindens fremtidige fertilitet.

e. Ektopisk graviditet og rådgivning om svangerskabsforebyggelse

Kvinden bør rådgives om fordele og risici ved alle de tilgængelige svangerskabsforebyggende metoder, herunder LNG IUS, så hun kan foretage et informeret valg. Dette omfatter en rådgivning om hendes individuelle risiko for ektopisk graviditet, mens hun bruger LNG IUS. Kvinder, der vælger LNG IUS, bør undervises i, hvordan de genkender tegn på graviditet og især på ektopisk graviditet, samt hvor vigtigt det er straks at søge lægehjælp, hvis de oplever nogle af disse tegn. Kvinderne bør også rådes til straks at kontakte lægen, hvis de mod forventning bliver gravide, mens de bruger LNG IUS, for at udelukke eller diagnosticere en ektopisk graviditet.

Lægen bør evaluere risikoen for en ektopisk graviditet hos den enkelte kvinde, der overvejer at bruge LNG IUS til svangerskabsforebyggelse.

2. Forskellen på Mirena[®], Kyleena[®] og Jaydess[®] ▼

a. Godkendte indikationer og behandlingsvarighed

- Mirena er godkendt med indikationen svangerskabsforebyggelse i op til 8 år.
- Mirena er også godkendt med indikationen idiopatisk menorrhagi i op til 5 år. Mirena bør fjernes eller udskiftes, hvis symptomerne på idiopatisk menorrhagi vender tilbage. Hvis symptomerne ikke er vendt tilbage efter 5 års anvendelse, kan fortsat anvendelse af Mirena overvejes. Det skal fjernes eller udskiftes senest efter 8 år. Mirena er også godkendt til beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling i op til 5 år.
- Jaydess er godkendt med indikationen svangerskabsforebyggelse i op til 3 år.
- Kyleena er godkendt med indikationen svangerskabsforebyggelse i op til 5 år.

b. Lægemiddelform og frigivelseshastighed

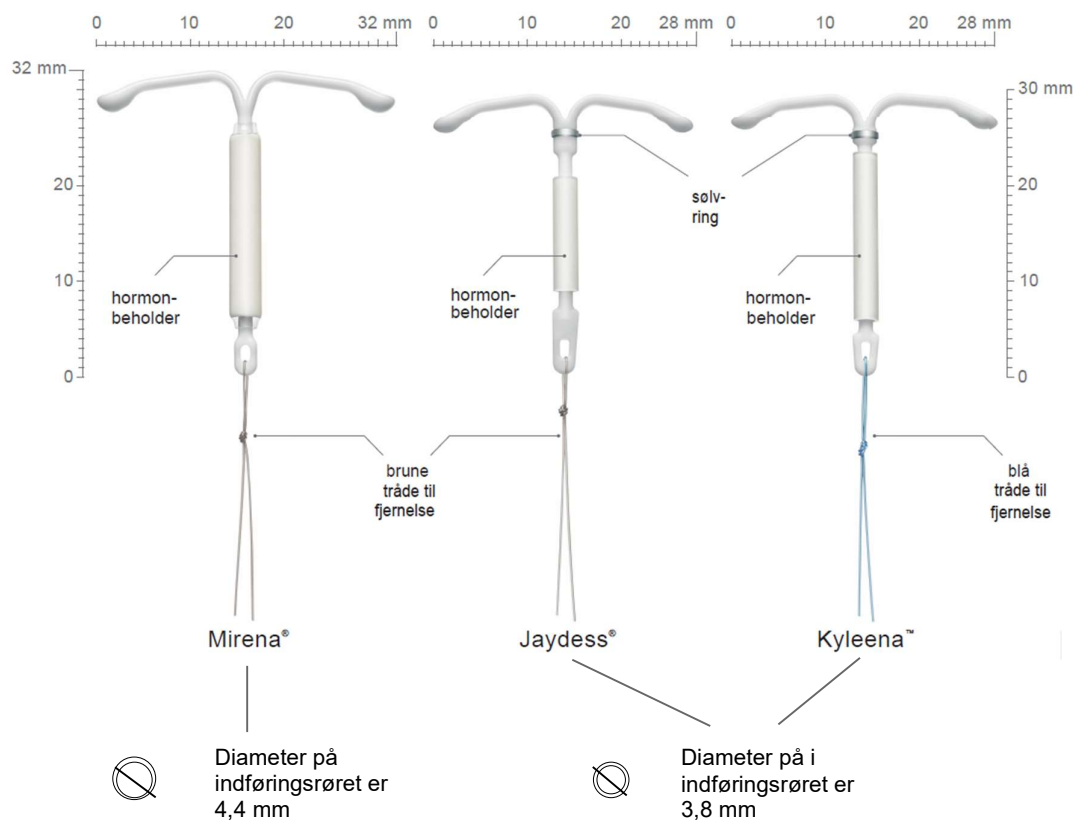
- Alle 3 LNG-indlæg er T-formede og oplægges i livmoderkaviteten, hvor de løbende frigiver levonorgestrel. Oplægningsteknikken er den samme for alle 3 LNG-indlæg
- Den estimerede gennemsnitlige hastighed for LNG-frigivelse *in vivo* for alle tre produkter er anført i Tabel 2 nedenfor:

Table 2: Estimeret hastighed for LNG-frigivelse *in vivo* ($\mu\text{g}/\text{dag}$) for de 3 indlæg

Tid	Mirena	Jaydess	Kyleena
24 dage efter oplægning	21	14	17,5
Ved 2 måneder	21	10	15,3
Ved 1 år	19	6	9,8
Ved slutningen af den indikerede brugsperiode*	7	5	7,4

* For Jaydess 3 år, for Kyleena 5 år og Mirena 8 år (med indikationen svangerskabsforebyggelse)

c. Udseende



Figur 1: Udseende af Mirena, Jaydess, og Kyleena.

- Jaydess og Kyleena er meget ens af udseende. Den øvre ende af den vertikale krop på det T-formede indlæg har en sølvring for identificering under ultralydsundersøgelse, og det T-formede indlægs dimensioner samt indføringsrørets diameter er mindre end Mirenas (se dimensionerne i figur 1 og tabel 3).

De tydeligste forskelle mellem de 2 produkter er:

- Hormonbeholderen omkring kroppen af det T-formede indlæg er længere hos Kyleena end hos Jaydess
 - Jaydess: *Brune* tråde til fjernelse af indlægget er forbundet med øjet i enden af det T-formede indlæg
 - Kyleena: *Blå* tråde til fjernelse af indlægget er forbundet med øjet i enden af det T-formede indlæg.
- Mirena har ingen sølvring, og det T-formede indlægs dimensioner samt indføringsrørets diameter er større end hos Jaydess og Kyleena. *Brune* tråde til fjernelse af indlægget er forbundet med øjet i enden af det T-formede indlæg.

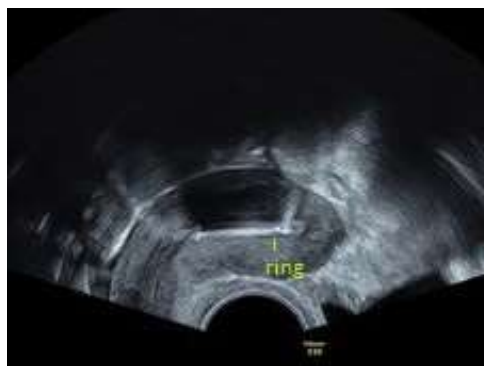
d. Røntgen- og ultralydsbilleder

- Kroppen på det T-formede indlæg hos alle 3 intrauterine LNG-indlæg indeholder bariumsulfat, der gør dem synlige ved røntgenundersøgelser
- Man kan skelne Jaydess og Kyleena fra Mirena på sølvringen, der er synlig ved ultralydsundersøgelser
- Det er ikke muligt ved en ultralydsundersøgelse at skelne mellem Jaydess og Kyleena *in situ*. Der kan skelnes mellem dem på baggrund af farven på de synlige tråde til fjernelse af indlægget ud for livmodermunden (se ovenfor).



Figur 2: Kyleena – koronarplan (3D-billede)

Kilde: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Figur 3: Kyleena – sagittalplan (2D-billede)

Kilde: Dr. S. Massimo Lombardo, München

- Mirena har ikke nogen sølvring



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



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

Resumé

Mirena kan skelnes fra Jaydess og Kyleena på kombinationen af den manglende sølvring og den brune farve på trådene til fjernelse af indlægget. Mirena kan anvendes i op til 8 år ved indikationen svangerskabsforebyggelse. Mirena kan også anvendes med indikationen idiopatisk menorrhagi i op til 5 år, men hvis symptomerne ikke er vendt tilbage efter 5 års anvendelse, kan fortsat anvendelse af Mirena i op til 8 år overvejes. Mirena kan anvendes i op til 5 år med indikationen beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling.

Jaydess kan skelnes fra Mirena og Kyleena på en kombination af sølvringens synlighed på ultralydsbilleder og den brune farve på trådene til fjernelse af indlægget. Jaydess kan anvendes i op til 3 år ved indikationen svangerskabsforebyggelse.

Kyleena kan skelnes fra Mirena og Jaydess på kombinationen af synligheden af sølvringen på ultralydsbilleder og den blå farve på trådene til fjernelse af indlægget. Kyleena kan anvendes i op til 5 år ved indikationen svangerskabsforebyggelse.

Kroppen på det T-formede indlæg hos alle 3 LNG-produkter indeholder bariumsulfat, hvilket gør dem synlige ved røntgenundersøgelser.

Tabel 3: Oversigt over forskellene mellem de 3 Bayer LNG IUS

	Mirena	Jaydess	Kyleena
Indhold af levonorgestrel i alt (mg)	52	13.5	19.5
Maksimal brugsvarighed (år)	8*	3	5
Dimensioner på det T-formede indlæg (mm)	32 x 32	28 x 30	28 x 30
Indføringsrørets diameter	4.40	3.80	3.80
Sølvring for øget synlighed ved ultralydsundersøgelse	nej	ja	ja
Farve på tråde til fjernelse af indlægget	brun	brun	blå

* Med indikationen svangerskabsforebyggelse.

For differentiering af Mirena, Jaydess og Kyleena fra LNG-IUS'er fra andre markedsføringstilladelsesindehavere henvises til de oplysninger, der er givet for disse produkter på virksomhedens hjemmeside og/ eller på www.produktresume.dk.

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

^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.