

**TEABEMATERJAL
TERVISHOIUTÖÖTAJALE**

Emakavälise
raseduse risk

Mirena, Fleree ja
Kyleena eristamine

Teabematerjal kirjeldab emakavälise raseduse riski Bayeri levonorgestreeli sisaldavate emakasiseste ravivahendite (LNG-ESS) kasutamisel. Võimalike ravivigade riski vähendamiseks on toodud ülevaade ka Bayeri kolme levonorgestreeli sisaldava emakasisese ravivahendi erinevustest.

Sisukord

Emakaväline rasedus LNG-ESS'i kasutamisel	4
Esinemissagedus	4
Sümptomid ja kaebused	5
Riskifaktorid	5
Emakavälise raseduse mõju naise edasisele fertiilsusele	7
Nõustamine emakavälise raseduse ja rasestumisvastaste meetodite osas	7
Mirena, Fleree ja Kyleena eristamine	8
Näidustused ja kasutamise kestused	8
Ravimvorm ja toimeaine vabanemiskiirused	8
Vahendite välimus	9
Kujutised röntgen- ja ultraheliuuringul	10
Kokkuvõte	11

Enne LNG-ESS'i paigaldamist tuleb patsiendile anda lugemiseks pakendis sisalduv infoleht.

Emakaväline rasedus LNG-ESS'i kasutamisel

Esinemissagedus

Kuna levonorgestreeli sisaldavad emakasisesed ravivahendid on kõrge rasestumisvastase efektiivsusega, siis on emakavälise raseduse absoluutmäär vahendi kasutajatel väike. Juhul, kui naine siiski LNG-ESS'i kasutades rasestub, on emakavälise raseduse tõenäosus ligikaudu 50%.

Mirena

Mirena kliinilistes uuringutes (kontratseptsiooni näidustusel) oli Pearli indeks 1. aastal ligikaudu 0,2 [95% CI (0,08; 0,45)] ja 5 aasta kumulatiivne kontratseptseptsiooni ebaõnnestumise määr ligikaudu 0,7% [95% CI (0,37; 1,33)]. Mirena kasutamise 6...8. aastal oli Pearli indeks 0,28 [95% CI (0,03; 1,00)]. Emakavälise raseduse absoluutne esinemissagedus oli Mirena kasutamisel ligikaudu 0,1% aastas.

Fleree

Fleree kliinilistes uuringutes oli esimese aasta Pearli indeks 0,41 [95% CI (0,13...0,96)] ja 3 aasta Pearli indeks 0,33 [95% CI (0,16...0,60)]. Kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr oli 1. aasta kohta ligikaudu 0,4%, kumulatiivne kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr 3 aasta kohta oli ligikaudu 0,9%. Kliinilistes uuringutes oli emakavälise raseduse üldine esinemissagedus ligikaudu 0,11 juhtu 100 naiseaasta kohta.

Kyleena

Kyleena kliinilistes uuringutes oli esimese aasta Pearli indeks 0,16 [95% CI (0,02...0,58)] ja 5 aasta Pearli indeks 0,29 [95% CI (0,16...0,50)]. Kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr oli esimese aasta kohta ligikaudu 0,2%, kumulatiivne kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr 5 aasta kohta oli ligikaudu 1,4%. Emakavälise raseduse üldine esinemissagedus oli ligikaudu 0,20 juhtu 100 naiseaasta kohta.

Emakavälise raseduse üldine esinemissagedus

USA kahe suuremahulise andmebaasi andmete kohaselt oli emakavälise raseduse esinemissagedus üldpopulatsioonis 20...39-aastaste naiste seas (kontratseptiivide kasutajad ja mittekasutajad) 1,7%...2,5%¹ kõigist rasedustest (0,11...0,23 juhtu 100 naiseaasta kohta).^{2,3}



Emakavälise raseduse sümptomid ja kaebused

Emakavälise raseduse sümptomite võimalikult varajane avastamine on oluline ravi kohese alustamise seisukohast. Seetõttu on oluline selgitada naistele emakavälisele rasedusele viitavaid sümptomeid ja kaebuseid, mille hulka kuuluvad^{4,5}:

- tugev või pidev valu alakõhu ühel poolel. Valu võib tekkida järsku ja teravalt või tugevneda järk-järgult mitme päeva jooksul;
- vaginaalne verejooks. See võib olla erinev menstruaalverejooksust (nt veri võib olla tumedam);
- pidev verejooks, mis tekib pärast amenorröa perioodi, eriti juhul, kui sellega kaasneb valu;
- raseduse tavapärased sümptomid, kuid millega kaasneb verejooks ja pearinglus;
- õlavalu (tuleneb vere immitsemisest kõhtu ja selle tagajärjel tekkinud diafragma ärritusest);
- tugev valu või minestus, mis on põhjustatud rebendi tagajärjel tekkinud suurest sisemisest verejooksust;
- üldised sümptomid: kõhulahtisus, minestustunne või valu roojamisel. Neid peab arvesse võtma vaid juhul, kui esinevad lisaks teistele ülalnimetatud spetsiifilisematele sümptomitele;
- positiivne rasedustest.

Kui LNG-ESS'i kasutamisel osutub naise rasedustest positiivseks, tuleb arvestada emakavälise raseduse võimalusega ning teostada lisauuringud emakavälise raseduse välistamiseks või diagnoosimiseks.¹

Emakavälise raseduse varajane diagnoosimine võib olla keeruline, vajalikuks võivad osutuda mitmed uuringud. Emakavälise rasedust saab kindlaks teha transvaginaalse ultraheliuuringu ja vere β hCG-sisalduse määramisega.⁶

Emakavälise raseduse riskifaktorid

Emakavälise raseduse riskifaktorite hulka kuuluvad^{6,7}:

- varasem emakavälise raseduse esinemine;
- vanus (vanuse tõusuga risk suureneb);
- suitsetamine (risk suureneb tarbimise kasvuga);
- varasem iseeneslik või indutseeritud abort (ehkki teine uuring ei näidanud sellist seost, vt tabel 1, joonealune märkus*);
- varasem sugulisel teel leviva haiguse põdemine;
- varasem munajuhade operatsioon;
- anamneesis esinev viljatus;
- mitmed seksuaalpartnerid;
- endometriosis.

Auvergne (Prantsusmaa) emakavälise raseduste registri ja sellega seotud juhtkontrolluuringute andmete alusel viidi emakavälise raseduse riskifaktorite hindamiseks läbi juhtkontrolluuring.⁸ Analüüs hõlmas 803 emakavälise raseduse juhtumit ja 1683 sünnitust, mis oli piisav kõigi riskifaktorite põhjalikuks uurimiseks. Peamised statistiliselt olulised riskifaktorid vastavalt logistilise regressiooni analüüsile on toodud tabelis 1.



TAGASI
SISUKORDA

Tabel 1. Emakavälise raseduse statistiliselt olulised riskifaktorid vastavalt logistilise regressiooni analüüsile (juhusliku efektiga mudel), Auvergne register, Prantsusmaa, 1993–2000⁸

Muutujad	Kohandatud riskisuhe	95% CI	p-väärtus
Naise vanus (aastates)			
< 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	
Suitsetamine			
Mitte kunagi	1		< 0,001
Endine suitsetaja	1,5	1,1; 2,2	
1...9 sigaretti päevas	1,7	1,2; 2,4	
10...19 sigaretti päevas	3,1	2,2; 4,3	
≥ 20 sigaretti päevas	3,9	2,6; 5,9	
Varasemad iseeneslikud abordid*			
Mitte ühtegi	1		0,02
1...2	1,2	0,9; 1,6	
≥ 3	3,0	1,3; 6,9	
Varasemad indutseeritud abordid			
Mitte ühtegi	1		0,05
Ainult kirurgilised	1,1	0,8; 1,6	
Meditsiiniline (medikamentoosne või kirurgiline)	2,8	1,1; 7,2	
Varasem sugulisel teel leviva haiguse põdemine			
Mitte ühtegi	1		< 0,001
Jah, ilma munajuhapõletikuta	1,0	0,8; 1,3	
Jah, tõenäolise PID-iga**	2,1	0,8; 5,4	
Jah, kinnitatud PID-iga***	3,4	2,4; 5,0	
Varasem munajuhade operatsioon			
Ei	1		< 0,001
Jah	4,0	2,6; 6,1	



Muutujad	Kohandatud riskisuhe	95% CI	p-väärtus
Eelnev suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine			
Ei	1		0,03
Jah	0,7	0,5; 1,0	
Anamneesis viljatus			
Ei	1		< 0,001
< 1 aasta	2,1	1,2; 3,6	
1...2 aastat	2,6	1,6; 4,2	
> 2 aastat	2,7	1,8; 4,2	

Märkus: näidatud on ainult olulise trendiga seotud (p-väärtus) emakavälise raseduse riskifaktorid vastavalt logistilisele regressioonile. Eelnevat emakavälisest rasedusest ja mitmeid seksuaalpartnereid ei kaasatud lõplikusse logistilise regressiooni analüüsi.

Ühemõõtmelise analüüsi tulemused:

- ühe eelneva emakavälise rasedusega naiste OR=12,5;
- ≥ 2 eelneva emakavälise rasedusega naiste OR=76,6 (p < 0,001 trendi kohta);
- elu jooksul üle viie seksuaalpartneriga naiste OR=1,6;
- elu jooksul 2...5 seksuaalpartneriga naiste OR=1,0 (p = 0,003 trendi kohta).

* Teises juhtkontrolluuringus ei ilmnenud märkimisväärset seost varasema iseenesliku aborti ja emakavälise raseduse tekkimise vahel.⁸

** Tõenäoline väikevaagna elundite põletik, millega kaasnevad palavik, kõhuvalu ja tupevoolus.

*** Väikevaagna elundite põletik, mis on diagnoositud laparoskoopia ja/või *Chlamydia Trachomatis*'e positiivsete seroloogiliste analüüside põhjal.

CI (*Confidence Interval*) - usaldusintervall;

OR (*Odds Ratio*) – riskisuhe;

PID (*Pelvic Inflammatory Disease*) - väikevaagna elundite põletik.

Emakavälise raseduse mõju naise edasisele fertiilsusele

Emakavälise raseduse tõttu võivad kahjustuda suguelundid (nt munajuha), vajalikuks võib osutuda raseduskolde kirurgiline eemaldamine. See võib omakorda kahjustada naise edasist fertiilsust.

Nõustamine emakavälise raseduse ja rasestumisvastaste meetodite osas

Naisi tuleb nõustada kõigi olemasolevate rasestumisvastaste vahendite, sh LNG-ESS'i kasutegurite ja riskide suhtes, võimaldamaks neil teadliku valiku langetamist. See hõlmab ka nõustamist LNG-ESS'i kasutamisega kaasneva emakavälise raseduse individuaalse riski suhtes. Naisi, kes otsustavad kasutada LNG-ESS'i, tuleb nõustada, et nad tunneksid ära raseduse, eriti emakavälise raseduse sümptomid ja pöörduksid nende ilmnemisel koheselt arsti poole. Naisi peab informeerima, et kui nad LNG-ESS'i kasutamise ajal siiski rasestuvad (mis on ebatõenäoline), peavad nad emakavälise raseduse diagnoosimiseks või välistamiseks võtma viivitamatult ühendust oma arstiga.

Arst peab igal naisel, kes soovib kasutada rasestumisvastase vahendina LNG-ESS'i, hindama individuaalset tema emakavälise raseduse tekkeriski.



Mirena, Fleree ja Kyleena eristamine

Näidustused ja kasutamise kestused

- **Mirena** on näidustatud:
 - raseduse vältimiseks kuni 8 aasta vältel;
 - idiopaatilise menorraagia korral kuni 5 aasta vältel. Mirena tuleb eemaldada või asendada idiopaatilise menorraagia sümptomite taastekkimisel. Kui pärast 5-aastast kasutamisaega ei ole sümptome tekkinud, võib kaaluda Mirena kasutamise jätkamist. Eemaldage või asendage Mirena hiljemalt 8 aasta möödudes.
 - östrogeenasendusravist tingitud endomeetriumi hüperplaasia vältimiseks kuni 5 aasta vältel.
- **Fleree** on näidustatud raseduse vältimiseks kuni 3 aasta vältel.
- **Kyleena** on näidustatud raseduse vältimiseks kuni 5 aasta vältel.

Ravimvorm ja toimeaine vabanemiskiirused

Kõik kolm LNG-ESS'i on T-kujulised intrauteriinsed ravivahendid, mis paigaldatakse emakaõõnde, kus nad vabastavad pidevalt levonorgestreeli.

Paigaldamise tehnika on kõigil vahenditel sama.

Tabelis 2 on toodud kolme LNG-ESS'i hinnangulised levonorgestreeli vabanemiskiirused *in vivo*.

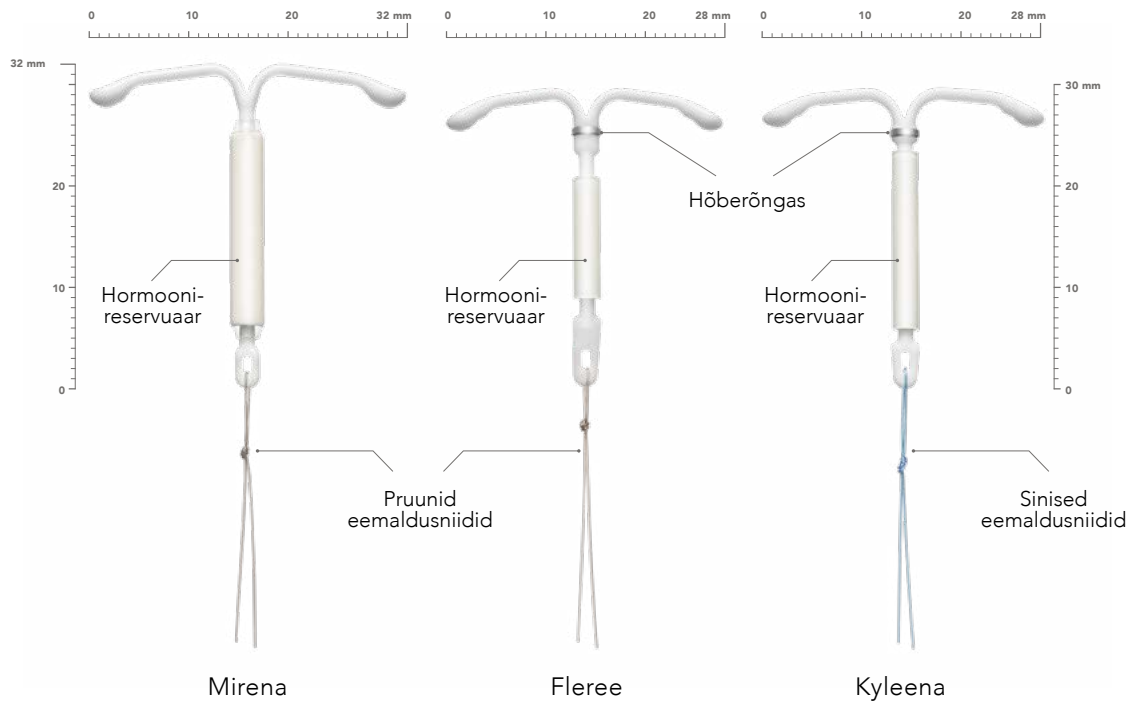
Tabel 2. LNG-ESS'i hinnangulised levonorgestreeli vabanemiskiirused (mikrogrammi/ööpäevas) *in vivo*

Aeg	Mirena	Fleree	Kyleena
24 päeva pärast paigaldamist	21	14	17,5
2 kuud pärast paigaldamist	21	10	15,3
1 aasta pärast paigaldamist	19	6	9,8
kasutusperioodi lõpus*	7	5	7,4

*Fleree kasutusperiood: 3 aastat, Kyleena kasutusperiood: 5 aastat, Mirena kasutusperiood: 8 aastat (kontratseptsiooni näidustusel)

Vahendite välimus

Joonis 1. Mirena, Fleree ja Kyleena välimuse võrdlus



- **Mirenal** ei ole hõberõngast, selle T-raami mõõtmed ja paigaldustoru diameeter on Flereest ja Kyleenast veidi suuremad. Mirena eemaldusniidid on pruunid.
- **Fleree** ja **Kyleena** on visuaalselt väga sarnased. Nende T-raami vertikaalse osa külge on kinnitatud hõberõngas, mis on nähtav ultraheliuuringul. Fleree ja Kyleena mõõtmed ning nende paigaldustoru diameeter on väiksemad kui Mirenal (vt joonis 1 ja tabel 3).

Fleree ja Kyleena erinevused

- T-raami külge kinnituv hormoonireservuaar on Kyleenal pikem kui Flereel
- Fleree eemaldusniidid on pruunid
- Kyleena eemaldusniidid on sinised

Kujutised röntgen- ja ultraheliuuringul

- Kõigi kolme LNG-ESS'i T-raam sisaldab baariumsulfaati, mis muudab nad röntgenuuringul nähtavaks.
- Flereed ja Kyleenat saab Mirenast eristada ultraheliuuringul nähtava hõberõnga järgi.
- Paigaldatud Flereed ja Kyleenat ei saa ultraheliuuringul eristada. Neid vahendeid saab eristada vaid emakakaela ava juures nähtavate eemaldusniitide värvi järgi (vt vahendite kirjeldust eespool).

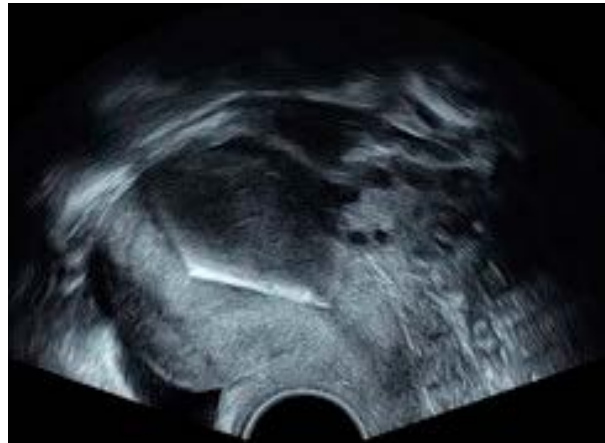
Mirena kujutised ultraheliuuringul

Mirenal ei ole hõberõngast



Joonis 2. Mirena koronaalne 3D-kujutis

Autor: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Joonis 3. Mirena sagitaalne 2D-kujutis

Autor: Dr. S. Massimo Lombardo, München

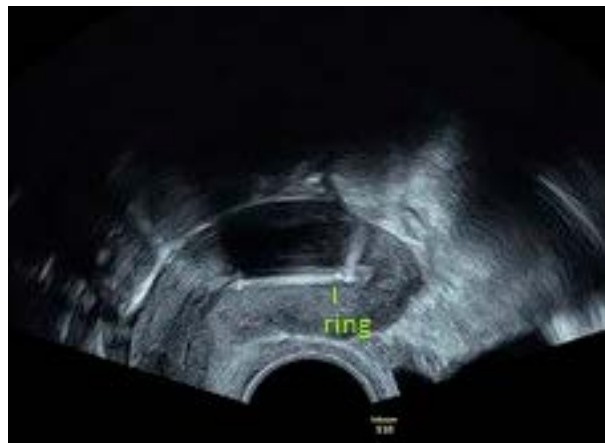
Kyleena kujutised ultraheliuuringul

(Kyleena ja Fleree ultraheliuuringu kujutistes ei ole erinevusi)



Joonis 4. Kyleena koronaalne 3D-kujutis

Autor: dr S. Massimo Lombardo, München



Joonis 5. Kyleena sagitaalne 2D-kujutis

Autor: dr S. Massimo Lombardo, München



TAGASI
SISUKORDA

Kokkuvõte

- **Mirenat** saab Flereest ja Kyleenast eristada **hõberõnga puudumise** ja **pruunide eemaldusniitide** järgi. Mirena on näidustatud rasestumise vältimiseks kuni 8 aasta vältel. Idiopaatilise menorraagia näidustusel võib Mirenat kasutada 5 aastat, kuid kui 5 aasta möödudes ei ole sümptome tekkinud, võib kaaluda Mirenaga jätkamist kuni 8 kasutusaasta lõpuni. Mirena on näidustatud östrogeenasendusravist tingitud endomeetriumi hüperplaasia vältimiseks kuni 5 aasta vältel.
- **Flereed** saab Mirenast ja Kyleenast eristada ultraheliuuringul nähtava **hõberõnga** ja **pruunide eemaldusniitide** järgi. Fleree on näidustatud raseduse vältimiseks kuni 3 aasta vältel.
- **Kyleenat** saab Mirenast ja Flereest eristada ultraheliuuringul nähtava **hõberõnga** ja **siniste eemaldusniitide** järgi. Kyleena on näidustatud raseduse vältimiseks kuni 5 aasta vältel.

Kõigi kolme LNG-ESS'i T-raam sisaldab baariumsulfaati, mis muudab nad röntgenuuringul nähtavaks.

Tabel 3. Ülevaade Mirena, Fleree ja Kyleena erinevustest

	Mirena	Fleree	Kyleena
Levonorgestreeli kogusisaldus (mg)	52	13,5	19,5
Maksimaalne kasutusaeg (aastates)	8*	3	5
T-raami mõõtmed (mm)	32 x 32	28 x 30	28 x 30
Paigaldustoru diameeter (mm)	4,40	3,80	3,80
Hõberõngas	ei	jah	jah
Eemaldusniitide värv	pruun	pruun	sinine

* kontratseptsiooni näidustusel

Eristamaks Mirenat, Flereed ja Kyleenat teiste tootjate levonorgestreeli (ATC-kood G02BA03) sisaldavatest intrauteriinsetest ravivahenditest lugege vastava ravimi kohta kehtivaid juhendeid (www.ravimiregister.ee).

Viited

1. 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
2. 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.
3. 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
4. Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. *JAMA* 2012; 308:829.
5. NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Veebileht: <https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/> (15. juuli 2019)
6. 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
7. 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.
8. 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



Esindaja Eestis:
Bayer OÜ
Lõõtsa 12
11415 Tallinn
tel: 655 8565
e-post: mi.baltic@bayer.com

Kinnitatud Ravimiametis: 21.04.2023

Vers nr: IUSeb003Oct2022

MA-PFM-IUS-EE-0001-1