

## **Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille kohdunulkoisen raskauden riskistä ja Bayerin hormonikierukoiden eroista**

Tämän esitteen tarkoituksena on antaa lisätietoa kohdunulkoisesta raskaudesta Bayerin hormonikierukoiden käytön yhteydessä. Lisäksi kerrotaan, miten kolme erilaista hormonikierukkaa eroavat toisistaan, jotta voidaan minimoida käyttövirheen riski.

Aiheet:

1. Kohdunulkoinen raskaus
  - a. Yleisyys
  - b. Oireet ja merkit
  - c. Riskitekijät
  - d. Kohdunulkoisen raskauden vaikutus hedelmällisyyteen
  - e. Ehkäisyneuvonta ja kohdunulkoinen raskaus
2. Mirena<sup>®</sup>-, Kyleena<sup>®</sup>- ja Jaydess<sup>®</sup>-valmisteiden erot▼
  - a. Hyväksytyt käyttöaiheet
  - b. Lääkemuoto ja lääkeaineen vapautumisnopeus
  - c. Ulkoiset tuntomerkit
  - d. Röntgen- ja ultraäänikuvat

**Ennen kuin Bayerin hormonikierukka asetetaan paikalleen, käyttäjälle on annettava luettavaksi pakkauksessa oleva pakkausseloste.**

### **1. Kohdunulkoinen raskaus hormonikierukkaa käyttävillä naisilla**

#### **a. Yleisyys**

Hormonikierukkaa käyttävillä naisilla kohdunulkoisten raskauksien absoluuttinen määrä on vähäinen, koska hormonikierukan ehkäisyteho on erinomainen. Jos nainen kuitenkin tulee raskaaksi hormonikierukan käytön aikana, kohdunulkoisen raskauden todennäköisyys on 50 %.

Mirena:

Mirena-valmisteen ehkäisytehoa tutkivissa kliinisissä tutkimuksissa Pearl-in indeksi oli noin 0,2 ensimmäisenä vuonna (95 %:n luottamusväli (0,08; 0,45)) ja kumulatiivisesti ehkäisy petti noin 0,7 %:lla viiden vuoden aikana (95 %:n luottamusväli (0,37; 1,33)). Mirena-valmisteen käyttövuosien 6–8 aikana Pearl-in indeksi oli 0,28 (95 %:n luottamusväli (0,03; 1,00)). Kohdunulkoisen raskauden absoluuttinen ilmaantuvuus oli Mirena-valmisteen käyttäjällä noin 0,1 % vuotta kohti.

Jaydess:

Jaydess-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa yhden vuoden Pearl-in indeksi oli 0,41 (95 %:n luottamusväli (0,13; 0,96)) ja kolmen vuoden Pearl-in indeksi 0,33 (95 %:n luottamusväli (0,16; 0,60)). Ehkäisy petti noin 0,4 %:lla ensimmäisenä vuonna ja kumulatiivisesti noin 0,9 %:lla kolmen vuoden aikana. Kliinisissä tutkimuksissa kohdunulkoisten raskauksien kokonaismäärä oli noin 0,11 sataa naisvuotta kohti.

Kyleena:

Kyleena-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa yhden vuoden Pearl-indeksi oli 0,16 (95 %:n luottamusväli (0,02; 0,58)) ja viiden vuoden Pearl-indeksi 0,29 (95 %:n luottamusväli (0,16; 0,50)). Ehkäisy petti noin 0,2 %:lla ensimmäisenä vuonna ja kumulatiivisesti noin 1,4 %:lla viiden vuoden aikana. Kliinisissä tutkimuksissa kohdunulkoisten raskauksien kokonaismäärä oli noin 0,20 sataa naisvuotta kohti.

Kohdunulkoisen raskauden esiintyvyys:

Kohdunulkoisen raskauden esiintyvyyttä koskevissa, kahteen laajaan yhdysvaltalaiseen tietokantaan perustuvissa tutkimuksissa on kohdunulkoisten raskauksien osuudeksi arvioitu 1,7–2,5 %<sup>i</sup> kaikista raskauksista tai 0,11–0,23 sataa naisvuotta kohti normaaliväestön 20–39-vuotiailla naisilla (mukaan lukien ehkäisyä käyttävät ja sitä käyttämättömät naiset).<sup>ii, iii</sup>

## **b. Kohdunulkoisen raskauden merkit ja oireet**

Kohdunulkoisen raskauden merkit ja oireet on tärkeää tunnistaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, jotta hoito voidaan aloittaa viipymättä. Siksi on tärkeää kertoa naisille kohdunulkoisen raskauden merkeistä ja oireista, joita ovat muun muassa<sup>v, vi</sup>

- alavatsan toisella puolella tuntuvat kivut, jotka voivat olla kovia tai jatkuvia; kipu saattaa alkaa yllättäen ja terävänä tai pahentua vähitellen muutaman päivän kuluessa
- emätinverenvuoto; vuoto saattaa olla erilaista kuin kuukautisvuoto (esim. veri saattaa olla tummempaa)
- jatkuva verenvuoto jonkin aikaa kestäneen amenorrean jälkeen, etenkin jos vuotoon liittyy kipua
- tavalliset raskausoireet, jos niihin liittyy verenvuotoa ja huimausta
- hartiakipu (johtuen siitä, että verta vuotaa vatsaonteloon, mikä ärsyttää palleaa)
- kova kipu tai pyörtyminen munatorven repeämisestä johtuvan suuren sisäisen verenvuodon seurauksena
- yleisoireet: ripuli, heikotuksen tunne tai kipu ulostaessa; nämä oireet ovat huolestuttavia ainoastaan siinä tapauksessa, että niiden lisäksi esiintyy jokin yllä mainituista erityisoireista
- positiivinen raskaustesti.

Jos raskaustestin tulos on positiivinen hormonikierukan käytön aikana, kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus on otettava huomioon ja lisätutkimuksia on tehtävä kohdunulkoisen raskauden poissulkemiseksi tai diagnosoimiseksi.<sup>i</sup>

Kohdunulkoisen raskauden havaitseminen aikaisessa vaiheessa saattaa olla vaikeaa ja voi vaatia useampia tutkimuksia. Kohdunulkoinen raskaus voidaan vahvistaa emättimen kautta suoritettavalla ultraäänitutkimuksella ja  $\beta$ hCG-verikokeella.<sup>vi</sup>

### c. Kohdunulkoisen raskauden riskitekijät

Kohdunulkoisen raskauden riskitekijöitä ovat muun muassa <sup>vi</sup>, <sup>vii</sup>

- aiempi kohdunulkoisen raskaus
- ikä (riski kasvaa iän myötä)
- tupakointi (riski kasvaa, mitä enemmän tupakoi)
- aiempi keskenmeno tai abortti (toisen tutkimuksen mukaan yhteyttä ei ole; ks. taulukon 1 alaviite †)
- aiempi sukupuolitauti
- aiempi munanjohtimen leikkaus
- hedelmättömyys
- useat seksikumppanit
- endometrioosi.

Kohdunulkoisen raskauden riskitekijöitä on arvioitu tapaus-verrokkitutkimuksessa, joka tehtiin Auvergnen (Ranska) kohdunulkoisia raskauksia koskevan rekisterin sekä muiden tapaus-verrokkitutkimusten tietoihin perustuen.<sup>viii</sup> Analyysi sisältää tiedot yhteensä 803 kohdunulkoisesta raskaudesta sekä 1 683 synnytyksestä, mikä on riittävä määrä kohdunulkoisten raskauksien riskitekijöiden kattavaan kartoitukseen. Logistisessa regressioanalyysissä ilmenneet tärkeimmät kohdunulkoisen raskauden riskitekijät on esitetty taulukossa 1.

*Taulukko 1: Lopullisessa logistisessa regressioanalyysissä ilmenneet merkittävimmät kohdunulkoisen raskauden riskitekijät (satunnaisvaikutusten malli), Auvergnen rekisteri, Ranska, 1993–2000 <sup>viii</sup>*

Muuttujat	Vakioitu riskisuhde	95 %:n luottamusväli	p-arvo
Naisen ikä (vuotta)			
< 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	
Tupakointi			
Ei koskaan	1		< 0,001
Tupakoi aiemmin	1,5	1,1–2,2	
1–9 savuketta päivässä	1,7	1,2–2,4	

Muuttujat	Vakioitu riskisuhde	95 %:n luottamusväli	p-arvo
10–19 savuketta päivässä	3,1	2,2–4,3	
≥ 20 savuketta päivässä	3,9	2,6–5,9	
Aiemmat keskenmenot †			
Ei ole	1		0,02
1–2	1,2	0,9–1,6	
≥ 3	3,0	1,3–6,9	
Aiemmat abortit			
Ei ole	1		0,05
Vain kirurginen	1,1	0,8–1,6	
Lääkkeellinen (lääkkeellinen tai kirurginen)	2,8	1,1–7,2	
Aiempi sukupuolitauti			
Ei ole	1		<0,001
Kyllä, ilman salpingiittia	1,0	0,8–1,3	
Kyllä, todennäköisesti myös sisäsynnytintulehdus ‡	2,1	0,8–5,4	
Kyllä, vahvistetusti myös sisäsynnytintulehdus §	3,4	2,4–5,0	
Aiempi munanjohtimen leikkaus			
Ei	1		<0,001
Kyllä	4,0	2,6–6,1	
Aiempi ehkäisytablettien käyttö			
Ei	1		0,03
Kyllä	0,7	0,5–1,0	
Hedelmättömyys			
Ei	1		< 0,001

Muuttujat	Vakioitu riskisuhde	95 %:n luottamusväli	p-arvo
< 1 vuosi	2,1	1,2–3,6	
1–2 vuotta	2,6	1,6–4,2	
> 2 vuotta	2,7	1,8–4,2	

Huom. Taulukossa on mukana vain sellaiset kohdunulkoisen raskauden riskitekijät, jotka todettiin merkitseväksi (p-arvo) logistisessa regressioanalyysissä.

Huom. Aiempaa kohdunulkoista raskautta ja useita seksikumppaneita EI huomioitu lopullisessa logistisessa regressioanalyysissä. Yhden muuttujan analyysissä havaittiin kuitenkin seuraavaa: naisilla, joilla on ollut yksi aiempi kohdunulkoinen raskaus, vakioimaton riskisuhde on 12,5; naisilla, joilla on  $\geq 2$  aiempaa kohdunulkoista raskautta, vakioimaton riskisuhde on 76,6 ( $p < 0,001$ ); naisilla, joilla aiempien seksikumppanien lukumäärä on  $> 5$ , vakioimaton riskisuhde on 1,6; naisilla, joilla aiempien seksikumppaneiden lukumäärä on 2–5, vakioimaton riskisuhde on 1,0 ( $p = 0,003$ ).

† Toisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa aiemmalla keskenmenolla ei osoitettu olevan merkitsevää yhteyttä kohdunulkoiseen raskauteen <sup>viii</sup>

‡ Todennäköinen sisäsynnytintulehdus, johon liittyy kuumetta, vatsakipua ja vuotoa emättimestä

§ Laparoskopialla ja/tai positiivisella *Chlamydia trachomatis* -bakteerin serologisella testillä varmistettu sisäsynnytintulehdus

#### d. Kohdunulkoisen raskauden vaikutus hedelmällisyyteen

Kohdunulkoinen raskaus saattaa vahingoittaa jotakin osaa synnyntielimistä (esimerkiksi munanjohdinta) tai johtaa sen menettämiseen, mikä puolestaan heikentää naisen myöhempää hedelmällisyyttä.

#### e. Kohdunulkoinen raskaus ja ehkäisyneuvonta

Naisille tulee kertoa kaikkien ehkäisymenetelmien, mukaan lukien hormonikierukoiden, eduista ja riskeistä, jotta he voivat tehdä harkitun päätöksen. Naisille on kerrottava myös yksilöllisestä kohdunulkoisen raskauden riskistä hormonikierukan käytön aikana. Hormonikierukan ehkäisymenetelmäkseen valitseville naisille tulee opettaa raskauden ja ennen kaikkea kohdunulkoisen raskauden merkkien ja oireiden tunnistaminen. Heille tulee painottaa, että tällaisia merkkejä tai oireita havaittaessa on tärkeää ottaa välittömästi yhteys lääkäriin. Heitä tulee myös neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen kohdunulkoisen raskauden poissulkemiseksi tai toteamiseksi siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että he tulevat raskaaksi käyttäessään hormonikierukkaa.

Terveydenhuollon ammattilaisen tulee arvioida kohdunulkoisen raskauden yksilöllinen riski, jos nainen harkitsee hormonikierukan käyttöä ehkäisyyn.

## **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraaville tahoille:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

Bayer:  
[pv.nordics@bayer.com](mailto:pv.nordics@bayer.com)

## **2. Mirena-, Kyleena- ja Jaydess-valmisteiden erot**

### **a. Käyttöaiheet ja käyttöaika**

- Mirena-valmisteen hyväksytyjä käyttöaiheita ovat raskauden ehkäisy enintään 8 vuoden ajan sekä idiopaattinen menorragia/hypermenorrea ja dysmenorrea enintään 5 vuoden ajan. Mirena on poistettava tai vaihdettava uuteen, jos idiopaattisen menorragian/hypermenorrean tai dysmenorrean oireet palaavat. Mikäli oireet eivät ole palanneet viiden vuoden käytön jälkeen, Mirena-valmisteen käytön jatkamista voidaan harkita. Poista tai vaihda Mirena viimeistään kahdeksan vuoden kuluttua asetuksesta. Lisäksi Mirena-valmisteella on käyttöaiheena estrogeenikorvaushoidon aikainen paikallinen progestiinihoito enintään 5 vuoden ajan.
- Jaydess-valmisteen hyväksyty käyttöaihe on raskauden ehkäisy enintään 3 vuoden ajan.
- Kyleena-valmisteen hyväksyty käyttöaihe on raskauden ehkäisy enintään 5 vuoden ajan.

### **b. Lääkemuoto ja lääkeaineen vapautumisnopeus**

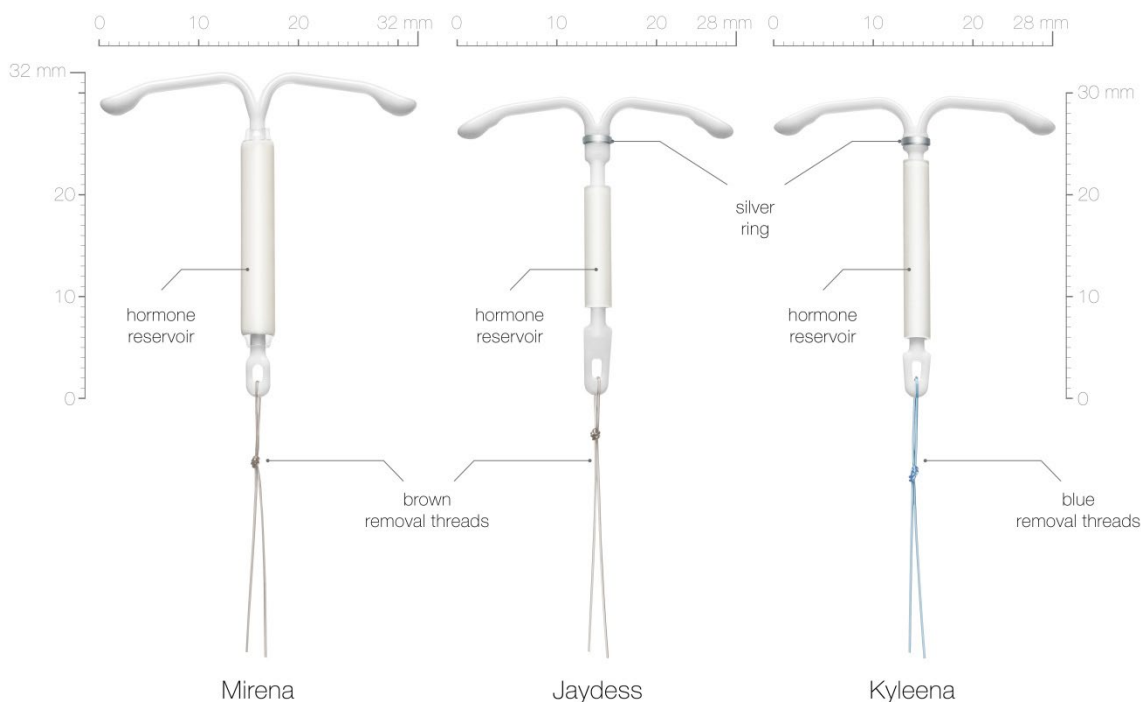
- Kaikki kolme hormonikierukkaa ovat T:n muotoisia. Ne asetetaan kohtuonteloon, missä niistä vapautuu levonorgestreelia koko käyttöajan. Kaikkien kolmen hormonikierukan asetustekniikka on samanlainen.
- Levonorgestreelin keskimääräiset *in vivo* -vapautumisnopeudet eri valmisteista esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Levonorgestreelin arvioidut *in vivo* -vapautumisnopeudet (mikrog/vrk) kolmesta hormonikierukasta

Ajankohta	Mirena	Jaydess	Kyleena
24 päivää asetuksen jälkeen	21	14	17,5
2 kk:n jälkeen	21	10	15,3
1 vuoden jälkeen	19	6	9,8
käyttöaiheen mukaisen ajan lopussa*	7	5	7,4

\* Jaydess: 3 vuotta; Kyleena: 5 vuotta ja Mirena: 8 vuotta (käyttöaiheessa raskauden ehkäisy)

### c. Ulkoiset tuntomerkit

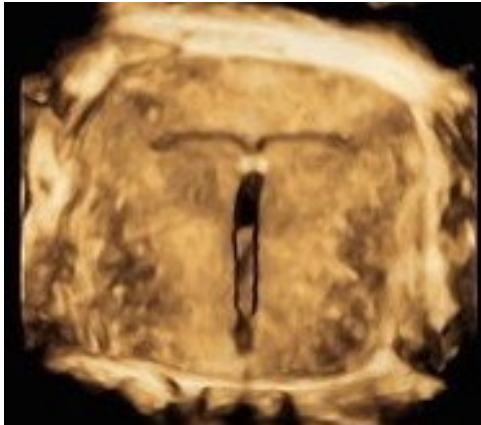


Kuva 1: Mirena-, Kyleena- ja Jaydess-valmisteiden ulkoasu.

- Jaydess ja Kyleena ovat silmämääräisesti hyvin samankaltaisia. Niiden T-rungon pystysakaran yläosassa on hopearengas ultraäänitunnistamista varten. Lisäksi T-runko ja asetusputken halkaisija ovat mitoiltaan pienempiä kuin Mirena-valmisteessa (ks. mitat kuvassa 1 ja taulukossa 3). Huomattavimmat erot Jaydess- ja Kyleena-valmisteiden välillä:
  - T-rungon pystysakaraan kiinnitetty lääkeydin on Kyleena-valmisteessä pidempi kuin Jaydess-valmisteessä.
  - Jaydess: T-rungon pystysakaran päässä olevaan lenkkiin kiinnitetyt poistolangat ovat *ruskeat*.
  - Kyleena: T-rungon pystysakaran päässä olevaan lenkkiin kiinnitetyt poistolangat ovat *siniset*.
- Mirena-hormonikierukassa ei ole hopearengasta, ja sen T-runko ja asetusputken halkaisija ovat mitoiltaan suuremmat kuin Jaydess- ja Kyleena-valmisteissa. T-rungon pystysakaran päässä olevaan lenkkiin kiinnitetyt poistolangat ovat *ruskeat*.

#### d. Röntgen- ja ultraäänikuvat

- Kaikkien kolmen hormonikierukan T-runko sisältää bariumsulfaattia, minkä ansiosta ne näkyvät röntgentutkimuksissa.
- Jaydess ja Kyleena voidaan erottaa Mirena-valmisteesta ultraäänikuvissa näkyvän hopearengaan perusteella.
- Jaydess- ja Kyleena-hormonikierukoita ei voi paikalleen asetettuina erottaa toisistaan ultraäänitutkimuksessa. Ne voidaan erottaa toisistaan eriväristen poistolankojen perusteella, jotka ovat näkyvillä kohdunkaulan suulla (ks. yllä).



Kuva 2: Kyleena – koronaalitaso (3D-kuvannus)

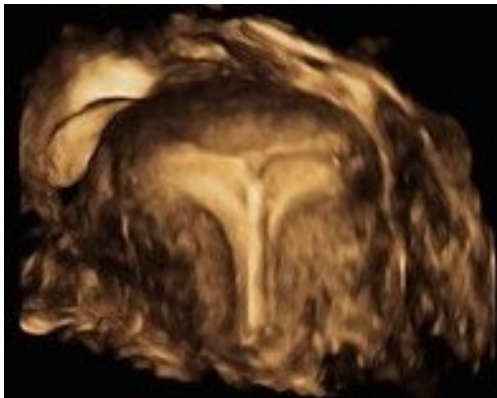
Lähde: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Kuva 3: Kyleena – sagittaalitaso (2D-kuvannus)

Lähde: Dr. S. Massimo Lombardo, München

- Mirena ei sisällä hopearengasta.



Kuva 4: Mirena – koronaalitaso (3D-kuvannus)

Lähde: Dr. S. Massimo Lombardo, München



Kuva 5: Mirena – sagittaalitaso (2D-kuvannus)

Lähde: Dr. S. Massimo Lombardo, München



## Yhteenveto

Mirena voidaan erottaa Jaydess-valmisteesta puuttuvan hopearenkaan perusteella ja Kyleena-valmisteesta puuttuvan hopearenkaan ja ruskeiden poistolankojen perusteella. Mirena-valmistetta voidaan käyttää enintään 8 vuotta kun käyttöaihe on raskauden ehkäisy ja 5 vuotta käyttöaiheissa idiopaattinen menorragia/hypermenorrea ja dysmenorrea, mutta mikäli idiopaattisen menorragian/hypermenorran tai dysmenorran oireet eivät ole palanneet viiden vuoden käytön jälkeen, Mirena-valmisteen käytön jatkamista voidaan harkita. Mirena-valmistetta voidaan käyttää enintään 5 vuotta käyttöaiheessa estrogeenikorvaushoidon aikainen paikallinen progestiinihoito.

Jaydess voidaan erottaa Mirena-valmisteesta ultraäänikuvassa näkyvän hopearenkaan perusteella ja Kyleena-valmisteesta ruskeiden poistolankojen perusteella. Jaydess-valmistetta voidaan käyttää enintään 3 vuoden ajan ehkäisyyn.

Kyleena voidaan erottaa Mirena-valmisteesta ultraäänikuvassa näkyvän hopearenkaan perusteella ja Jaydess-valmisteesta sinisten poistolankojen perusteella. Kyleena-valmistetta voidaan käyttää enintään 5 vuoden ajan ehkäisyyn.

Kaikkien kolmen hormonikierukan T-runko sisältää bariumsulfaattia, minkä ansiosta ne näkyvät röntgentutkimuksissa.

Taulukko 3: Yhteenveto Bayerin hormonikierukoiden eroista

	Mirena	Jaydess	Kyleena
Levonorgestreelin kokonaismäärä (mg)	52	13,5	19,5
Pisin käyttöaika (vuotta)	8*	3	5
T-rungon mitat (mm)	32 x 32	28 x 30	28 x 30
Asetinputken halkaisija (mm)	4,40	3,80	3,80
Hopearengas (parantaa valmisteen näkyvyyttä ultraäänitutkimuksessa)	ei	kyllä	kyllä
Poistolankojen väri	ruskea	ruskea	sininen

\* Käyttöaiheessa raskauden ehkäisy

Mirena-, Kyleena- ja Jaydess-valmisteiden erottamiseksi muiden myyntiluvan haltijoiden levonorgestreelikierukoista tutustu yrityksen ja/tai Fimean verkkosivustolla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) valmisteista esitettyihin tietoihin.

<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.