

Doporučení k předpisu nitroděložního systému s levonorgestrellem (LNG-IUS)

Aktualizace 2014

P.Křepelka⁶, V.Dvořák², P.Čepický¹, M.Fanta⁴, V.Hořejší³, V.Unzeitig², J.Zvolský⁵, P.Dulíček⁷

Levret s.r.o., Praha¹

Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, Brno²

Gynekologická ordinace, Matice školské 104/7, České Budějovice³

Gynekologicko - porodnická klinika 1.LF UK a VFN, Praha⁴

Gynekologická ambulance, Partyzánská 4, Opava⁵

ÚPMD Praha⁶

IV. interní hematologická klinika, FN a LF v Hradci Králové⁷

1 Definice

LNG-IUS je nitroděložní systém založený na převážně lokálním uvolňování levonorgestrelu do dutiny děložní. Používá se jako antikoncepce a/nebo terapie.

V současné době jsou k dispozici dva systémy, které se liší konstrukcí, obsaženou dávkou levonorgestrelu, dynamikou jeho uvolňování a dobou účinnosti.

LNG-IUS (52 mg) o rozměrech 32x32 mm, průměr zavaděče 4,4 mm obsahuje rezervoár 52 mg levonorgestrelu uvolňující po zavedení 20 µg levonorgestrelu (snížení denní dávky do pěti let na 10-14 µg). Systém je registrován jako kontracepce i v terapeutických indikacích.

LNG-IUS (13,5 mg) o rozměrech 28x30 mm, průměr zavaděče 3,8 mm obsahuje rezervoár 13,5 mg levonorgestrelu uvolňující po zavedení 14 µg levonorgestrelu (snížení denní dávky do 3 let na 5 µg). Systém je registrován pouze jako kontracepce. Existují však důkazy, že přináší specifické nekontracepční výhody ve smyslu omezení objemu děložního krvácení.

2 Indikace

2.1 Používání LNG-IUS jako antikoncepce

Jako metodu volby je možno LNG-IUS doporučit většině žen požadujících dlouhodobou reverzibilní metodu antikoncepce a to včetně nullipar a žen po císařském řezu. Metoda je vhodná zejména pro specifické skupiny žen

- a) Ženy s kontraindikací podávání exogenních estrogenů
 - Kuřačky ve věku nad 35 let
 - Ženy kojící (*obvykle se zavádí po skončení šestinedělí. Dřívější zavedení je možné, je však zvýšeno riziko expulze.*)
 - Ženy s hlubokou žilní trombózou v anamnéze, s průkazem či bez průkazu trombofilních mutací, včetně žen na antikoagulační terapii
 - Ženy s průkazem trombofilních mutací s negativní anamnézou hluboké žilní trombózy

- b) Ženy s nižší mírou compliance (metoda vykazuje velmi vysokou kontracepční efektivitu, při typickém použití vyšší než u metod krátkodobé reverzibilní hormonální kontracepce - pilulka, náplast, kroužek, injekce)
- c) Ženy perimenopauzální (preference LNG-IUS 52 mg)
- d) Ženy trpící nadměrným děložním krvácením nebo dysmenoreou
- e) Ženy s obezitou, tj. s BMI nad 30

2.2 Terapeutické použití LNG-IUS (pouze LNG -IUS 52 mg)

- a) Některé případy silného menstruačního krvácení a dysmenorey.
- b) Omezení klinické symptomatologie děložní myomatózy a adenomyózy
- c) LNG-IUS 13,5 mg není registrován v terapeutických indikacích. Existují však důkazy dokládající nekontracepční výhody, které mají obdobný efekt jako LNG-IUS 52 mg.

2.3 Užití LNG-IUS (pouze LNG-IUS 52 mg) jako součásti hormonální substituce

LNG-IUS 52 mg lze použít jako gestagenní složku kombinované hormonální terapie v léčbě klimakterického syndromu. Estrogenní komponentu nutno aplikovat jinou cestou. Metoda snižuje rizika systémové aplikace steroidních hormonů. Pokud je přípravek používán společně s estrogenem, musí být zohledněno možné riziko vzniku VTE.

3 Kontraindikace LNG-IUS

Absolutní kontraindikace

- a) Těhotenství
- b) Poporodní sepe a stav po septickém abortu
- c) Akutní pánevní zánět (nikoliv anamnestický pánevní zánět)
- d) Nevysvětlené krvácení z rodidel
- e) Anatomické poměry znemožňující řádnou inzerci systému
- f) Aktuální karcinom hrdla a těla děložního a karcinom ovaria
- g) Aktuální hormonálně dependentní karcinom prsu a karcinom prsu do 5 let po léčbě (dále dle konzultace onkologa, výjimka je možná se souhlasem onkologa).

Relativní kontraindikace

- a) Aktuální přítomnost cervikální intraepiteliální dysplázie typu „high grade“(nikoli v anamnéze).
- b) Závažná onemocnění jater (dekompenzovaná cirhóza, hepatocelulární karcinom, hepatocelulární adenom)

4 Komplikace nitroděložní kontracepce

Komplikace související s výkonem zavádění tělíska (vesměs velmi vzácné)

- a) Poranění dělohy.
- b) Pánevní zánětlivá nemoc (příčinou pánevního zánětu není samotný LNG-IUS, ale proces jeho inzercce, kdy může dojít k ascenzi bakterií).
- c) Dislokace a expulze (i částečná) IUS

Průvodní jevy související s tělískem in situ

- a) Změny profilu krvácení (V prvních měsících po zavedení LNG-IUS je pravidlem slabé neplánované krvácení nebo špinění. Později se vyvíjí hypo- až amenorea, kterou však nelze chápat jako „komplikaci“, jde spíše o pozitivní nekontracepční efekt. Hypo- a amenorea nastávají častěji u LNG-IUS 52 mg, než při užití LNG-IUS 13,5 mg.
- b) Folikulární ovariální cysty (nejsou důvodem k léčbě ani k operaci, pokud jsou asymptomatické a nevykazují progresivní růst. Vhodná je jejich kontrola v intervalu přibližně 3 měsíce).

5 Otěhotnění při zavedeném LNG-IUS

LNG-IUS je vysoce efektivní antikoncepční metoda s rizikem selhání dle SPC: PI = 0,2 pro LNG-IUS 52 mg, a PI = 0,33 pro LNG-IUS 13,5 mg. Proto je koncepce při správně zavedeném LNG-IUS velmi vzácným jevem. Dojde-li k otěhotnění, je nutno určit lokalizaci těhotenství, neboť pokud gravidita při LNG-IUS nastane je vyšší pravděpodobnost ektopické nidace. V případě nitroděložní gravidity je tato zatížena vyšším rizikem spontánního potratu, nebo předčasného porodu.

Rozhodne-li se žena v těhotenství pokračovat a je-li to technicky možné (viditelné a dostupné vlákno LNG-IUS) je vhodné systém extrahovat.

Zvýšení rizika vrozených vývojových vad u gravidity při LNG-IUS nebylo prokázáno.

6 Postup při zavedení nitroděložní kontracepce

- a) Strukturovaná informace obsahující významné údaje pro uživatelku
 - základní mechanismus antikoncepčního účinku
 - nároky, které metoda klade na uživatelku
 - antikoncepční účinnost (riziko selhání)
 - změna profilu menstruačního krvácení
 - kontraindikace a nežádoucí účinky metody
 - obnovení plodnosti po ukončení metody
 - další individuálně významné údaje
 - srovnání metody LNG-IUS s dalšími lékařem řízenými metodami antikoncepce
- b) Anamnéza zaměřená na kontraindikace nitroděložní kontracepce a možné nekontracepční výhody metody
- c) Preventivní gynekologická prohlídka (pokud nebyla provedena v posledních 12 měsících)
- d) Optimální doba pro zavedení LNG-IUS

Menstruující žena

V průběhu prvních 7 dnů cyklu – doplňková kontracepční metoda není třeba

Kdykoliv v průběhu cyklu – vyloučit graviditu, 7 dnů po začátku menses – po dobu 7 dnů sexuální abstinence či doplňková kontracepční metoda

Žena s amenoreou

Kdykoliv při vyloučení gravidity

V průběhu prvních 7 dnů po inserci sexuální abstinence či doplňková kontracepční metoda

Po porodu – kojící i nekojící ženy

Zavádět nejdříve po kompletní involuci dělohy (zpravidla po šestinedělí.). U žen s amenoreou je třeba vyloučit graviditu, doplňková antikoncepční metoda není třeba. U žen menstrujících platí pravidla inzerce pro menstrující ženy.

Po potratu, nebo interrupci

LNG-IUS lze zavést neprodleně

Přechod z jiné antikoncepční metody

LNG-IUS lze zavést neprodleně při vyloučení gravidity, netřeba čekat na menstruaci, po dobu 7 dnů po inzerci je třeba aplikovat doplňkovou antikoncepční metodu, nebo vyloučit pohlavní styk. Při přechodu z injekční hormonální antikoncepce je vhodné zavést LNG-IUS v době aplikace další dávky.

- e) Postup při vlastním zavedení tělíška:
- Dezinfekce, uchopení čípku Palmerovými kleštěmi, sondáž dělohy, zavedení zavaděče s tělíškem, inzerce tělíška, vyjmutí zavaděče, odstřížení vláken tělíška tak, aby vyčnívala do pochvy
 - Úplné odstranění vlákna je možné, ztěžuje však další kontroly a extrakci LNG-IUS
 - Po inzerci LNG-IUS je vhodná kontrola uložení systému pomocí ultrazvuku, není však podmínkou „lege artis“ výkonu
 - Profylaktická aplikace antibiotik při inzerci LNG-IUS není indikována

7 Další kontroly ženy s nitroděložní kontracepcí

- a) Vhodná je kontrola uložení tělíška do 3 měsíců po zavedení
- b) Onkologické preventivní prohlídky podle běžných doporučení
- c) Ultrazvuková kontrola uložení tělíška je indikována při potížích, které mohou signalizovat dislokaci LNG-IUS (bolesti v podbřišku, krvácení z rodidel).
- d) LNG-IUS 52 mg se ponechává „in situ“ po dobu 5 let
- e) LNG-IUS 13,5 mg se ponechává „in situ“ 3 roky
- f) Po uplynutí doporučené doby inzerce je možné bezprostředně po vyjmutí LNG-IUS zavést nový systém

8 Indikace extrakce nitroděložního tělíška

- a) Uplynutí doporučené doby zavedení
- b) Prokázané nitroděložní těhotenství.
- c) Závažné formy pánevního zánětu (nereagující na léčbu antibiotiky, nebo komplikované zánětem pobřišnice)
- d) Expulze tělíška do hrdla děložního, pokud se nepodaří jeho repozice
- e) Expulze tělíška do dutiny břišní (vzácná komplikace, která vyžaduje obvykle laparoskopické řešení)

Literatura:

- 1) Souhrn údajů o přípravku Jaydess 2014, www.sukl.cz
- 2) Souhrn údajů o přípravku Mirena 2013, www.sukl.cz

- 3) ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. SO ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 59, January 2005. Intrauterine device. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):223.
- 4) Andersson K, Odling V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56.
- 5) Backman T, Huhtala S, Blom T et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *BJOG.* 2000;107(3):335.
- 6) Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:50.
- 7) Bahamondes MV, Monteiro I, Castro S et al. Prospective study of the forearm bone mineral density of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod.* 2010;25(5):1158-64.
- 8) Bayer Schering Pharma, 2006 Pan EU Study on Female Contraceptives, 2007, and Guttmacher Institute tabulations of the 2002 National Survey of Family Growth, 2007. [Citace 20.3.2013]. Dostupné na www.guttmacher.org/pubs/gpr/10/4/gpr100419.html
- 9) Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(3):316.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-4):1.
- 11) d'Arcanges C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception.* 2007;75(6 Suppl):S2.
- 12) Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012; 97:616.
- 13) Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79:1194.
- 14) Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception.* 2002;65(2):129.
- 15) Skyla IUD, citace [5.12.2014]. Dostupné na: <http://www.drugs.com/pro/skyla-iud.html>
- Jensen JT, Nelson AL, Costales AC. Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception.* 2008;77(1):22.
- 16) Kadir RA, Chi C. Levonorgestrel intrauterine system: bleeding disorders and anticoagulant therapy. *Contraception.* 2007;75(6 Suppl):S123.
- 17) Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M et al. Intrauterine contraception: incidence and factors associated with uterine perforation--a population-based study. *Hum Reprod.* 2012;27(9):2658-63.
- 18) Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD002126. DOI: 10.1002/14651858.CD002126.pub2.
- 19) Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, Melamed A, Felix J, Mishell D Jr . Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. *Contraception.* 2010;82(6):491.

- 20) Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril*. 2008;90(3):673.
- 21) Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22:85.
- 22) Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, Affandi B, Seppälä M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodeclin A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism? *Hum Reprod*. 1997 Dec;12(12):2671-5.
- 23) Nelson A, Apter D, Hauck B, et al. A global randomized phase III Pearl Index study comparing the efficacy and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems (LNG-IUSS) in nulliparous and parous women. *Fertil Steril* 2012; 98:S5.
- 24) Nelson AL. Contraindications to IUD and IUS use. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S76.
- 25) Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17:529.
- 26) Nilsson CG, Lahteenmaki PL, Luukkainen T, Robertson DN. Sustained intrauterine release of levonorgestrel over five years. *Fertil Steril* 1986; 45:805.
- 27) Orme ML, Back DJ, Breckenridge AM. Clinical pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8:95.
- 28) Romer T, Lindsberger D. User satisfaction with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): Data from an international survey. *Eur J Contracept Repr Health Care*. 2009;14:391–8.
- 29) Seeber B, Ziehr SC, Gschließer A, et al. Quantitative levonorgestrel plasma level measurements in patients with regular and prolonged use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2012; 86:345.
- 30) Sivin I, el Mahgoub S, McCarthy T, et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study. *Contraception* 1990; 42:361.
- 31) Sivin I, Lähteenmäki P, Ranta S, et al. Levonorgestrel concentrations during use of levonorgestrel rod (LNG ROD) implants. *Contraception* 1997; 55:81.
- 32) Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR)*. *Fertil Steril*. 1994;61(1):70.
- 33) Thonneau PF, Almont T, Almont TE. Contraceptive efficacy of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):248.
- 34) Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. 2001;76(5):969.
- 35) WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition, 2009. [Citace 28. 3. 2013]. Dostupné na http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf.
- 36) Wan YL, Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review. *Climacteric* 2011; 14:622.
- 37) Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41:353.
- 38) Xiao B, Wu SC, Chong J, et al. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003; 79:963.
- 39) Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010; 82:41.

- 41) Dulicek P, Jaydess a trombembolická nemoc, Mod Gyn a Por vol.23; č.1; Suppl únor 2015
- 42) Abdollahi M., et al. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. www.thrombosis-online.com, 2003.