

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące przyczyn braku skuteczności antykoncepcji hormonalnej

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

prof. dr hab. Romuald Dębski

– Warszawa

prof. dr hab. Artur Jakimiuk

– Warszawa

prof. dr hab. Jan Kotarski

– Lublin

prof. dr hab. Tomasz Paszkowski

– Lublin

prof. dr hab. Leszek Pawelczyk

– Poznań

prof. dr hab. Ryszard Poręba

– Tychy

prof. dr hab. Violetta Skrzypulec-Plinta

– Katowice

prof. dr hab. Marek Spaczyński

– Poznań

na posiedzeniu w dniu 25 marca 2011 r. dokonał przeglądu wyników badań dotyczących przyczyn niepowodzeń antykoncepcji hormonalnej.

Wprowadzenie

Jednym z ważnych elementów pracy ginekologa jest poradnictwo w zakresie kontroli nad płodnością. Dla większości pacjentek najważniejszym kryterium wyboru metody antykoncepcyjnej jest jej skuteczność [24, 25]. W związku z powyższym indywidualny dobór metody antykoncepcyjnej powinien przede wszystkim uwzględniać prognozę skuteczności danej metody w odniesieniu do zapobiegania niepożądanego ciąży u konkretnej pacjentki. Wypisując recepty na środki antykoncepcyjne należy mieć na uwadze skalę problemu jakim są niepowodzenia antykoncepcji.

Niepowodzeniem antykoncepcji jest każda ciąża, w którą zachodzi pacjentka pomimo stosowania danej metody kontroli płodności. Okazuje się, że od 50 do 65% nieplanowanych ciąży jest wynikiem niepowodzenia antykoncepcji [16].

W roku 2002 w USA zanotowano 12,4% niepowodzeń odwracalnej antykoncepcji w okresie pierwszego roku jej stosowania [3]. Niespełna 10% niepowodzeń ma miejsce w grupie użytkowniczek doustnej antykoncepcji hormonalnej (DAH). Pomiędzy rokiem 1995 a 2002 nie zanotowano poprawy w zakresie odsetka niepowodzeń antykoncepcji hormonalnej [12].

Ryzyko niepowodzenia antykoncepcji jest największe w następujących grupach pacjentek [9]:

- kobiety niezamężne
- kobiety z niskim statusem socjoekonomicznym
- kobiety przed 25 r.ż.

Ryzyko niepowodzenia antykoncepcji zależy głównie od metody kontroli nad płodnością. W badaniu przeprowadzonym we Francji najwyższy odsetek kobiet zachodzących w ciążę w 1-szym roku jej stosowania dotyczył użytkowniczek środków plemnikobójczych (21,7%), podczas gdy najniższy zaobserwowano w grupie pacjentek z wkładką wewnątrzmaciczną (1,1%) [15]. W badaniu tym odsetek zachodzących w ciążę użytkowniczek doustnej antykoncepcji hormonalnej wyniósł 2,4%.

W innym badaniu analizującym ten sam parametr również najgorszy wskaźnik dotyczył spermicidów (26% pacjentek doświadczyających niepowodzenia antykoncepcji podczas pierwszych 12 m-cy stosowania tej metody) [9]. W tym z kolei badaniu aż 8% pacjentek stosujących tabletkę antykoncepcyjną zachodziło w ciążę w ciągu roku od rozpoczęcia stosowania tej metody.

Oba cytowane powyżej badania nie uwzględniały w analizie porównawczej nowoczesnych metod antykoncepcji hormonalnej o przedłużonym działaniu takich jak plaster czy pierścień dopochwowy. W odniesieniu do obu powyższych metod procent kobiet zachodzących w ciążę w pierwszym roku ich stosowania waha się między 0,5 a 0,8 [20, 27].

Wśród przyczyn niepowodzenia antykoncepcji należy wyróżnić przyczyny zależne od lekarza, pacjentki i wreszcie od samej metody. Przykładem jatrogennych przyczyn niepowodzenia antykoncepcji może być nieprawidłowe założenie wkładki wewnątrzmacicznej lub zbyt schematyczne zalecanie metody kontroli płodności bez stosowania zasady indywidualizacji.

Niepowodzenia antykoncepcji bezpośrednio zależne od stosowanej metody mają na ogół złożony charakter. Najpowszechniej stosowaną miarą niezawodności metody jest wskaźnik Pearl'a zdefiniowany przed ponad 70 laty jako wskaźnik niepowodzeń w grupie 100 kobiet stosujących daną metodę przez 12 miesięcy. Należy pamiętać o tym, że wskaźnik Pearl'a podawany przez producentów środków antykoncepcyjnych dotyczy na ogół sytuacji perfekcyjnego stosowania danej metody. Ponieważ u podłoża wielu niepowodzeń antykoncepcji leżą błędy użytkowniczk, w odniesieniu do większości metod antykoncepcji istnieją znaczne różnice między wskaźnikiem Pearl'a dla perfekcyjnego i realnego tj. uwzględniającego błędy użytkowniczk, stosowania danej metody.

Wskaźnik Pearl'a dla doustnej antykoncepcji hormonalnej po uwzględnieniu błędów użytkowniczk jest według różnych autorów od 3 do 30 razy wyższy aniżeli w warunkach perfekcyjnego stosowania tej metody [2, 23]. A zatem stwierdzenie, iż doustna antykoncepcja hormonalna charakteryzuje się bardzo wysoką skutecznością jest prawdziwe, ale jedynie przy założeniu bezbłędnego stosowania tej metody przez pacjentkę.

Rozpiętość „widełek” wartości Indeksu Pearl'a między perfekcyjnym i nie perfekcyjnym stosowaniem danej metody jest zdecydowanie mniejsza w odniesieniu do metod antykoncepcji hormonalnej o przedłużonym działaniu, które nie wymagają codziennej aplikacji a ponadto charakteryzują się dość szerokim marginesem bezpieczeństwa po błędzie użytkowniczk. Dla hormonalnej antykoncepcji transdermalnej nawet po uwzględnieniu błędów użytkowniczk wskaźnik Pearl'a różni się zaledwie o 25-30% od tego jaki charakteryzuje tę metodę przy perfekcyjnym jej stosowaniu [4, 23, 27]. Z kolei w odniesieniu do pierścienia dopochwowego Indeks Pearl'a uwzględniający błędy użytkowniczk wzrasta o 53% [7].

Okazuje się, że skala zjawiska w postaci błędów użytkowniczek doustnej antykoncepcji hormonalnej jest bardzo duża. Nieprawidłowe stosowanie zaleconej przez lekarza metody kontroli płodności odpowiedzialne jest za co piątą spośród 3,5 miliona nieplanowanych ciąży notowanych rocznie w Stanach Zjednoczonych [18]. Rosenberg i wsp. oszacowali, że rocznie w USA można byłoby zapobiec około 687 tysiącom nieplanowanych ciąży, gdyby pacjentki stosujące doustną antykoncepcję hormonalną ściśle przestrzegały zaleceń lekarza [19].

Od 20 do 23% kobiet stosujących doustną antykoncepcję hormonalną zapomina o przyjęciu dwóch lub więcej tabletek na cykl. Natomiast do pomijania jednej tabletki na cykl przyznaje się niemal co druga użytkowniczka doustnej antykoncepcji hormonalnej [3, 18].

Niepowodzenia antykoncepcji zależne od pacjentki (tzw. błędy użytkowniczk) mogą mieć dwojakie podłoże. Są to najczęściej błędy prowokowane przez samą metodę np. codzienna konieczność zapamiętania godziny przyjęcia kolejnej tabletki. Niestety błędy użytkowniczk mogą u swojego podłoża mieć również brak lub nieprawidłowy instruktaż lekarski co do stosowania danej metody. Na kluczową rolę czynnika jatrogennego w zjawisku *non-compliance* wśród użytkowniczek antykoncepcji wskazują wyniki badań Rosenberga i Waugh, którzy wykazali, iż perfekcyjne stosowanie antykoncepcji pozostaje w zależności od stopnia zadowolenia pacjentki z usług świadczonych przez lekarza udzielającego porady w tym zakresie [18].

Powszechnemu występowaniu błędów użytkowniczk hormonalnej antykoncepcji doustnej towarzyszy bardzo niski poziom wiedzy pacjentek na temat tego jak uniknąć konsekwencji tych błędów. Na rycinie przedstawiono schemat rekomendowanych do podjęcia przez pacjentkę kroków w przypadku błędów w stosowaniu tabletki antykoncepcyjnej [23].

Badania autorów brytyjskich wykazały iż co trzecia kobieta nie wie kiedy przyjąć następną tabletkę po zapomnianej (tzw. „zasada 12 godzin”), a ponad 80% pacjentek nie wie o konieczności dodatkowego zabezpieczenia się po ominięciu dwóch tabletek (tzw. „zasada 7 dni”) [22].

Prawie co trzecia pacjentka popełniająca błąd w przyjmowaniu tabletek antykoncepcyjnych nie podejmuje w związku z tym żadnych kroków [3].

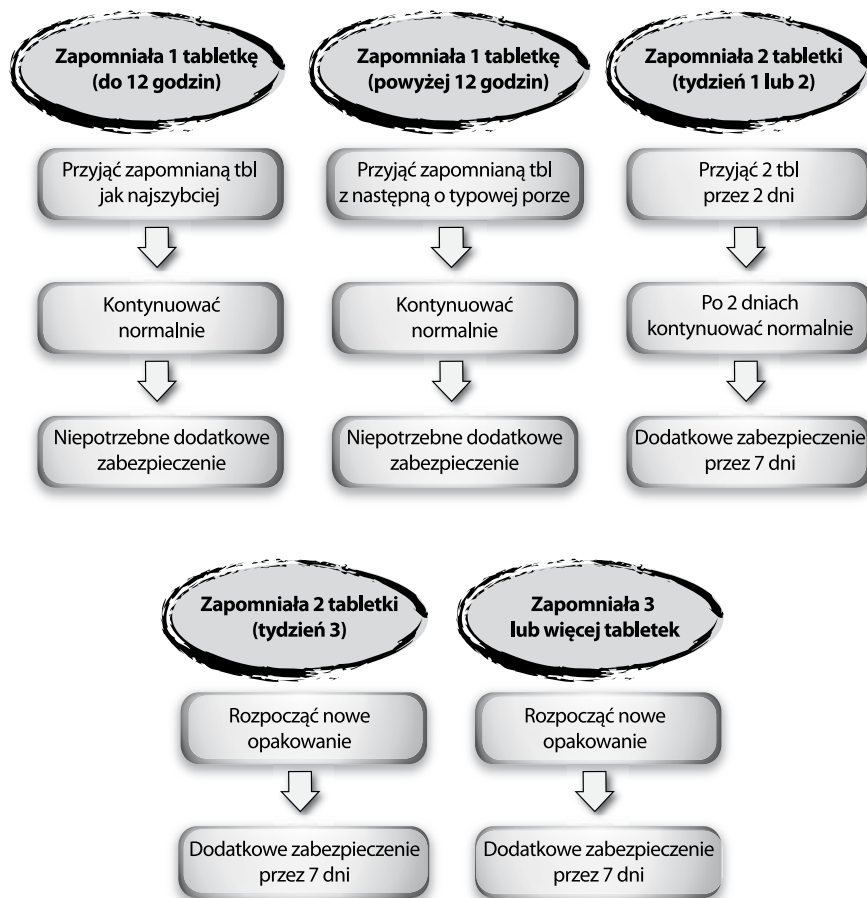
Badanie przeprowadzone w populacji ponad 3300 kobiet wykazało, że najczęściej pacjentki zapominają o przyjęciu tabletki antykoncepcyjnej w pierwszym tygodniu po przerwie 7-dniowej [3]. W tym okresie dochodzi do 42% epizodów odstępowania od zalecanego schematu przyjmowania doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Ryzyko niezgodnego z zaleceniami stosowania antykoncepcji wymagającej codziennego przyjmowania pozostaje w związku z wyraźnie zaznaczonym i niestety nieuchronnym w populacji współczesnych kobiet trendem objawiającym się koniecznością gromadzenia w pamięci coraz większej ilości informacji przydatnych w codziennym funkcjonowaniu. Jednym ze sposobów uniknięcia konsekwencji błędów w stosowaniu antykoncepcji jest zalecanie metod o przedłużonym działaniu. Lopez i wsp. w opublikowanej niedawno w bazie Cochrane meta-analizie stwierdzili, że przestrzeganie zaleceń co do antykoncepcji hormonalnej ma miejsce znacznie częściej wśród użytkowniczek plastra aniżeli tabletki [15]. Jakimiuk i wsp. wykazali, że w 90,5% spośród ponad 4000 cykli aplikacji plastra antykoncepcyjnego, pacjentki stosowały tę metodę zgodnie z zaleceniami [11].

Skumulowany współczynnik ciąży Kaplana-Meiera po 6 cyklach stosowania plastra antykoncepcyjnego (do aplikacji 1 raz w tygodniu) wynosi 0,6, podczas gdy w odniesieniu do dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej współczynnik ten jest dwukrotnie wyższy. Po 12 cyklach różnica między tabletką a plasterem okazała się w tym badaniu mniejsza aniżeli po 6 cyklach (tabletki – 1,8; plaster – 1,3) – ciągle jednak na niekorzyść tabletki. Niewątpliwie na poprawę *compliance* wśród użytkowniczek doustnej antykoncepcji hormonalnej wraz z upływem czasu stosowania tej metody wpływa tzw. „krzywa uczenia” w zakresie pamiętania o konieczności codziennego przyjmowania tabletki o stałej porze. Niestety to właśnie w pierwszych miesiącach stosowania tego typu antykoncepcji, na początku tej „krzywej uczenia”, dochodzi na największej liczbie ciąży [2, 4, 6,].

Pierson i wsp. wykonali badanie poświęcone marginesowi bezpieczeństwa antykoncepcyjnego po błędzie użytkowniczk [17]. W badaniu tym pacjentki instruowano aby popełniły błąd w stosowaniu tabletki bądź plastra antykoncepcyjnego. W trzy dni po niepołknięciu kolejnej tabletki lub nieprzyklejeniu plastra średnica największego pęcherzyka jajnikowego wynosiła w grupie z antykoncepcją transdermalną 7 mm, podczas gdy w grupie z doustną antykoncepcją hormonalną aż 15 mm.

Rycina 1. Postępowanie w przypadkach błędów w stosowaniu doustnej antykoncepcji hormonalnej.



Monitorowanie przebiegu tych cykli w obu grupach pacjentek wykazało, iż owulacje zdarzały się znacznie rzadziej u użytkowniczek plastra aniżeli wśród kobiet stosujących tabletkę. Wyniki tego badania wskazują za to, że antykoncepcja do stosowania raz w tygodniu niezależnie od tego, że zmniejsza prawdopodobieństwo błędu użytkowniczkii to nawet w przypadku jego zaistnienia daje większy margines bezpieczeństwa w zakresie zabezpieczenia przed ciążą.

Jakkolwiek ryzyko ciąży na skutek nieprzestrzegania zaleceń stosowania antykoncepcji hormonalnej o przedłużonym działaniu jest mniejsze w porównaniu z antykoncepcją stosowaną codziennie, błędy użytkowniczkii metod z tej pierwszej grupy również nie pozostają bez wpływu na ich skuteczność. Według różnych autorów od 50 do 60% ciąż w jakie zachodzą pacjentki stosujące dwuskładnikową antykoncepcję hormonalną w postaci pierścienia dopochwowego jest rezultatem błędów użytkowniczkii tej formy zapobiegania ciąży [5, 7, 20].

Literatura przedmiotu zawiera prace sugerujące, że dawka etynyloestradiolu w tabletkce antykoncepcyjnej może mieć wpływ na margines bezpieczeństwa w przypadku nieprzyjęcia kolejnej tabletki. Ultrasonograficzne monitorowanie cyklu wykazało, że tabletkę zawierającą 20mcg EE słabiej hamuje folikulogenezę w porównaniu z tabletką o wyższej zawartości etynyloestradiolu [25].

Niedawno opublikowano wyniki badań wskazujące na to, iż tabletki antykoncepcyjne w schemacie 24/4 zawierające progestagen o długim okresie półtrwania charakteryzują się wyższą realną skutecznością (z uwzględnieniem błędów użytkowniczkii) w porównaniu z tabletkami w schemacie 21/7 a także w porównaniu z tabletką w schemacie 24/4 zawierającą progestagen o krótszym okresie półtrwania [8].

Metaanaliza wiarygodnych wyników badań wykazała obniżenie skuteczności antykoncepcji hormonalnej u pacjentek z nadwagą/otyłością [14]. BMI>25 prawie dwukrotnie zwiększa ryzyko ciąży podczas stosowania tabletek antykoncepcyjnych (OR 1,91; 95% CI 1,01 - 3,61). U osób stosujących transdermalną antykoncepcję zwiększona masa ciała znacznie zmniejsza skuteczność tej metody, podczas gdy BMI nie wpływa na skuteczność plastrów. Również u kobiet stosujących antykoncepcyjne pierścienie dopochwowe masa ciała >70 kg istotnie zmniejsza ich skuteczność. Masa ciała nie ma natomiast wpływu na skuteczność preparatów antykoncepcyjnych podawanych w postaci iniekcji.

W największej spośród dotychczas wykonanych analiz przyczyn niepowodzeń DAH, obejmującej 1634 przypadki ciąży w ciążę pomimo stosowania tabletki, wykazano, że w 14% spośród tych przypadków ciąża nie była wynikiem błędów użytkowniczkii [8]. Co piąty przypadek ciąży pomimo stosowania DAH był wynikiem antybiotykoterapii a co dziesiąty miał zwią-

zek z biegunką lub wymiotami. Szczególnie ważny problem stanowią interakcje między DAH a przewlektą antybiotykoterapią, stosowaną na przykład w leczeniu trądziku. Antybiotykami o udowodnionym wpływie na biodostępność przyjmowanych doustnie hormonów są tetracykliny, penicyliny oraz cefalosporyny. Antybiotyki te mogą zmieniać skuteczność DAH na drodze indukcji enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za metabolizm hormonów oraz poprzez zmianę flory bakteryjnej jelita skutkującą zmniejszoną recyrkulacją etynyloestradiolu [23]. Zastosowanie parenteralnej drogi podawania hormonów zmniejsza wpływ na skuteczność metody takich czynników jak interakcje lekowe czy biegunka/wymioty.

Grupę pacjentek o szczególnie wysokim ryzyku niepowodzenia metod kontroli płodności w rezultacie błędów użytkowniczkich stanowią młode kobiety nieposiadające wcześniejszych doświadczeń w stosowaniu antykoncepcji. W tej właśnie grupie pacjentek notuje się najwięcej ciąży pomimo stosowania odwracalnych metod antykoncepcji. Zjawisko to dotyczy jednak głównie użytkowniczek metod antykoncepcji wymagających codziennego stosowania a nie dotyczy metod o przedłużonym działaniu [2]. Zastosowanie przezskórnej antykoncepcji hormonalnej do stosowania raz w tygodniu, daje jednakowo wysoki wskaźnik przestrzegania zaleceń co do jej stosowania we wszystkich grupach wiekowych, wynoszący wśród kobiet w wieku poniżej 20 lat od 88,1 do 93% [1, 2, 10, 21]. Dla porównania, perfekcyjne stosowanie tabletki antykoncepcyjnej w schemacie 21/7 ma miejsce w tej grupie wiekowej zaledwie w 67,7% cykli [2].

Poza ciążą jako konsekwencją błędów użytkowniczkich DAH, błędy te skutkują także poważnymi konsekwencjami pozasomatycznymi. Lete i wsp. stwierdzili, iż 69% pacjentek po epizodzie nieprzyjęcia tabletki antykoncepcyjnej odczuwa zaniepokojenie a 23% z nich jest tym faktem przerażona [13]. W rezultacie tego stresu aż 20% z tych pacjentek zauważa negatywny wpływ zapominania przyjęcia tabletki na relacje partnerskie i pracę zawodową.

Wnioski

1. Realna skuteczność każdej metody zapobiegania ciąży jest wypadkową skuteczności danej metody oraz dokładnego przestrzegania zaleceń lekarskich co do jej stosowania a także czynników niezależnych od pacjentki (np. antybiotykoterapia, wymioty, biegunka).
2. Aby zredukować ryzyko niepowodzenia antykoncepcji należy rozważyć zalecanie metod, których skuteczność jest bardzo wysoka nawet w przypadku incydentalnego ich stosowania niezgodnie z zaleceniami.

Żaden z członków panelu Ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia przeglądu literatury. Zespół Ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

1. Archer DF, et al. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril*. 2002; 77: S27-31.
2. Archer DF, et al. The impact of improved compliance with a weekly contraceptive transdermal system (Ortho Evra) on contraceptive efficacy. *Contraception*. 2004; 69: 189-95.
3. Aubeny E, et al. Oral contraception: patterns of non-compliance. The Coralliance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002; 7: 155-61.
4. Audet MC, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs. an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 2347-54.
5. Brucker C, et al. Cycle control, tolerability, efficacy and acceptability of the vaginal contraceptive ring, NuvaRing: results of clinical experience in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008; 13: 31-8.
6. Dębski R, et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat przezskórnej antykoncepcji hormonalnej. *Gin Pol*. 2010; 1: 69-73
7. Dieben TO, et al. Efficacy, cycle control, and acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 585-93.
8. Dinger J, et al. Effectiveness of Oral Contraceptive Pills in a Large U.S. Cohort Comparing Progestogen and Regimen. *Obstet Gynecol*. 2011; 117: 33-40.
9. Fu H, et al. Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family growth. *Fam Plann Perspect*. 1999; 31: 56-63.
10. Harel Z, et al. Adolescents' experience with the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive method Ortho Evra. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2005; 18: 85-90.
11. Jakimiuk AJ, et al. High levels of women's satisfaction and compliance with transdermal contraception: results from a European multinational, 6-month study. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 10 [Epub ahead of print]
12. Kost K, et al. Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception*. 2008; 77: 10-21.
13. Lete I, et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*. 2008; 77: 276-82.
14. Lopez LM, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010*, Issue 7. Art. No.: CD008425
15. Lopez LM, et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptive for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 23: CD003552.
16. Moreau C, et al. Contraceptive failure rates in France; results from a population based survey. *Hum Reprod*. 2007; 22: 2422-7.
17. Pierson RA, et al. Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycle and after an international dosing error. *Fertil Steril*. 2003; 80: 34-42.
18. Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 276-9.
19. Rosenberg MJ, et al. Unintended pregnancies and use, misuse and discontinuation of oral contraceptives. *J Reprod Med*. 1995; 40: 355-60.
20. Roumen F. Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002; 7: 19-24.
21. Smallwood GH, et al. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol*. 2001; 98: 1799-805.
22. Smith LF, Whitefield MJ. Women's knowledge of taking oral contraceptive pills correctly and of emergency contraception: effect of providing information leaflets in general practice. *Br J Gen Pract* 1995;45:409-14.
23. Speroff L, Fritz MA. *Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność*. Lippincott Williams&Wilkins. Warszawa 2007.
24. Steiner MJ, et al. Communicating contraceptive effectiveness: A randomized controlled trial to inform a World Health Organization family planning handbook. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 85-91.
25. Szamatowicz M. Hormonalna dwuskładnikowa antykoncepcja – dlaczego, kiedy, jak? *GinPolMedProject*. 2008, 1: 69-76.
26. Teichmann AT, et al. The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth. *Gynecol Endocrinol*. 1995; 9: 299-305.
27. Ziemann M, et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril*. 2002; 77: S13-8.

Wydrukowano w:
Ginekol Pol. 2011, 82, 313-317