

Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące zastosowania kontrastu olejowego Lipiodol® Ultra Fluid w medycynie rozrodu

Zespół Ekspertów w składzie:

Romuald Dębski (Warszawa)

Leszek Pawelczyk (Poznań)

Tomasz Paszkowski (Lublin)

na posiedzeniu w dniu 15.06.2018r. dokonał przeglądu literatury przedmiotu dotyczącej zastosowania kontrastu olejowego Lipiodol® Ultra Fluid w medycynie rozrodu.

Skład, właściwości i zastosowanie kontrastu olejowego Lipiodol® Ultra Fluid w radiologii i medycynie rozrodu

Lipiodol® Ultra Fluid jest produktem o długiej historii stosowania w ramach badań obrazowych. Historia tego produktu sięga roku 1901. Aktywną substancją w tym środku kontrastowym są estry etylowe jodowanych kwasów tłuszczonych ekstrahowanych z maku. Produkt dostępny jest w ampułkach o objętości 10 ml. Zawartość jodu w Lipiodolu® to 480 mg/mL. Lepkość tego środka kontrastowego w temp. 37°C wynosi 25 cPa, a gęstość to 1,28. Produkt ten zarejestrowany jest w ok. 50 krajach w radiologii interwencyjnej oraz diagnostycznej do takich procedur jak limfografia, diagnostyka zmian w wątrobie, chemoembolizacja przektętnicza, embolizacja endowaskularna z użyciem kleju tkankowego oraz **histerosalpingografia (HSG)**. Lipiodol® zarejestrowany jest również do stosowania w endokrynologii w prewencji niedoboru jodu. Zakres zarejestrowanych wskazań do stosowania tego produktu jest zróżnicowany w różnych krajach. W chwili obecnej rejestracja do zastosowania Lipiodolu® jako środka kontrastowego w HSG ma miejsce w 14 krajach (USA, Kanada, Irlandia, Holandia, Niemcy, Turcja, RPA, Japonia, Tajwan, Tajlandia, Australia, Nowa Zelandia, Argentyna, Dania). W kolejnych krajach procedury rejestracyjne są w toku.

Guerbet | 
Contrast for Life

Miejsce HSG w diagnostyce niepłodności

Jedna na 6 par zamieszkujących Europę cierpi z powodu niepłodności. **Wśród przyczyn składających się na tzw. czynnik żeński niepłodności jedną z najczęstszych (25-30% takich przypadków) stanowi czynnik jajowodowy.** W związku z powyższym w ramach rutynowego postępowania diagnostycznego w przypadkach niepłodności wykonywane jest badanie oceniające drożność jajowodów. Metodą najczęściej używaną do oceny drożności jajowodów jest histerosalpingografia z użyciem środka kontrastującego (2). W celu wykonania HSG używane są różne środki kontrastowe zarówno rozpuszczalne w wodzie jak i olejowe. Pierwszy opis HSG pochodzi z roku 1914 – do wykonania tego badania Carey użył środka kontrastowego o nazwie Collergol. Pierwotnie HSG wykonywano wyłącznie przy użyciu kontrastów olejowych. W latach 60-tych ubiegłego stulecia coraz częściej zaczęto stosować rozpuszczalne w wodzie kontrasty do HSG ze względu na ich niższy koszt, lepsze efekty diagnostyczne oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Aspekty te przestały mieć znaczenie kliniczne wraz z wprowadzeniem do powszechnego użytku w latach 70-tych cyfrowej fluoroskopii. Pod koniec lat 80-tych zaczęły pojawić się prace potwierdzające bezpieczeństwo stosowania kontrastów olejowych w ramach HSG (20). Pomimo tego większość ośrodków zajmujących się diagnostyką niepłodności używa do badania histrosalpingograficznego kontrastów wodnych. **Obecnie coraz częściej sięga się w ramach diagnostyki drożności jajowodów po kontrasty olejowe ze względu na korzystne statystyki dotyczące zachodzenia w ciążę po wykonaniu HSG z użyciem takiego kontrastu.**

Wpływ Lipiodolu® użytego do persufłacji jamy macicy i jajowodów

Już w roku 1951 ukazała się pierwsza praca wskazująca na zwiększony odsetek ciąż po HSG wykonanej przy użyciu kontrastu olejowego (27). Obserwacje te zostały następnie potwierdzone w wielu opublikowanych później badaniach obserwacyjnych bez randomizacji (1,2,4,6,17,26,28). W 1994 roku został

opublikowany pierwszy przegląd systematyczny dotyczący porównania obu rodzajów kontrastów do HSG w kontekście ich potencjału zwiększającego płodność (26). Wniosek z tego opracowania wskazuje na korzystniejszy efekt kontrastów olejowych w porównaniu z wodnymi szczególnie w grupie pacjentek z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie. Późniejsze publikacje wykazały szereg problemów metodycznych utrudniających interpretację tych wyników. Podstawowy spośród tych problemów polegał na tym, że nie brano pod uwagę we wczesnych badaniach intensywności prób zajścia w ciążę oraz stanu płodności partnera męskiego. Johnson i wsp. w swojej metaanalizie opublikowanej w bazie Cochrane stwierdzili, iż zastosowanie terapeutyczne olejowych środków kontrastowych w postaci pertubacji wymaga potwierdzenia w odpowiednio skonstruowanych badaniach (14). Kolejne lata przyniosły szereg publikacji wskazujących na skuteczność persufłacji jamy macicy oraz jajowodów kontrastem olejowym Lipiodol® Ultra Fluid u pacjentek z par niepłodnych.

Johnson i wsp. (12) opublikowali w roku 2004 wyniki *The FLUSH Trial* - badania mającego na celu określenie skuteczności pertubacji Lipiodolem® u kobiet z niepłodnością z lub bez endometriozy. Pacjentki objęte tym badaniem miały potwierdzoną drożność jajowodów oraz prawidłową funkcję jajników. Było to badanie z randomizacją (pertubacja Lipiodolem® lub brak interwencji) a długość obserwacji wynosiła 6 m-cy po randomizacji. Pierwszorzędowymi punktami klinicznymi tego badania były ciążę kliniczne i porody żywych noworodków. W grupie z endometriozą odsetek ciąż po zastosowaniu Lipiodolu® wyniósł 47,8% w porównaniu z 10,8% w grupie bez persufłacji jamy macicy i jajowodów tym kontrastem. Różnica ta była wysoce znamienne statystycznie ($p=0,001$). Podobny wynik uzyskano analizując porody żywych noworodków (39,1% vs. 10,8%; $p=0,01$). W grupie z niepłodnością o niewiadomej przyczynie bez endometriozy różnica w odniesieniu do ciąż i żywych urodzeń w obu porównywanych grupach jakkolwiek wypadła na korzyść grupy z Lipiodolem®, nie była znamienne statystycznie. W całej badanej populacji kobiet ($n=158$) korzystne dla grupy z Lipiodolem® różnice miały znamienne statystycznie charakter zarówno w odniesieniu do ciąż klinicznych jak i żywych urodzeń.

Guerbet | 
Contrast for Life

Ten sam zespół autorów opublikował w roku 2007 wyniki kontynuowanej przez 2 lata obserwacji po badaniu *The FLUSH Trial* (13). W badaniu tym analizowano odsetek ciąż klinicznych w okresie od 6 do 24 miesięcy trwania obserwacji objętej tym badaniem. **W analizie tej wykazano, iż w całej populacji badanej (n=158) oraz w grupie z niepłodnością o niewiadomym pochodzeniu bez endometriozy wśród kobiet poddanych pertubacji Lipiodolem® uzyskano znamienne więcej ciąż i żywych urodzeń niż w grupie kontrolnej bez tej interwencji.**

W roku 2014 w bazie *Cochrane Library* ukazał się kolejny przegląd systematyczny (15) dotyczący skuteczności persufacji jamy macicy i jajowodów różnymi rodzajami środków kontrastowych w przypadkach obniżonej płodności. Przegląd ten dotyczył 13 randomizowanych badań z grupą kontrolną (brak interwencji) i obejmował 2494 pacjentki z zaburzeniami płodności. Wniosek z tej metaanalizy **wskazuje na ponad 3,5-krotnie większe prawdopodobieństwo zajścia w ciążę po pertubacji kontrastem olejowym** w porównaniu z brakiem interwencji (Odds Ratio 3,59 [2,06-6,26]; $p < 0,00001$). W przypadku żywych urodzeń wynik tej metaanalizy był podobny. Zastosowanie kontrastu rozpuszczalnego w wodzie nie zwiększało szansy na ciążę. Autorzy tej metaanalizy zwracają uwagę na relatywnie niską siłę dowodową wykonanych przed rokiem 2015 badań temu tematowi poświęconym, na co składają się małe liczebności badanych kobiet oraz heterogenność badanych populacji a także brak punktów końcowych o charakterze profilu bezpieczeństwa analizowanej procedury. Ze względu na powyższe wątpliwości zaplanowano oraz przeprowadzono badanie *H₂Oil study*, którego **wyniki opublikowano w roku 2017 w *New England Journal of Medicine*. Jest to najbardziej z punktu widzenia metodologicznego wiarygodne badanie dostarczające wniosków na temat wpływu użycia różnych środków kontrastowych podczas HSG na płodność pacjentek.** Było to randomizowane badanie wieloośrodkowe przeprowadzone w 27 szpitalach na terenie Holandii (5). Ogółem 1119 kobiet z par niepłodnych zakwalifikowanych do histerosalpingografii zrandomizowano w stosunku 1:1 do wykonania HSG przy użyciu albo środka olejowego (Lipiodol®) lub środka rozpuszczalnego w wodzie (Telebrix Hystero®). Pacjentki były w wieku 18-39 lat z samoistnym przebiegiem cyklu miesięczkowego

i przynajmniej rocznym czasem nieskutecznych prób zachodzenia w ciążę. Kryteriami wykluczenia z udziału w tym badaniu były: zaburzenia endokrynne i/lub endometrioza, stwierdzony lub wysoce prawdopodobny czynnik jajowodowy niepłodności, alergia na jod i jego pochodne, czynnik męski niepłodności. Pierwszorzędowym punktem badania było zajście w ciążę w ciągu 6 m-cy od randomizacji. W obu ramionach badania znalazły się ostatecznie 554 pacjentki. Porównywane grupy nie różniły się znamiennie w zakresie takich parametrów jak wiek, czas trwania niepłodności, odsetek pacjentek z niepłodnością pierwotną, BMI, palenie papierosów oraz liczba ruchomych plemników u partnera. W grupie gdzie zastosowano Lipiodol® zaobserwowano 39,7% ciąż podczas gdy w grupie z kontrastem wodnym odsetek ten wynosił 29,1% (RR 1,37 [1,16-1,61]; p<0,001). Podobny wynik osiągnięto w odniesieniu do urodzeń żywych noworodków. Nie stwierdzono znamiennych różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do odsetka poronień i ciąż ekotopowych. Grupy te nie różniły się również z punktu widzenia wyników badania HSG. W konkluzji z tego badania jego autorzy stwierdzają, iż w ramach algorytmu postępowania z parą niepłodną należy rozważyć histerosalpingografię z użyciem Lipiodolu®.

Literatura przedmiotu zawiera opinie wielu ekspertów dotyczące potencjalnych mechanizmów działania Lipiodolu® stosowanego do persulfacji jamy macicy i jajowodów na płodność kobiet (7, 9, 10, 11, 15, 18, 23). Rozważa się następujące mechanizmy:

1. Efekt mechaniczny
2. Efekt immunobiologiczny

W odniesieniu do działania mechanicznego zwraca się uwagę na następujące potencjalne mechanizmy działania Lipiodolu®:

1. Uwolnienie zrostów okołojajowodowych
2. Stymulacja aparatu rzęskowego
3. Przedłużony efekt udrożnienia jajowodu ze względu na opóźnioną absorpcję środka o większej lepkości

Wśród potencjalnych efektów immunobiologicznych przezjajowodowego podawania Lipiodolu® wymienia się:

1. Działanie bakteriostatyczne związku jodu na śluz szyjowy
2. Modulowanie aktywności fagocytarnej poprzez:
 - wpływ na produkcję cytokin przez makrofagi otrzewnej
 - ograniczenie proliferacji limfocytów
 - modulowanie aktywności makrofagów w procesie fagocytozy plemników
3. Zwiększenie receptywności endometrium poprzez
 - wzrost ekspresji w obrębie endometrium komórek uNK (*uterine Natural Killer*), które odgrywają ważną rolę we wczesnych etapach ciąży
 - zmniejszenie ekspresji w endometrium osteopontyny

Wśród wielu czynników warunkujących procesy implantacji zarodka, przemianę doczesną endometrium i w konsekwencji wczesny i późny rozwój ciąży niezwykle istotną rolę odgrywa adaptacja układu immunologicznego. Kompetentne komórki linii immunologicznych odpowiedzialne są za receptywność endometrium poprzez wpływ na przyleganie zarodka, unaczynienie błony śluzowej macicy oraz tolerancję immunologiczną (21). Do najlepiej poznanych elementów komórkowych odpowiedzialnych za powyższe procesy należą: komórki T (*regulatory T cells - Treg cells*), tolerogeniczne komórki dendrytyczne (*dendritic cells - DC*), maciczne komórki NK (*uterine natural killer cells – uNK cells*) oraz makrofagi M2 (*M2 macrophages*). Wyniki wielu badań wykazały wpływ Lipiodolu® na wzrost ekspresji komórek uNK, a także dendrytycznych oraz regulatorowych komórek T w obrębie endometrium oraz jamy otrzewnowej (7-9, 11, 18). Powyższe obserwacje mogą stanowić podstawę do zastosowania **persuflacji jamy macicy** przy użyciu Lipiodolu® w leczeniu niepowodzeń implantacji po transferze zarodków w programach IVF jak również u kobiet z nawracającymi wczesnymi poronieniami. W 2017 roku Izumi i inni opublikowali wyniki bardzo interesującego eksperymentu, w którym wykazali modulujący wpływ Lipiodolu® na komórki dendrytyczne i zmianę profilu regulacyjnego limfocytów T w jamie otrzewnej (8).

Bezpieczeństwo stosowania podczas **histerosalpingografii** kontrastów olejowych a szczególnie Lipiodolu®

Istnieje bogata literatura przedmiotu (1, 3, 19, 20, 22, 24) na temat profilu bezpieczeństwa stosowania Lipiodolu® jako kontrastu stosowanego w HSG. Wśród objawów niepożądanych wyróżnia się:

- krótkotrwały wzrost ciepłoty ciała
- podrażnienie otrzewnej i/lub jajowodu o najczęściej krótkotrwałym charakterze
- reakcję alergiczną na Lipiodol®
- zaburzenia funkcji tarczycy (o subklinicznym charakterze bez wpływu na ryzyko poronienia)
- penetrację donaczyniową kontrastu (0-6,9%)
- zatorowość płucną (1,1% w badaniach starszych, brak tego typu powikłania w nowszych badaniach randomizowanych)
- *lipogranuloma* (1 przypadek na 1000 procedur)
- ból nie wymagający na ogół stosowania silnych leków p/bólowych

Od czasu wprowadzenia fluoroskopii nie zanotowano przypadków zgonu w rezultacie stosowania Lipiodolu® podczas HSG.

Satoh i wsp. (22) zbadali 212 noworodków urodzonych przez matki, u których uprzednio wykonano HSG przy użyciu jodowanego kontrastu olejowego. Badacze ci stwierdzili u 5 (2,8%) spośród tych noworodków pozytywny wynik testu skryningowego na niedoczynność tarczycy. Średnia objętość kontrastu użytego do HSG w wyżej wymienionych pięciu przypadkach była ponad 2-krotnie większa aniżeli w przypadkach z noworodkami z negatywnym testem w kierunku niedoczynności tarczycy. Szczegółowa analiza tych 5 przypadków wykazała istnienie innych potencjalnych czynników ryzyka wrodzonej niedoczynności tarczycy aniżeli tylko stosowanie u matki w przeszłości jodowego kontrastu podawanego do jajowodowo. **Pomimo tego autorzy w konkluzji z tego badania sugerują, aby podczas HSG stosować jak najmniejszą ilość kontrastu zawierającego związku jodu.**

Porównanie między kontrastem olejowym i wodnym używanym do HSG wykazało porównywalne ryzyko takich powikłań jak infekcje czy krwawienie. W przypadku bólu po HSG korzystniej wypadają kontrasty olejowe, a w odniesieniu do penetracji donacyniowej - kontrasty wodne. Jeżeli chodzi o powikłania ciąży dotyczące zarówno matki jak i płodu nie zanotowano istotnych statystycznie różnic między grupami z zastosowaniem olejowego lub wodnego kontrastu do HSG. Trzy przypadki wad wrodzonych zaobserwowane w ramach badania *H₂Oil study* w grupie z kontrastem olejowym wskazują na ryzyko wad płodu w tej grupie porównywalne z obserwowanym w populacji ogólnej (5).

Podsumowanie

1. Zastosowanie w ramach histerosalpingografii olejowego środka kontrastowego (*Lipiodol[®] Ultra Fluid*) w porównaniu z kontrastami rozpuszczalnymi w wodzie wiąże się z większą liczbą ciąży i ich donoszeniem.
2. Histerosalpingografia przy użyciu Lipiodolu[®]:
 - pozwala na szczegółową ocenę jamy macicy i jajowodów
 - jest zabiegiem dobrze tolerowanym
 - nie zwiększa ryzyka istotnych klinicznie powikłań ciąży
 - zwiększa prawdopodobieństwo zajścia w ciążę oraz urodzenia żywego noworodka u niepłodnych kobiet:
 - zakwalifikowanych do oceny drożności jajowodów
 - w wieku 18-38 lat
 - z endometriozą
 - z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie.
3. Wykorzystanie Lipiodolu[®] do persuflacji jamy macicy może zwiększyć szansę na ciążę i jej prawidłowy rozwój u kobiet z:
 - niepowodzeniami implantacji w programach IVF
 - nawracającymi wczesnymi poronieniami

Bibliografia

1. Acton CM, Devitt JM, Ryan EA. Hysterosalpingography in infertility-an experience of 3,631 examinations. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1988, 28(2): 127-33.
2. Barwin BN. Hysterosalpingography in infertility. Ulster Med J. 1971, 41(1): 61-5.
3. Bateman G, et al. Intravasation during hysterosalpingography using oil-base contrast media. Fertil Steril. 1980, 34: 439-443.
4. DeCherney AH, Kort H, Barney JB, DeVore GR. Increased pregnancy rate with oil-soluble hysterosalpingography dye. Fertil Steril. 1980, 33(4): 407-10.
5. Dreyer K, van Rijswijk J, Mijatovic V, et al. Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women. N Engl J Med. 2017, 376(21): 2043-2052.
6. Gillespie HW. The therapeutic aspect of hysterosalpingography. Br J Radiol. 1965, 38: 301-2.
7. Goodman S, Rein M, Hill J. Hysterosalpingography contrast media and chromotubation dye inhibit peritoneal lymphocyte and macrophage function in vitro: a potential mechanism for fertility enhancement. Fertil Steril 1993; 59: 1022-7.
8. Izumi G, Koga K, Takamura M, et al. Oil-Soluble Contrast Medium (OSCM) for Hysterosalpingography Modulates Dendritic Cell and Regulatory T Cell Profiles in the Peritoneal Cavity: A Possible Mechanism by Which OSCM Enhances Fertility. J Immunol. 2017, 198(11): 4277-4284.
9. Johnson J, Montoya I, Olive D. Ethiodol oil contrast medium inhibits macrophage phagocytosis and adherence by altering membrane electronegativity and microviscosity. Fertil Steril 1992; 58: 511-7.
10. Johnson NP. A review of the use of lipiodol flushing for unexplained infertility. Treat Endocrinol. 2005, 4(4): 233-43.
11. Johnson NP, Bhattu S, Wagner A, et al. Lipiodol alters murine uterine dendritic cell populations: a potential mechanism for the fertility-enhancing effect of Lipiodol. Fertil Steril. 2005, 83(6): 1814-21.
12. Johnson NP, Farquhar CM, Hadden WE, et al. The FLUSH trial-flushing with Lipiodol for unexplained (and endometriosis-related) subfertility by hysterosalpingography: a randomized trial. Hum Reprod. 2004, 19(9): 2043-51.

13. Johnson NP, Kwok R, Stewart AW, et al. Lipiodol fertility enhancement: two-year follow-up of a randomized trial suggests a transient benefit in endometriosis, but a sustained benefit in unexplained infertility. *Hum Reprod.* 2007, 22(11): 2857-62.
14. Johnson N, Vandekerckhove P, Watson A, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18; (2): CD003718.
15. Johnson NP. Review of lipiodol treatment for infertility - an innovative treatment for endometriosis-related infertility? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014 Feb;54(1): 9-12.
16. La Sala GB, Ghirardini G, Valli F and Margini F. Intravasation during hysterosalpingography using low viscosity oil base contrast media. *Clin. Exp. Obs. Gyn.* 1982; 4: 257
17. Mackey RA, Glass RH, Olson LE, Vaidya R. Pregnancy following hysterosalpingography with oil and water soluble dye. *Fertil Steril.* 1971, 22(8): 504-7.
18. Mikulska D, Kurzawa R, Rózewicka L. Morphology of in vitro sperm phagocytosis by rat peritoneal macrophages under influence of oily contrast medium (Lipiodol). *Acta Eur Fertil.* 1994, 25(3): 203-6.
19. Mohiyiddeen L, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Systematic Review*, 2015.
20. Nunley WC Jr, Bateman BG, Kitchin JD 3rd, Pope TL Jr. Intravasation during hysterosalpingography using oil-base contrast medium-a second look. *Obstet Gynecol.* 1987, 70(3 Pt 1): 309-12.
21. Robertson SA, Jin M, YU D., et al. Corticosteroid therapy in assisted reproduction – immune suppression is a faulty premise. 2016, 31(10): 2164-73.
22. Satoh M, Aso K, Katagiri Y. Thyroid Dysfunction in Neonates Born to Mothers Who Have Undergone Hysterosalpingography Involving an Oil-Soluble Iodinated Contrast Medium. *Horm Res Paediatr.* 2015, 84(6): 370-5.
23. Sawatari Y, Horii T, Hoshiai H. Oily contrast medium as a therapeutic agent for infertility because of mild endometriosis. *Fertil Steril.* 1993 Apr; 59(4):9 07-11.
24. So S, Yamaguchi W, Tajima H, et al. The effect of oil and water-soluble contrast medium in hysterosalpingography on thyroid function. *Gynecol Endocrinol.* 2017, 33(9): 682-685. doi: 10.1080/09513590.2017.1307960.
25. Steegeres EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010,376(9741): 631-644

26. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R, et al. A meta-analysis of the therapeutic role of oil soluble contrast media at hysterosalpingography: a surprising result? *Fertil Steril.* 1994, 61(3): 470-7.
27. Weir WC, Weir DR. Therapeutic value of salpingograms in infertility. *Fertil Steril.* 1951, 2(6): 514-22.
28. Yaegashi N, Kuramoto M, Nakayama C, et al. Pregnancy rates after hysterosalpingography--comparing water soluble contrast medium with oily contrast medium. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1987, 39(10): 1812-4.

Romuald Dębski (Warsaw)

Lech Pawelczyk (Poznań)

Tomasz Paszkowski (Lublin)