

第九届中国卫生技术评估论坛

宫内节育器安全性的卫生技术评估项目

李 瑛 博士，博导

国家卫计委计划生育药具不良反应监测中心
江苏省计划生育科学技术研究所
南京医科大学公共卫生学院

2015.11 上海

主要内容

- 评估问题的重要性和意义
- 评估的目的与方法
- 二次研究
- 结果与分析
- 结论与建议
- 优势与局限性

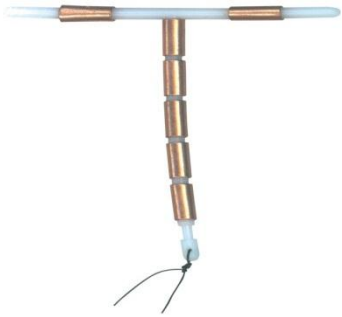
评估问题的重要性和意义

- 全球使用宫内节育器（IUD）的人数约为1.6亿，我国1.3亿妇女IUD，占全球IUD使用总数的80%，占国内全部避孕方法的50%以上。
- 目前国内使用的IUD多达40余种，TCu220C由美国研制，1982年引入我国，使用比例占8.6%-27.7%。
- 国内对有关TCu220C系统评估的结论与大样本多中心随机化研究的结果不太一致。
- 国内的研究结果与世界卫生组织（WHO）的结果亦不同。
- 近期有TCu220C发生严重伤害事件的系列报告。
- 其人群使用的安全性和有效性因它涉及数以千万的女性而具有重要的公共卫生意义。

评估的目的与方法

- **目的：**评价TCu220C的安全性和有效性，形成科学合理的IUD荐优汰劣的政策建议，为群众安全避孕提供技术保障。
- **方法：**二次研究 -用Meta-analysis方法进行TCu220C IUD国内外、不同放置时期、不同特征使用对象及不同种类IUD使用效果比较的分析评价。

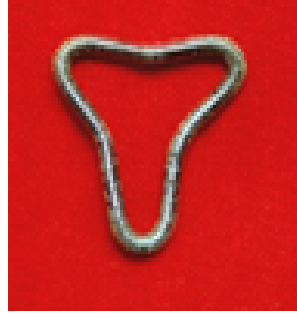
评估的IUD 种类-干预措施



TCu220C



VCu200



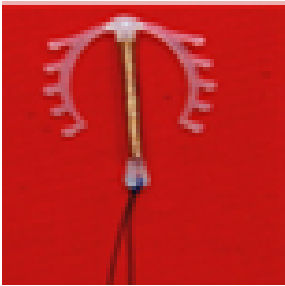
宫铜200/300



活性165



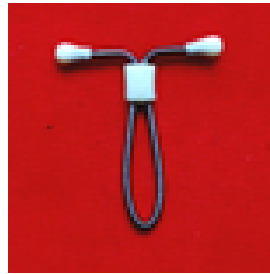
TCu380A



MLCu375



无支架



活性γ型



元宫220



爱母型

使用的评估工具

- **EndNote 7.1**
- **EpiData 3.1**
- **Review Manager 5.3.3**
- **Open meta analyst**
- **GRADE分级软件 (GRADEprofiler)**

二次研究-文献检索

— 英文文献检索

- 文摘索引型数据库：PubMed、EMBASE、CENTRAL（Cochrane Central Register of Controlled Trials）、POPLINE。
- 网络检索：ClinicalTrials（<http://www.ClinicalTrials.gov/>）。
- Current Controlled MetaRegister/ FDA web site/ WHO web site/相关企业网站 Bayer、惠氏等。

— 中文文献检索

- 文摘索引或引文型数据库：中国生物医学文献数据库（CBMDisc）、中文生物医学期刊引文数据库（CMCI）。
- 全文型数据库：中国期刊全文数据库（CNKI）、中文科技期刊全文数据库（VIP）、万方数据库（Wanfang）。
- 网络检索：中国临床试验注册中心（<http://www.chictr.org/>）。

二次研究-检索词

— 英文检索词: (intrauterine device, IUD, intrauterine contraceptive device, IUCD, intrauterine system, contraceptive device, intrauterine devices, copper) + (TCu220C, TCu220c, TCu220, CuT 220, Copper T 220, CopperT 220)

— 中文检索词: (节育器, 节育环, 避孕环, 避孕器, 宫内节育器, 宫内避孕器, 避孕器械, 避孕器具, IUD) + (T型, T铜, TCu, tcu, TCu220, tcu220, TCu220C, TCu220c, tcu220c)

检索时间限定自数据库收录至2014年5月31日, 文献语种限制为中英文

。

二次研究 - 纳入与排除标准

— 纳入标准

- 研究对象：使用TCu220C和其他含铜IUD避孕的健康妇女
- 干预类型：TCu220C和其他含铜IUD
- 研究结局：IUD的总终止率、与使用相关的终止率、妊娠率、脱落率、因症终止率、副反应发生率
- 研究类型：RCT与准RCT
- 语种：限制为中英文
- 随访：失访率小于20%

二次研究 - 纳入与排除标准

— 排除标准

- 未明确说明研究对象使用TCu220C
- 未明确说明IUD相关信息
- IUD上市前的研究
- 文献内容或设计存在严重错误，相关数据存在明显偏差或主要数据不全
- 重复发表的文献，或明显雷同的文献

二次研究 - 信息提取与录入

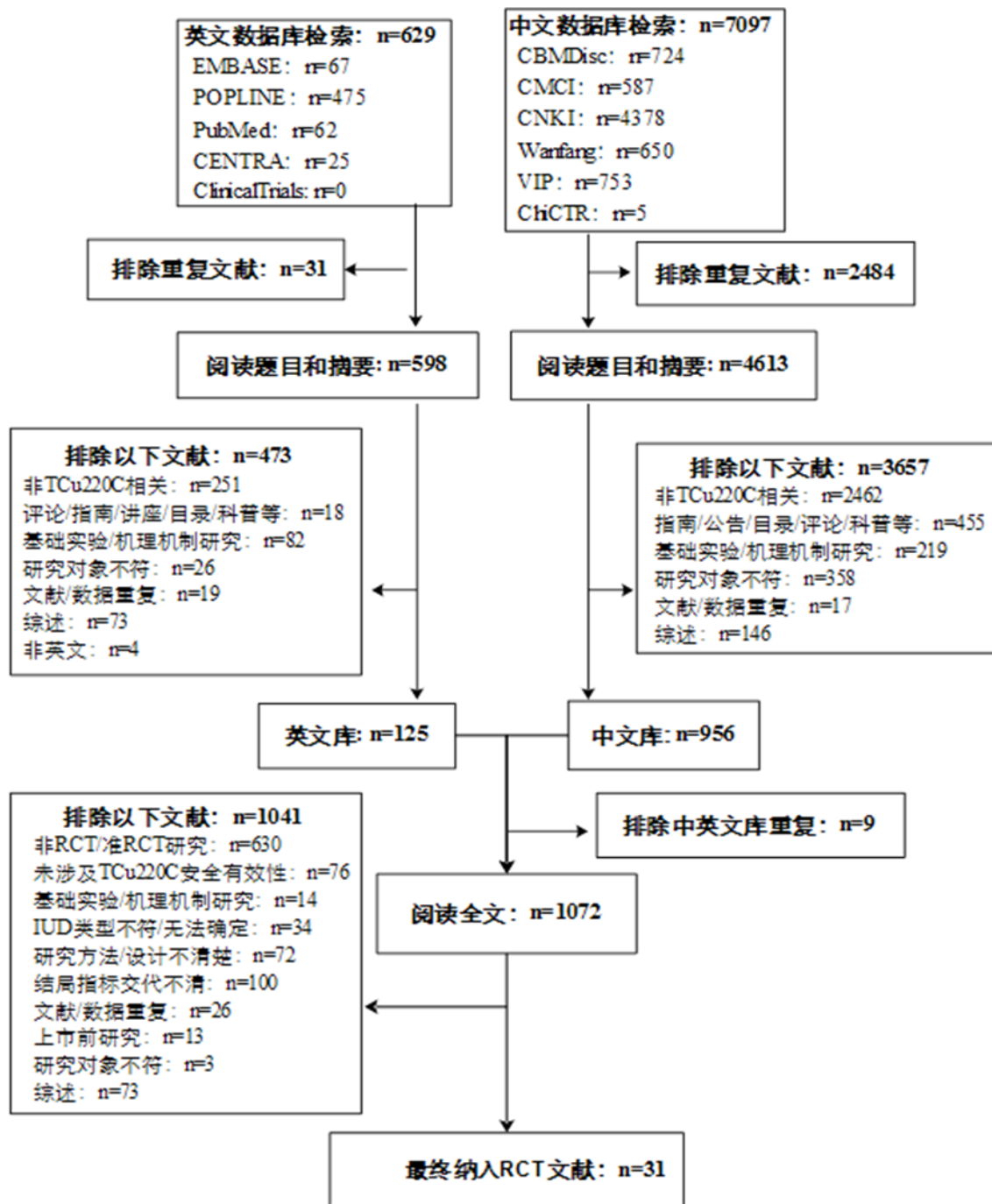
— 信息提取表

- 文献基本信息、研究对象信息、使用IUD相关信息、主要结局指标、次要结局指标、文献质量评价等

— 信息摘录

- 采用EpiData 3.1软件构建信息录入系统
- 两人平行双录入，并进行一致性检验
- 存在分歧讨论解决

文献筛选流程图



文献编码pid: [redacted]

(一) 文献基本特征

- 1、文章题目Atitle [redacted]
- 2、第一作者 Aauthor [redacted]
- 3、作者单位 Aplace [redacted]
- 4、文献发表年份 Ayear [redacted]
- 5、文献发表杂志 Ajour [redacted]
- 6、研究机构在国家是 Acountry [redacted]
 ①中国 ②美国 ③英国 ④法国 ⑤WHO ⑥其它 Aocnty [redacted]
 若在中国, 该机构所在省份Aprovince [redacted] (如江苏、内蒙古等)
 机构级别 Ajgjb [redacted] ①省级以上(含直辖市) ②市级 ③县级 ④其它Aocnit [redacted]
- 7、文献语言为 Alang [redacted] ①中文 ②英文
- 8、是否有研究基金资助 Afund [redacted] ①是 ②否
 基金为 Afund1 [redacted]
- 9、一般情况备注 Anote:

(二) 研究方法

- 1. 研究设计
 研究类型为Bstudytype [redacted]
 ①随机对照试验(RCT) ②准随机对照试验(Quasi-RCT) ③队列研究
 ④病例系列报告 ⑤横断面研究 ⑥病例报告 ⑦其他Bostudy [redacted]
- 2. 研究时间
 研究观察开始时间Bstart [redacted] (年/月/日)
 研究观察结束时间Bend [redacted] (年/月/日)

1、文献信息

- 1.1、文献编码pid: [redacted]
- 1.2、第一作者Aauthor: [redacted]
- 1.3、文献发表年份Ayear: [redacted]
- 2、随访观察时间(到结局指标的时间)Gfollowm: [redacted] 个月

2.1、总人数统计(不同随访时间的总计人数)

- 总人数Gtnum [redacted] 例 总观察人时Glnum [redacted] 妇女月
- 总随访人数Gtsf [redacted] 例 总随访率Gltsf [redacted] %
- 总失访人数Gtshif [redacted] 例 总失访率Gltshif [redacted] %
- 总终止人数Gtzz [redacted] 例 总终止率Gltzz [redacted] %
- 总续用人数Gtxy [redacted] 例 总续用率Gltxy [redacted] %
- 总退出人数Gttc [redacted] 例
- 总退出原因Gttcyy [redacted]

3、IUD组别名称 Giname: [redacted] IUD组别代码 Ggroup: [redacted]

4、唯一编码ocid: [redacted]

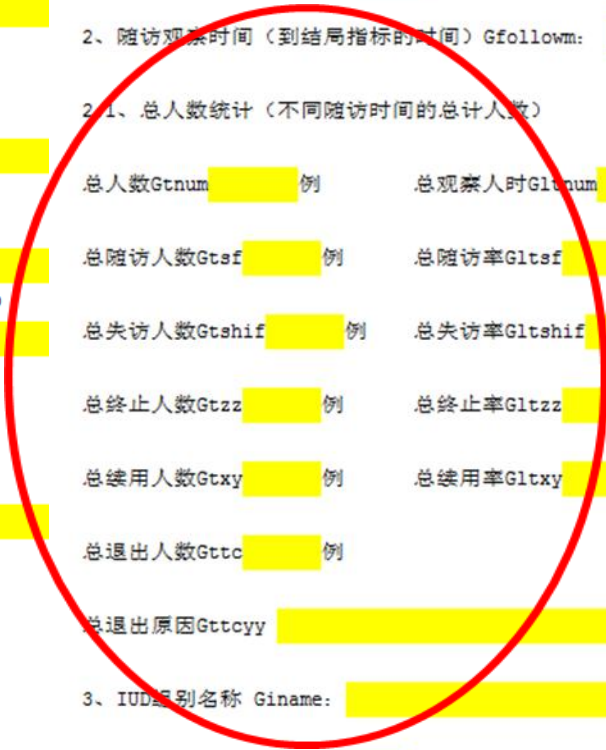
5、各组结局数据

5.1、各组别人数统计

各组总人数G1num [redacted] 例 各组观察人时G1tnum [redacted] 妇女月

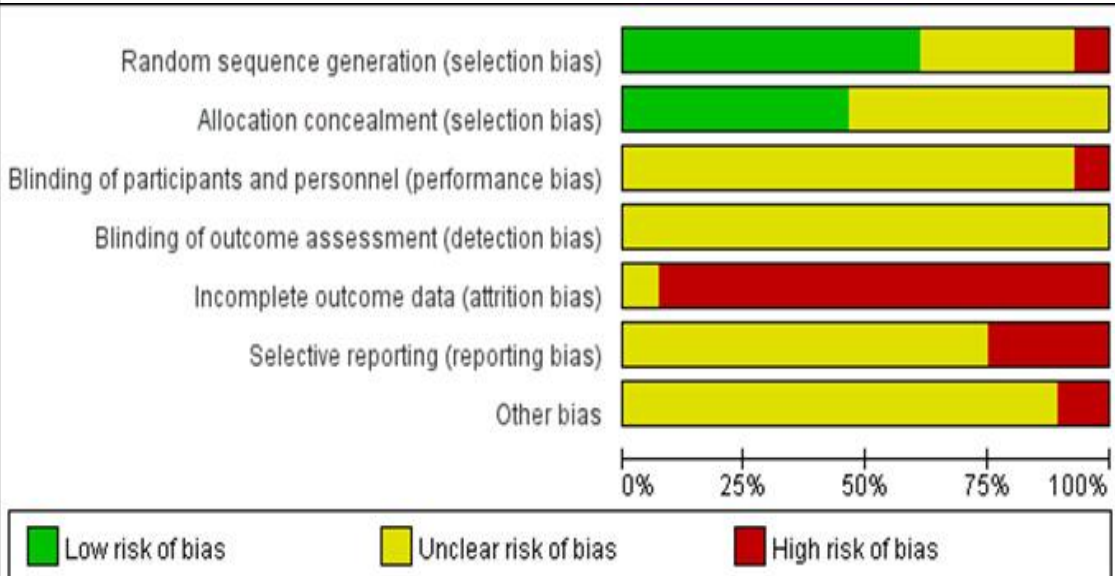
Intention to Treat, ITT

- 主要结局指标的完整
- 有无失访或退出
- 失访/退出的原因



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gao Ji 1986	●	●	?	?	●	?	?
Gaston Farr 1994	?	?	?	?	●	?	?
P.J.Rowe2_1 1997	●	●	?	?	●	?	?
P.J.Rowe2 1997	●	●	?	?	●	?	?
Sung Shih 1984	●	?	?	?	●	?	?
T G McCarthy 1986	?	●	?	?	●	?	?
WHO1 1993	●	●	●	?	●	?	?
WHO2 1993	●	●	●	?	●	?	?
丁铎 2001	●	●	●	?	●	?	?
于凤娟 2002	●	?	?	?	●	?	?
南秀峰 2004	?	?	?	?	●	?	?
吴尚纯 2008	●	●	?	?	●	●	●
庄留琪 1997	●	●	?	?	●	●	●
徐红 2014	●	?	?	?	●	?	?
方可娟 1991	●	●	?	?	●	?	?
李瑛 1988	●	●	?	?	●	?	?
沈和 1994	?	?	?	?	●	●	?
王素贞 1995	●	?	?	?	●	?	?
王红 2012	●	●	?	?	●	●	●
迪丽胡马 吐尔逊 2013	●	?	?	?	?	?	?
邓艳 2006	?	?	?	?	●	?	?
邹孟红 1996	●	●	?	?	?	●	?
邹孟红 1999	●	●	?	?	●	●	?
钟柳青 2014	●	?	?	?	●	?	?
陈和平 1993	?	?	?	?	●	?	?
陈和平 2003	?	?	?	?	●	?	?
须明 2000	?	?	?	?	●	?	?
魏育英 1997	?	?	?	?	●	●	?

采用Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (5.1.0) 中“偏倚风险评估”(assessing risk of bias) 标准进行文献质量评价。



项目	低偏倚风险	高偏倚风险	风险不明
随机分配方法	17	2	9
隐蔽分组	13	0	15
对参与者和实施者的盲法	5	2	21
对结局评价实施盲法	0	0	28
结局数据不完整	0	26	2
选择性报告偏倚	0	0	28
其他偏倚来源	0	0	28

主要结局指标

- **与IUD使用相关的终止率：**是指因妊娠、脱落、因症取出等与IUD使用相关因素导致妇女停止使用IUD。
- **IUD妊娠率：**指放置宫内节育器之后、取出之前，发生的所有妊娠，宫内妊娠（带器）、异位妊娠（带器）、宫内妊娠（不带器）和异位妊娠（不带器）。
- **IUD脱落率：**指带器妇女已发觉或未发觉的节育器脱落。包括节育器完全脱落和部分脱落。
- **IUD因症终止率：**指因各种医学原因的取出，如盆腔炎、感染和炎症、妇科肿瘤、穿孔、IUD异位、下移、断裂等。
- **IUD副反应发生率：**因使用IUD而引起的不适，但并未对使用者的健康产生严重影响。包括出血/月经问题、下腹痛、腰背酸痛、分泌物增多等。

研究结果的异质性检验

根据异质性检验结果采用相应的数据合并方法：

□若各研究结果间无显著异质性，则采用Mantel-Haenszel 固定效应模型进行数据合并，计算合并率、*RR*（risk ratio）值及其95%可信区间（95%*CI*）。

□若各研究结果间有显著异质性，则采用校正后的Dersimonian-Laird 随机效应模型（D-L法）计算合并*RR*值。

TCu220C与IUD使用相关终止率分析

- TCu220C随访时间为1-12年不等。近期1、2年的随访结果国内外都有，但中期与远期，国内有第3、4、5年与10年与IUD使用相关终止的随访结果，国外有8、12年的随访结果。
- 国内TCu220C的1、2、10年随访的与IUD使用相关终止率分别为**6.6%、9.6%和19.9%**。
- 国外TCu220C的1、2、10年随访的与IUD使用相关终止率分别为**13.7%、22.7%和39.2%**。
- 1年随访时TCu220CIUD与使用相关终止率为4.8%（95%CI: 3.7-6.1），显著低于TCu380A（9.3%，95%CI: 7.8-11.0），与国外研究结果相反；2年随访时TCu220C与TCu380A、金属单环、MLCu250、MLCu375、V铜和宫铜300的与IUD使用相关终止率的差异均无统计学意义。

TCu220C的妊娠率分析

- 国内TCu220C第1、2和10年随访的妊娠率分别为**1.2%、2.7%和5.2%**。
- 国外TCu220C第1、2和10年随访的妊娠率分别为**0.6%、1.2%和5.2%**。
- TCu220C在不同放置时期的妊娠率比较显示，自然流产后放置的妊娠率最低，哺乳期放置的最高，但差异未见显著性。不同年龄放置TCu220C对妊娠率的影响无统计学意义。
- 2年随访时TCu220C妊娠率显著低于MLCu250（ $P < 0.05$ ）。
- 1年和2年随访时，TCu220C的妊娠率显著低于金属单环（ $P < 0.05$ ）。
- TCu220C与活性165、MCu II IUD、活性 γ 型、爱母型、V铜、宫铜300、MLCu375、TCu380A等8种IUD比较均无统计学意义。

TCu220C的妊娠率的分析

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt
吴尚纯	0.007 (0.001, 0.013)	6/842
庄留琪	0.009 (0.003, 0.015)	9/1000
邹孟红2	0.012 (0.005, 0.018)	12/1040
邓艳	0.037 (0.015, 0.058)	11/300
沈和	0.010 (-0.004, 0.024)	2/200
王红	0.002 (-0.002, 0.006)	1/499
须明	0.025 (0.013, 0.037)	17/675
钟柳育	0.016 (0.003, 0.028)	6/378
于凤娟	0.009 (-0.003, 0.022)	2/218
徐红	0.007 (-0.006, 0.020)	1/150
南秀牌	0.020 (-0.007, 0.047)	2/101
李瑛	0.032 (0.007, 0.057)	6/188
方可娟	0.017 (0.011, 0.022)	35/2084
丁镔	0.003 (-0.003, 0.010)	1/297
迪丽胡马·吐尔逊	0.044 (0.012, 0.075)	7/160
Subgroup GN (I²=70% , P=0.000)	0.012 (0.008, 0.017)	118/8132
Gao Ji	0.005 (-0.005, 0.015)	1/200
T G McCarthy	0.005 (-0.005, 0.015)	1/193
Sung Shih	0.004 (-0.000, 0.008)	3/840
WHO1	0.015 (0.006, 0.025)	10/648
WHO2	0.007 (-0.002, 0.016)	2/306
Gaston Farr	0.007 (-0.001, 0.016)	3/407
Subgroup GW (I²=6% , P=0.377)	0.006 (0.003, 0.009)	20/2594
Overall (I²=64% , P=0.000)	0.010 (0.007, 0.013)	138/10726

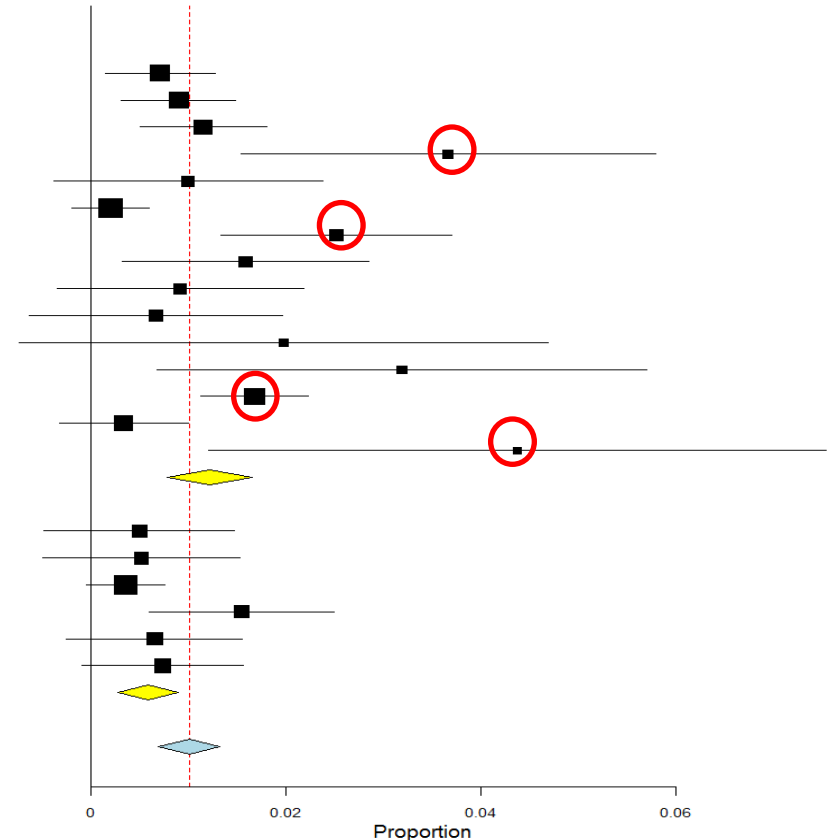


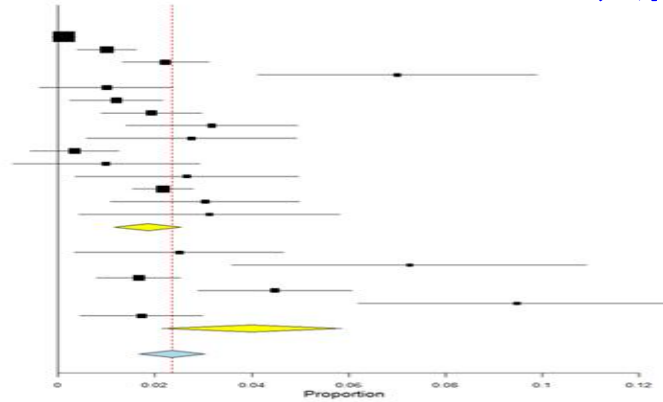
图1 TCu220C妊娠率的Meta分析（1年随访）

TCu220C的脱落率分析

- 国内1、2和10年随访的脱落率分别为**1.8%、2.6%和6.4%**。
- 国外1、2和10年随访的脱落率分别为**4.0%、6.9%和9.6%**。
- 国外研究数据表明：人工流产术时放置TCu220C脱落率是月经间期放置的**3.8倍**（ $P<0.05$ ）。
- 两组比较显示：TCu220C的脱落率显著低于金属单环（ $P<0.05$ ），显著高于爱母型和MCu II IUD（ $P<0.05$ ）。
- TCu220C与活性165、MLCu3250、活性 γ 型、V铜、宫铜300、MLCu375、TCu380A等7种IUD比较均无统计学意义。

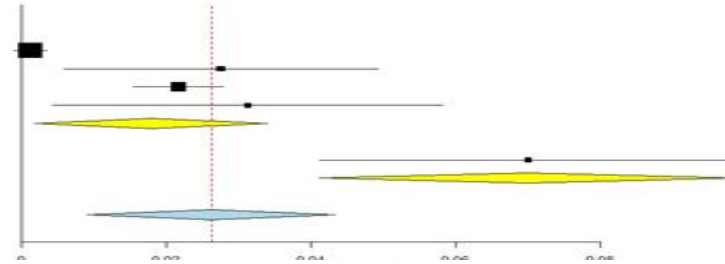
TCu220C脱落率的Meta分析

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt
吴尚纯	0.001 (-0.001, 0.004)	1/842
庄留琪	0.010 (0.004, 0.016)	10/1000
邹孟红2	0.022 (0.013, 0.031)	23/1040
邓艳	0.070 (0.041, 0.099)	21/300
沈和	0.010 (-0.004, 0.024)	2/200
王红	0.012 (0.002, 0.022)	6/499
须明	0.019 (0.009, 0.030)	13/675
钟梅青	0.032 (0.014, 0.049)	12/378
于凤娟	0.028 (0.006, 0.049)	6/218
徐红	0.003 (-0.006, 0.012)	0/150
南秀峰	0.010 (-0.009, 0.029)	1/101
李瑛	0.027 (0.004, 0.050)	5/188
方可娟	0.022 (0.015, 0.028)	45/2084
丁辉	0.030 (0.011, 0.050)	9/297
迪丽胡马·吐尔逊	0.031 (0.004, 0.058)	5/160
Subgroup GN (I²=87% , P=0.000)	0.018 (0.012, 0.025)	159/8132
Gao Ji	0.025 (0.003, 0.047)	5/200
T G McCarthy	0.073 (0.036, 0.109)	14/193
Sung Shih	0.017 (0.008, 0.025)	14/840
WHO1	0.045 (0.029, 0.061)	29/648
WHO2	0.095 (0.062, 0.128)	29/306
Gaston Farr	0.017 (0.005, 0.030)	7/407
Subgroup GW (I²=86% , P=0.000)	0.040 (0.021, 0.059)	98/2594
Overall (I²=88% , P=0.000)	0.023 (0.017, 0.030)	257/10726

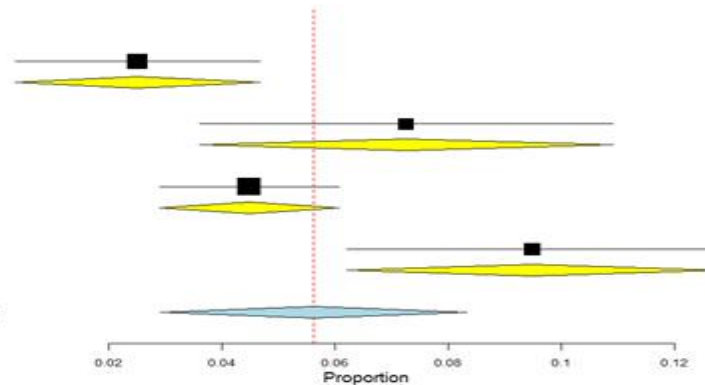


按放置时期TCu220C脱落率的Meta分析

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt
吴尚纯	0.001 (-0.001, 0.004)	1/842
于凤娟	0.028 (0.006, 0.049)	6/218
方可娟	0.022 (0.015, 0.028)	45/2084
迪丽胡马·吐尔逊	0.031 (0.004, 0.058)	5/160
Subgroup G (I²=93% , P=0.000)	0.018 (0.002, 0.034)	57/3304
邓艳	0.070 (0.041, 0.099)	21/300
Subgroup G/A (I²=NA , P=NA)	0.070 (0.041, 0.099)	21/300
Overall (I²=94% , P=0.000)	0.026 (0.009, 0.043)	78/3604



Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt
Gao Ji	0.025 (0.003, 0.047)	5/200
Subgroup G (I²=NA , P=NA)	0.025 (0.003, 0.047)	5/200
T G McCarthy	0.073 (0.036, 0.109)	14/193
Subgroup M (I²=NA , P=NA)	0.073 (0.036, 0.109)	14/193
WHO1	0.045 (0.029, 0.061)	29/648
Subgroup SA (I²=NA , P=NA)	0.045 (0.029, 0.061)	29/648
WHO2	0.095 (0.062, 0.128)	29/306
Subgroup AA (I²=NA , P=NA)	0.095 (0.062, 0.128)	29/306
Overall (I²=79% , P=0.003)	0.056 (0.029, 0.083)	77/1347



TCu220C的因症终止率分析

- 国内TCu220C 1、2和10年因症终止率分别为2.5%、3.0%和7.9%。
国外TCu220C 1、2和10年因症终止率分别为8.3%、14.2%和22.2%。
国外产TCu220C的因症终止率远高于国产TCu220C ($P < 0.05$)。
- 将国外产TCu220C1年随访数据分组，发达国家组的合并因症终止率为14.5%，远高于发展中国家4.0% ($P < 0.05$)。
- 月经间期放置的合并因症终止率为2.5%，哺乳期放置9.6%，其他时期放置为2.8%，哺乳期放置的因症终止率远高于月经间期和其他时期放置 ($P < 0.05$)。

Studies

Estimate (95% C.I.) Ev/Trt

吴尚纯	0.011	(0.004, 0.018)	9/842
庄留琪	0.019	(0.011, 0.027)	19/1000

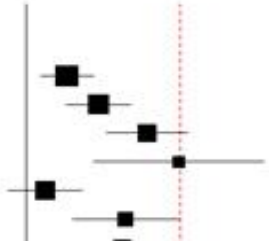


国内外比较

Studies

Estimate (95% C.I.) Ev/Trt

王红	吴尚纯	0.011	(0.004, 0.018)	9/842
须明	庄留琪	0.019	(0.011, 0.027)	19/1000
钟柳	邹孟红2	0.032	(0.021, 0.042)	33/1040
于凤	邓艳	0.040	(0.018, 0.062)	12/300
徐红	沈和	0.005	(-0.005, 0.015)	1/200
南秀	王红	0.026	(0.012, 0.040)	13/499
李琰	须明			



发展中国家与发达国家比较

丁得

Gao Ji

迪丽

Sung Shih

Sub

Gaston Farr

Gac

钟柳育

T G

于凤娟

Sun

徐红

WHI

南秀牌

WHI

李琰

Gas

方可娟

Sub

丁得

Ove

Subgroup FZ (I²=75% , P=0.)

Studies Estimate (95% C.I.) Ev/Trt

吴尚纯	0.011	(0.004, 0.018)	9/842
Gao Ji	0.060	(0.027, 0.093)	12/200
于凤娟	0.018	(0.001, 0.036)	4/218
方可娟	0.017	(0.012, 0.023)	36/2084
迪丽胡马·吐尔逊	0.037	(0.008, 0.067)	6/160
Subgroup G (I²=65% , P=0.022)	0.020	(0.010, 0.029)	67/3504

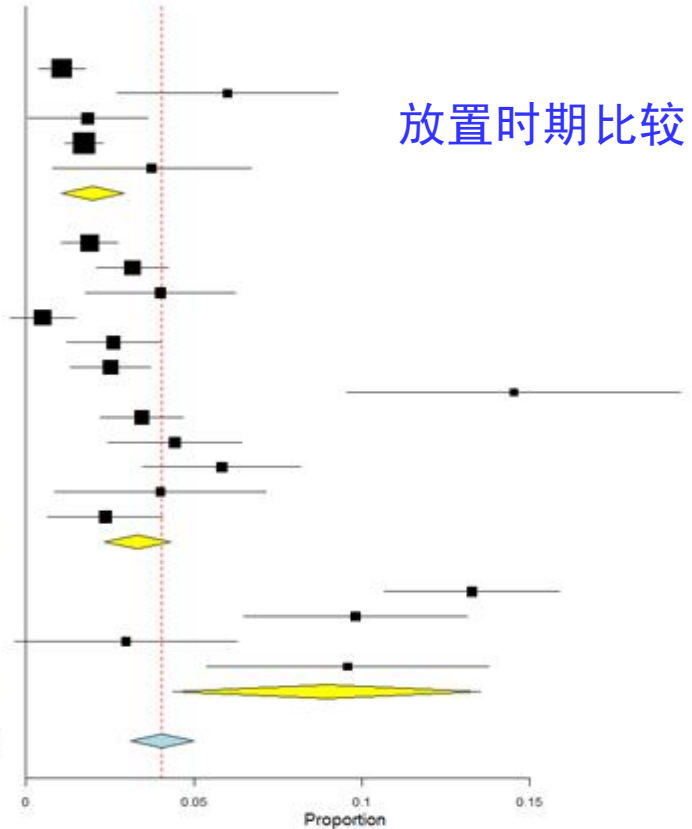
庄留琪	0.019	(0.011, 0.027)	19/1000
邹孟红2	0.032	(0.021, 0.042)	33/1040
邓艳	0.040	(0.018, 0.062)	12/300
沈和	0.005	(-0.005, 0.015)	1/200
王红	0.026	(0.012, 0.040)	13/499
须明	0.025	(0.013, 0.037)	17/675

T G McCarthy	0.145	(0.095, 0.195)	28/193
WHO1	0.035	(0.022, 0.047)	29/840
WHO2	0.044	(0.024, 0.064)	18/407
Gaston Farr	0.058	(0.035, 0.082)	22/378

钟柳育	0.058	(0.035, 0.082)	22/378
徐红	0.040	(0.009, 0.071)	6/150
丁得	0.024	(0.006, 0.041)	7/297
Subgroup M (I²=81% , P=0.000)	0.033	(0.023, 0.043)	205/5979

WHO1	0.133	(0.107, 0.159)	86/648
WHO2	0.098	(0.065, 0.131)	30/306
南秀牌	0.030	(-0.003, 0.063)	3/101
李琰	0.096	(0.054, 0.138)	18/188
Subgroup S (I²=87% , P=0.000)	0.089	(0.044, 0.135)	137/1243

Overall (I²=89% , P=0.000)	0.041	(0.031, 0.050)	409/10726
--	--------------	-----------------------	------------------



放置时期比较

TCu220C的副反应发生情况

- 随访时间分别为1、3、6、12、18、24、36、120个月时，TCu220C总副反应的发生率分别为54.5%、35.4%、27.7%、20.6%、28.4%、18.6%、14.8%、11.78%。
- 国内12个月总副反应的发生率20.6%，显著低于国外的47.7%。
- 国内组出血、疼痛和感染的发生率分别为13.8%、4.6%和2.6%；
- 国外组出血、疼痛和感染的发生率分别为17.7%、18.8%和11.2%。
- 国外组疼痛、感染和总副反应发生率均显著高于国内组（ $P < 0.05$ ），但出血发生率在外国组和国内组间无显著差异。
- 月经间期放置对象出血的发生率在12个月随访时显著低于产褥期末放置对象（ $P < 0.05$ ）。

二次研究结论

- TCu220C国内外使用的总终止率及与IUD使用相关的终止率、因症终止率、副反应发生率存在显著差异；
- 与TCu380A、MLCu375、宫铜300 比较并未表现出IUD 的铜表面积大小与带器妊娠率高低的规律；
- 人工流产术时放置可升高TCu220C脱落的风险；
- TCu220C的因症终止率随着随访时间呈上升趋势，使用12年时高达24.3%，且国内外存在明显的地区间差异；哺乳期放置宫内节育器的因症终止风险升高。
- TCu220C副反应发生率均随置器时间延长呈现下降趋势；国外组TCu220C疼痛、感染和总副反应发生率显著高于国内组；产褥期末放置的出血发生率显著高于正常月经间期放置。
- 尽管其使用受到放置时期和使用对象的影响，目前仍可有选择地在适宜人群中使用。

GRADE 证据分级评估结果表

GDT **GRADE** TCu220C for HTA codeblue@163.com

Should TCu220C vs. 活性165 be used for HTA? Explanations Help

TCu220C compared to 活性165 for HTA

No of studies	Study design	Quality assessment					Summary of findings				Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							TCu220C	活性165	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
与使用相关终止 (follow up: mean 1 years)												
3	randomised trials	serious ¹	serious ²	not serious	not serious	none	90/1875 (4.8%)	121/1877 (6.4%)	RR 0.77 (0.39 to 1.50)	15 fewer per 1000 (from 32 more to 39 fewer)	⊕⊕○○ LOW	
								5.8%		13 fewer per 1000 (from 29 more to 35 fewer)		
Add outcome												

Explanations

GRADE 证据分级评估结果表

比较	研究数	随访时间	证据等级			
			与IUD使用相关终止		妊娠	
TCu220C VS 活性165	3	1年	⊕⊕○○	LOW	⊕⊕⊕○	MODERATE
TCu220C VS MCu II	2	1年	⊕⊕⊕○	MODERATE	⊕⊕⊕○	MODERATE
TCu220C VS MLCu250	2	1年	⊕⊕⊕⊕	HIGH	⊕⊕⊕⊕	HIGH
	2	2年	⊕⊕⊕⊕	HIGH	⊕⊕⊕⊕	HIGH
TCu220C VS 活性γ型	2	1年	⊕⊕⊕○	MODERATE	⊕⊕⊕⊕	HIGH
TCu220C VS 爱母型	2	1年	⊕⊕○○	LOW	⊕⊕○○	LOW

二次研究进入的28个研究，17个研究是采用了恰当的随机分配方法，偏倚低风险比例在60%；安全性有效性证据体经GRADE分级评价，近60%在中、高水平。

二次研究的优势

- 研究纳入的文献时间长、研究数量多、质量高：
 - 本次纳入涉及TCu220C IUD的文献，时间跨度最长（1983-2014年）
 - 包括研究最多（28个）
 - 级别高（国内均为RCT研究，国外RCT与准RCT研究），14个研究为多中心研究，中文的20个研究中，作者单位为省级及以上有16个。
- 系统评估特色：结局指标系统完整，首次对TCu220C进行国内外、不同使用种类的总终止率、与使用相关的终止率、妊娠率、脱落率、因症终止率与副反应发生率等结局指标进行比较，结论相对系统、全面、可靠。

二次研究的局限性

- 纳入文献共性问题：1999年以后的文献缺乏规范的临床随机化对照试验流程（CONSORT）；
- 缺乏随机隐蔽过程和样本大小估计；
- 缺乏明确的统计学指标和方法；
- 缺乏ITT分析，数据准确性无法核实；
- TCu220C随访结局与Meta分析的稳定性问题；
- 国内的RCT远期随访结果较少；
- 国内外对同一结局认知存在差异。

建议

- 政府管理部门：加强TCu220C生产企业的质量管理，加强IUD不良事件监测，监测数据的大型数据库与大数据技术的应用，加强高质量大样本多中心IUD RCT的立项支持，加强高风险品种IUD的卫生技术评估。
- 医务人员：应严格掌握IUD使用适应证和禁忌证，针对影响其脱落和因症终止风险的因素、副反应的问题，关注高风险人群。及时发现问题及时处理，减少因症取出和副反应发生。
- IUD使用者：选择TCu220C时充分咨询，发现不适及时检查和治疗，在必要的情况下更换新的适宜的避孕方法。
- 相关学术机构与医学期刊：需提高对IUD RCT研究论文的要求。
- 研究机构与研究者：不断补充新的研究文献，及时更新与报告。

Comprehensive assessment of the safety and effectiveness of TCu220C intrauterine device

LI Ying, TANG Shaowen, SUN Zhiming, Huang Lili, ZHANG Xuening, SHI Wenhui, ZHOU Jian, BA Lei, YAO Jie, LIN Jie, Yang Yuehua, CHEN Ying, ZHANG Min, ZHOU Dingjie

**Jiangsu Institute of Planned Parenthood Research
School of Public health, Nanjing Medical University
School of Medicine, Zhejiang University**

*** Corresponding author: LI Ying**

Project funding: National Health and Family Planning Commission (Health Technology Assessment program)

Objective: To evaluate the safety and efficacy of TCu220C intrauterine device (IUD), and to compare the effect of TCu220C and other copper-bearing IUDs in order to provide scientific evidence for safe contraception.

Method: English databases including PubMed、EMBASE、CENTRAL、POPLINE, websites including Current Controlled MetaRegister、FDA、WHO and related enterprises, and Chinese databases including CBMdisc, CMCI, CNKI, VIP and Wanfang were searched.

- The inclusion and exclusion criteria according to the PICOS principle were set.

- **The literatures were imported into the endnote X7 software for document management, and duplicate literatures in the database excluded.**
- **The data was inputted by EpiData 3.1, pool trial proportion with weight and derive RR and 95% confidence interval of meta-analysis was conducted by RevMan 5.3.3 and OpenMeta Analyst.**
- **The criteria on assessing risk of bias were used for methodological quality of literatures. The GRADE system was used for grading of evidence quality.**

Search results: 7097 Chinese and 629 English literatures were preliminarily retrieved, 28 studies involving TCu220C IUD RCTs and quasi RCTs ultimately were recruited, including 31 literatures formally published from 1983 to 2014, which 7 English and 24 Chinese literatures.

There were a total of 43239 women, including 15794 IUD users in TCu220C group and 27445 IUD users in control group (using other IUD).

Results: Comparing overall effect of domestic group with abroad group in TCu220C IUD users, there were significant differences of the total termination rate, use-related discontinuation rate, termination rate of medical removal, side effects rate.

- **Pregnancy rate:** There was no any evidence implied pregnancy rate of IUDs associated with copper surface area , so more researches should be conducted to further confirmed that.
- **Expulsion rate:** This meta-analysis of abroad studies suggested insertion immediately after artificial abortion maybe increase the risk of expulsion for TCu220C IUD.
- **The medical removal rate :** The results showed a rising trend along with follow-up time, and was significant differences between abroad and domestic. The risk of medical removal of TCu220C IUD inserted during lactation period was significantly increased.

Conclusions

- **Although the use of the TCu220C IUD is affected by the placement periods and the different subject, it is still selectively used among the appropriate women.**
- **In order to promote the safety using TCu220C IUD, the high risk population of TCu220C IUD using should be paid attention to.**

谢谢

liying2008@qq.com