

Tehokkaita ja turvallisia vaihtoehtoja on myös niille, joiden tromboosiriski on suurentunut

Millaista hormonaalista ehkäisyvalmistetta tulisi käyttää?

Hormonaaliseen raskaudenehkäisyyn liittyvistä terveysriskeistä uutisoidaan runsaasti. Aihe on herkkä – raskauden ehkäisyä käyttävät nuoret terveet naiset, emmekä hoida sairautta vaan ehkäisemme luonnollista tapahtumaa. On selvää, että hyväksyttävä haittavaikutuksien toleranssi on minimaalinen. Toisaalta hoidon hyödyn arviointi on suhteutettava ei-toivotun raskauden tai raskauden keskeytyksen aiheuttamaan terveydelliseen, psyykkiseen ja sosiaaliseen haittaan. Hormonaalinen ehkäisy on tehokkaimpia raskauden ehkäisy menetelmiä, ja se on mahdollistanut naisen seksuaalisten oikeuksien keskeisen kulmakiven: päättämisen siitä, haluaako hän ylipäätään hankkia lapsia, ja milloin. Yhteiskuntamme olisi toisen näköinen, jos naiset ja pariskunnat eivät voisi tehokkaasti ja turvallisesti säädellä lapsilukuaan.

Kohu hormonaalisen raskaudenehkäisyn turvallisuudesta on rajoittunut yhdistelmäehkäisyyn liittyvän lisääntyneen tromboosialttiuden pohtimiseen. Aihetta on käsitelty toistuvasti myös Aikakauskirjan sivuilla (1, 2). Hormonaalisen ehkäisyn käyttöön liittyvät muut terveyshyödyt, kuten elämänlaatua haittaavien vuotohäiriöiden hallinta tai gynekologisten maligniteettien pienentynyt riski, ovat jääneet vähemmälle huomiolle (3, 4).

Yhdistelmäehkäisyyn liittyvä lisääntynyt laskimotukosriski on tunnettu pitkään. Riski liittyy estrogeeniin ja oli nykyisiin 15–30 µg etinyliestradiolia sisältäviin valmisteisiin verrattuna suurempi tablettiehkäisyn alkuvuosina, kun käytettiin 50 µg sisältäviä valmisteita (5). Tukoksen riski ei lisääntynyt, kun käytetään pelkkää progesteriiniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita (6).

Kahdenkymmenen vuoden ajan on toistuvasti kiistelty siitä, missä määrin yhdistelmävalmisteen progesteriini modifioi estrogeenin tukosriskiä. Keskustelu aktivoitui erityisesti vuoden 1995 ja 2000-luvun tablettikohujen yhteydessä. Vuonna 1995 raportoitii tuolloin uusien, 1980-luvulla markkinoille tulleiden ns. kolmannen polven progesteriineja (desogestireeli ja gestodeeni) sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien lisäävän laskimotukosriskiä enemmän kuin vanhempia ns. toisen polven progesteriineja (erityisesti levonorgestireeliä) sisältävien valmisteiden. Tällä vuosituohannella huomion kohteena on ollut neljännen sukupolven, erityisesti drospirenonia progesteriiniin sisältävien valmisteiden tukosriski. Näyttö kolmannen ja neljännen polven valmisteiden aiheuttamasta lisääntyneestä riskistä on saatu lähinnä laajoista rekisteritutkimuksista, ei niinkään etenevistä kohorttitutkimuksista (5, 7).

Laskimotukoksen ilmaantuvuuden vertailu eri vuosikymmenten välillä on hankalaa – riskitekijät kuten ylipaino ja käyttäjien ikäjakauma ovat muuttuneet ja laskimotukosten diagnostiikka parantunut. Tablettikohujen alla markkinoille tulleita uusia valmisteita on pidetty aiempia turvallisempina tai erityisetuja tarjoavina. Kolmannen polven valmisteiden vähäinen androgeenisuus ja toisaalta drospirenonin diureettinen vaikutus ovat saattaneet johtaa yhdistelmäehkäisyn lisääntyneeseen käyttöön myös niillä naisilla, joiden riski on suurentunut. Yli 40-vuotiaiden naisten yhdistelmäehkäisyn käyttöön on myös suhtauduttu liberaalimmin.

Kohu hormonaalisen ehkäisyn turvallisuudesta johti Euroopan lääkeviraston riskin-

arviointikomitean (PRAC) laajaan selvitykseen (8, 9). Tulosten mukaan nuoren ja terveen, yhdistelmäehkäisyä käyttämättömän naisen riski sairastua laskimotukokseen on 1–3/10 000 naisvuotta. Toisen sukupolven yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana riski on hieman suurempi eli noin 5–7/10 000 ja kolmannen sekä neljännen polven valmisteita käytettäessä 9–12/10 000. Riski on kuitenkin aina pienempi kuin raskauden (10–30/10 000) tai lapsivuodeaikana (50–100/10 000). Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjien valtimoperäisen tromboemolian (sydäninfarkti, aivoverenkiertohäiriö) riski on samoin suurentunut noin 1,5–2-kertaiseksi, mutta sen osalta eroja valmisteiden keskinäisten riskien välillä ei ole kyetty osoittamaan (10).

Viranomais selvityksen perusteella on käynnistetty toimenpiteitä, joilla pyritään tehostamaan yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön turvallisuutta: lisätään hoitoa määräävien lääkärin tietoisuutta riskeistä ja parannetaan riskiäytilöiden tunnistamista. Ohjausta tehostamalla pyritään laskimotukoksen oireiden varhaiseen tunnistamiseen ja varhaiseen hoitoon hakeutumiseen. Tämän toteuttamiseksi markkinoillamme olevien yhdistelmävalmisteiden myyntiluvan haltijoiden yhteinen tiedote kaikille lääkäreille on juuri saapunut, ja siihen on syytä tutustua – erikoisalasta riippumatta. Kaikki valmisteyhteenvetodot päivitetään nykytietoa vastaaviksi ja yhteinen koulutusmateriaali riskipotilaiden tunnistamisesta ja hoidon ohjauksesta on hyväksytty. Riskipotilaiden tunnistamista varten on tehty tarkistuslista.

Käytettyjen ehkäisyvalmisteiden kirjo vaihtelee Euroopassakin huomattavasti maasta toiseen, mutta edellä mainitut periaatteet ovat kaikissa yhteisesti toteutettavia. Yhdistelmäehkäisyä käyttää Suomessa vuosittain reilut 200 000 naista. Käyttäjämäärä on kymmenen vuoden aikana pienentynyt ja korvautunut erityisesti pelkkää progesteriiniä sisältävien valmisteiden käyttäjillä. Vuonna 2012 käytetyistä yhdistelmätableteista vain noin 3 % oli toisen polven, 34 % kolmannen polven ja 63 % neljännen polven progesteriineja sisältäviä yhdistelmävalmisteita (9). Viimeksi mainittujen valmisteiden korkeat myyntiosuudet viittaavat

epäsuorasti valmisteiden hyvään siedettävyyteen, mutta markkinoinnillakin lienee osuutta.

Hormonaalista ehkäisyä tarvitaan suunnittelemattoman raskauden ehkäisemiseksi. Tablettiehkäisyä käyttäjä on tyypillisesti nuori nainen, jonka hedelmällisyys on suurimmillaan. Käyttäjien horjuva hoitomyöntyvyys on yleinen ongelma (11). Siksi hyvin sopivan ehkäisyvalmisteen löytäminen on tärkeää. Viime vuosien tutkimus on keskittynyt pitkävaikutteisten ehkäisy menetelmien, erityisesti kohdunsisäisen ehkäisyä käytön laajentamiseen myös nuorille ja synnyttämättömille naisille (12). Naisille, joiden tromboosiriski on suurentunut, on tarjolla tehokkaita ja turvallisia ehkäisyvaihtoehtoja – keltarauhashormoni ja hormoneihin liittymätön ehkäisy. Valmisteen valinta tehdään yksilöllisesti kunkin naisen kanssa siten, että riskit kartoitetaan systemaattisesti ja elämäntilanne sekä toiveet huomioidaan. ■



OSKARI HEIKINHEIMO, professori, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Naistenklinikka, Helsingin yliopisto ja Kättilöopiston sairaala, Naistentautien ja synnytysten klinikaryhmä, HYKS

LEO NISKANEN, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri, lääketurvallisuuden ja -informaatioyksikön päällikkö
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

DAN APTER, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, ylilääkäri
Väestöliiton seksuaaliterveysklinikka

SIDONNAISUUDET

Oskari Heikinheimo: Apuraha (eri säätiöt, HUS-evo, Concept foundation), asiantuntijapalkkio (Bayer AG, Bayer Oy, Bayer AG, Gedeon-Richter, MDS, Potilasvakuutuskeskus), johtokunnan tms jäsenyys (Suomen Lääketieteen Säätiö), luontopalkkio (Bayer AG, MSD), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim)

Leo Niskanen: Asiantuntijapalkkio (Boehringer Ingelheim), luontopalkkio (Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Orion Pharma, Sanofi-Aventis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Eli Lilly)

Dan Apter: Apuraha (Bayer, MSD, Estetra, GSK, WHO, Population Council), asiantuntijapalkkio (Bayer, MSD, Estetra), luontopalkkio (Bayer, MSD, Estetra, GSK, WHO, Population Council)

KIRJALLISUUTTA

1. Kaaja R, Heikinheimo O, Rasi V. Naisten hormonihoito ja tromboosi. *Duodecim* 1999;115:1235–43.
2. Kaaja R, Heikinheimo O. Hormonaalinen ehkäisy ja tromboosi – mitä uutta? *Duodecim* 2008;124:451–8.
3. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, ym. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16: 631–50.
4. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception* 2013;88:678–83.
5. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, ym. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347: f5298.
6. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JJ. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.
7. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson R, Skjeldestad F. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:769–78.
8. EMA:n tiedote 11.10.2013. PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. www.ema.europa.eu.
9. Nurminen M-L. Laskimotukos on yhdistelmäehkäisytablettien harvinainen haitta. SIC! Lääketietoa Fimeasta 4/2013: s. 46–50. www.fimea.fi/Sic!
10. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;266: 2257–66.
11. Halpern V, Lopez LM, Grimes DA, Stockton LL, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods of contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 26;10:CD004317. doi: 10.1002/14651858. CD004317.pub4.
12. Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 539: adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2012;120:983–8.
13. Grunloh D, Casner T, Secura G, Peipert J, Madden T. Characteristics associated with discontinuation of long-acting reversible contraception within the first 6 months of use. *Obstet Gynecol* 2013;122:1214–21.