

Nanna Sarvilinna, Leila Unkila-Kallio, Päivi Härkki, Aila Tiitinen ja Oskari Heikinheimo

Selektiiviset progesteronireseptorin muuntelijat: uusia mahdollisuuksia gynekologiseen hormonihoitoon

Progesteroni säätelee monia naisen lisääntymistoimintoja. Progesteronia ja siitä johdettuja synteettisiä progestiineja onkin käytetty gynekologiassa pitkään. Näiden steroidien vaikutukset kohdesoluissa välittyvät progesteronireseptoreiden kautta. Progesteronireseptorit ovat myös uudemman lääkeaineryhmän eli selektiivisten progesteronireseptorin muuntelijoiden vaikutuskohde. Tämän lääkeaineryhmän molekyyleistä kaksi on nyt kliinisessä käytössä, mutta eri käyttöaiheihin. Mifepristonia käytetään lääkkeellisessä raskauden keskeytyksessä, kohdunkaulan pehmentämisessä ennen kirurgista raskaudenkeskeytystä ja synnytyksen käynnistämisessä kohtukuolematapauksissa. Ulipristaaliasetaatin käyttöaiheita ovat jälkiehkäisy sekä kohdun myoomien ja niistä aiheutuvien oireiden hoito.

Naisilla progesteronin tärkeimpiä lisääntymisfysiologisia vaikutuksia ovat kohdun limakalvon muuntaminen loppukierrossa sekretoriseksi, mikä mahdollistaa edelleen alkion kiinnittymisen, sekä raskausaikana kohdun supistelun estovaikutus. Progesteroni vaikuttaa myös rintarauhaskudoksen erilaistumiseen ja proliferaatioon. Säätelemällä progesteronivaikutusta voidaan lääkkeellisesti vaikuttaa näihin lisääntymistapahtumiin. Klassisten lisääntymisfysiologisten vaikutusten lisäksi progesteronilla tai sen poikkeavalla vaikutuksella on viime vuosikymmenten aikana osoitettu olevan tärkeä rooli naisen lisääntymiselinten patologisissa prosesseissa kuten kohdun myoomien kasvun säätelyssä, kohdun limakalvon syövässä, endometriosisissa ja rinta-syvän kehittämisessä (1).

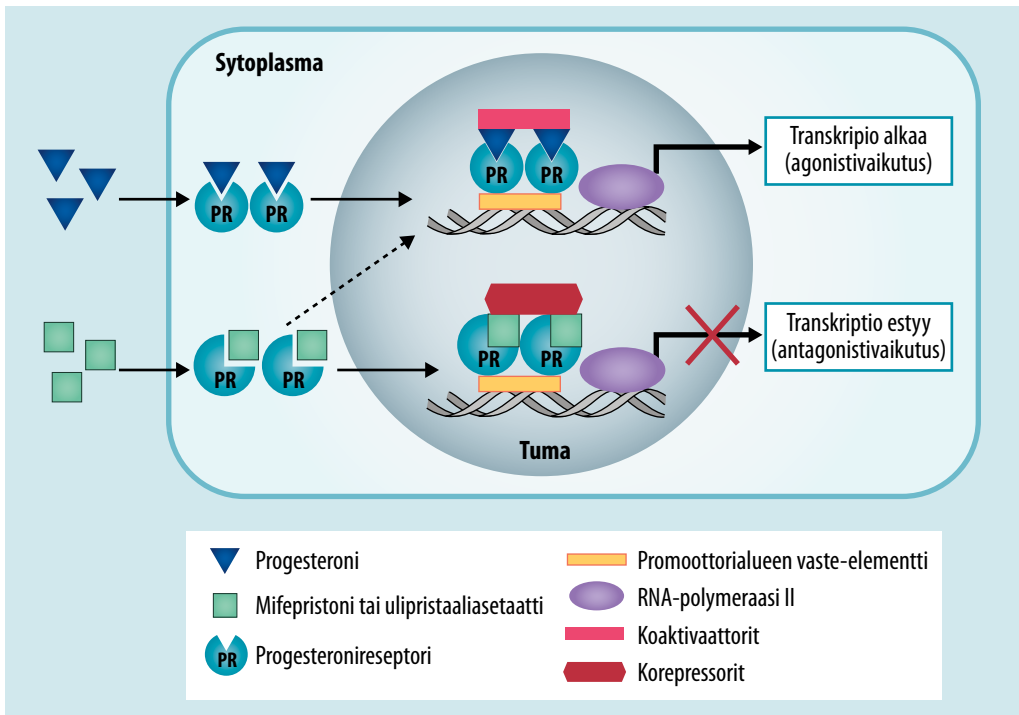
Progesteronin vaikutukset välittyvät solunsisäisten progesteronireseptorien kautta. Analogisesti selektiivisten estrogeenireseptorin muuntelijoiden (SERM) kanssa on kehitetty selektiivisiä progesteronireseptorin muun-

telijoita (SPRM), jotka nimensä mukaisesti muuntavat progesteronireseptorin toimintaa kohdesoluissaan joko reseptoria aktivoivaan tai heikentävään suuntaan. Lääkeaineryhmän molekyylijä on kehitetty jo 1970-luvulta saakka (2). Näistä ensimmäisenä kliiniseen käyttöön hyväksyttiin mifepristoni Suomessa ja monissa Euroopan maissa vuosituhaten vaihteessa. Mifepristonin tärkein ja vakiintunut käyttöaihe on lääkkeellinen raskaudenkeskeytys (3). Uusin valmiste ulipristaaliasetaatti on hyväksytty sekä jälkiehkäisyyn että kohdun myoomiin liittyvien oireiden hoitoon.

Progesteronin ja selektiivisten progesteronin muuntelijoiden erilaiset vaikutusmekanismit soluissa

Progesteronin ja SPRM-molekyylien vaikutukset kohdesoluihin ja -kudoksiin välittyvät ja säätyvät progesteronireseptorien välityksellä (4,5,6). **KUVA 1** havainnollistaa tätä mo-





KUVA 1. Progesteronin ja selektiivisten progesteronireseptorin muuntelijoiden erilaiset vaikutusmekanismit. Ylemmästä reitistä nähdään, kuinka luonnollinen progesteroni saa aikaan kohdegeeniensä luennan (niin sanottu agonistinen vaikutus). Alempi reitti kuvaa SPRM-molekyylien eli mifepristonin ja ulipristaaliasetaatin antagonistista vaikutusmekanismia, joka johtaa kohdegeeniin luennan ja edelleen biologisen vaikutuksen estoon. Vino katkoviivanuoli kuvaa SPRM-molekyylien mahdollista osittaisagonistivaikutusta.

nimutkaista säätelyreittien verkostoa ja sitä, kuinka progesteronin vaikutus eroaa SPRM-molekyylien vaikutusmekanismista solutasolla. Progesteronireseptorit sijaitsevat pääosin solun sytoplasmassa, jonne ligandi siirtyy solukalvon läpi diffundoitumalla. Ligandi voi olla joko luonnollinen progesteroni, synteettinen progestiini tai SPRM-molekyyli (mifepristoni tai ulipristaaliasetaatti). Ligandi sitoutuu progesteronireseptorissa olevaan taskuun, ja samalla hetkellä reseptorin inaktiivisena pitänyt kaitsijaproteiini kompleksiksi irtoaa. Ligandi määrää, millainen avaruudellinen rakenne ligandi-reseptorikompleksista muodostuu.

Reseptori-ligandikompleksi siirtyy tumaan ja sitoutuu kohdegeeniensä promoottorialueella olevaan vaste-elementtiin. Samalla se ohjaa myös koregulaattoreiden (koaktivaattorit ja ko-

repressorit) toimintaa. Koaktivaattoreiden toimintaa säädellään epigeneettisesti histoniasetylaation kautta, mikä johtaa kromatiinin löystymiseen ja mahdollistaa tällä tavoin kohdegeeniin luennan. Näin selittyy progesteronin aikaan saama agonistivaikutus (ylempi reitti). Korepressoreilla on puolestaan päinvastainen eli kromatiinia tiivistävä ja kohdegeeniin luentaa estävä vaikutus. Näin välittyvät mifepristonin ja ulipristaaliasetaatin antagonistiset vaikutukset soluissa (alempi reitti). Mifepristoni ja ulipristaaliasetaatti voivat myös aktivoida jonkin toisen

geenin luentaa. Kyseessä on tällöin niin sanottu osittainen agonistivaikutus (vino katkoviivanuoli), ja muun muassa koaktivaattoreiden ja korepressoreiden suhteellinen määrä solussa vaikuttaa ligandin aikaan saamaan lopulliseen biologiseen vasteeseen. Progesteronireseptorin eri isomuodoilla on myös erilaiset affiniteetit

Käyttöaiheet tulevat todennäköisesti laajenemaan tulevaisuudessa.

koregulaattoreihin, mikä vaikuttaa lopulliseen ligandin aikaan saamaan vasteeseen.

Tämän hitaan, tuntien kuluessa tapahtuvan genomisen säätelytien lisäksi progesteronireseptori voi aktivoida kohdegeeniensä luentaa nopeiden ei-genomisten säätelyjärjestelmien kautta. Samanlainen nopea, sekunneissa tai minuuteissa mitattava vaikutus eri signaalinvälitysjärjestelmien kautta nähdään myös, jos ligandi sitoutuu solukalvolla olevaan reseptoriin (4,6).

Selektiivisten progesteronireseptorin muuntelijoiden kliiniset käyttöaiheet

Mifepristoni (RU486) kehitettiin vuonna 1980 (5). Suomessa siitä on jo lähes 20 vuoden kokemus sen hyväksytyissä käyttöaiheissa: lääkkeellinen raskaudenkeskeytys, synnytyksen käynnistys kohtukuolematapauksissa ja kohdunkaulan pehmentäminen ennen kirurgista raskaudenkeskeytystä (3,7).

Ulipristaaliasetaatti tuli kliiniseen käyttöön Suomessa vuonna 2010 jälkiekhäisyvalmisteenä, ja lääke on nykyisin käsikauppavalmiste (ks. edempänä). Ulipristaaliasetaatin uusin käyttöaihe, myoomiin liittyvien oireiden hoito, hyväksyttiin Suomessa vuonna 2013.

Jälkiekhäisy. Kaikilla testatuilla selektiivisillä progesteronireseptorin muuntelijoilla on jälkiekhäisyvaikutus, mutta kliinisessä käytössä on tällä hetkellä vain ulipristaaliasetaattia sisältävä kerta-annos, joka voidaan ottaa 120 tunnin (viiden vuorokauden) aikana suojaamattomasta yhdynnästä. Kun tätä valmistetta verrattiin toiseen, 72 tunnin kuluessa otettavaan 1,5 mg:aan levonorgestereeliprogestiinia (LNG) sisältävään valmisteeseen, oli ulipristaaliasetaatti merkittävästi tehokkaampi vielä viiden vuorokauden kuluttua suojaamattomasta yhdynnästä (98 %:n esto odotettavissa olevista raskauksista, jälkimmäisellä 85 %) (8). Haittavaikutukset (muun muassa päänsärky, pahoinvointi, vatsakipu) eivät eronneet merkittävästi toisistaan (8). Ulipristaaliasetaatin jälkiekhäisyvaikutus välittyy ovulaatiota viivästyttävän vaikutuksen kautta (9). Painoindeksin suurentuessa tai käytettäessä CYP3A4:n kautta meta-

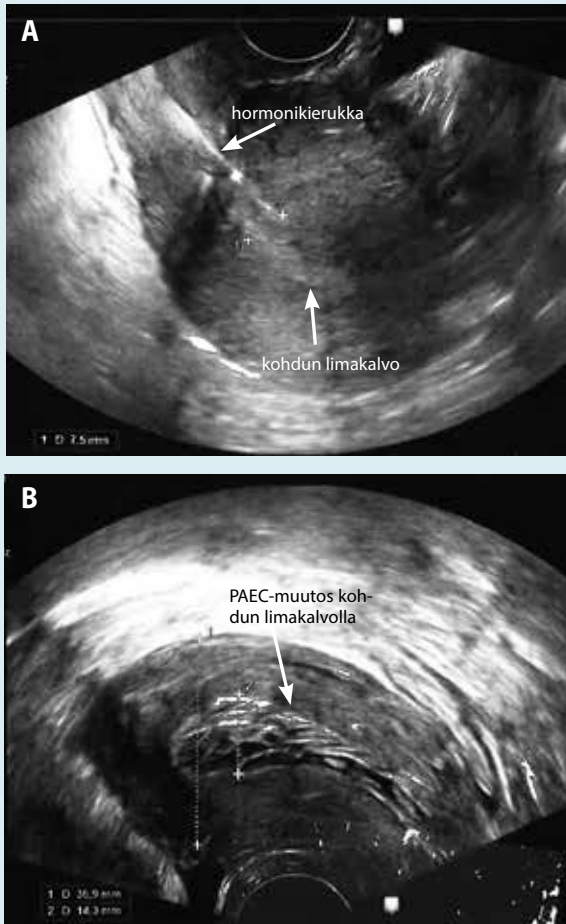
boloituvia lääkkeitä ulipristaaliasetaatin jälkiekhäisyteho saattaa heikentyä, mutta teho-eroa LNG-jälkiekhäisyvalmisteisiin ei ole osoitettu. Kuitenkin mitä nopeammin suojaamattomasta yhdynnästä jälkiekhäisyvalmiste otetaan, sitä tehokkaampi se on (10). Jälkiekhäisyä ei ole tarkoitettu säännölliseen käyttöön.

Molemmat jälkiekhäisyyn tarkoitettut valmisteet ovat itsehoitolääkkeitä. Koska kyseessä on lisäneuvontaa vaativa valmiste, farmaseutti tai proviisori ohjaa jälkiekhäisyvalmisteiden taroituksenmukaisen käytön ostohetkellä (11).

Kohdun hyvänlaatuiset lihaskasvaimet (myoomat) ja ulipristaaliasetaatti. Kohdun myooma on tavallinen lisääntymisikäisen naisen gynekologinen kasvain sekä tavallisin syy kohdunpoistoon (12). Yleisimmät myoomien aiheuttamat oireet ovat runsaat, jopa anemisoi- vat kuukautisvuodot, kivut, paineen tunne alavatsalla, virtsaamisvaikeudet, hedelmättömyys ja yleinen elämänlaadun heikkeneminen. Runsaista vuotoja voidaan hoitaa levonorgestreelia vapauttavalla hormonikierukalla, yhdistelmäehkäisyvalmisteilla tai traneksaamihapolla. Kohdun säästäviä invasiivisia hoitomahdollisuuksia ovat puolestaan kohtuvaltimoiden embolisaatio ja myoomien kirurginen poisto, ja uutena lupaavana hoitona mini-invasiivinen suurienergiainen fokusoitu ultraääni (HIFU) (13,14,15). Suomessa tehdään vuosittain noin 6000 kohdunpoistoa; kolmasosa niistä myoomien ja niiden aiheuttamien oireiden takia (16).

Ulipristaaliasetaatti on hyväksytty myoomien aiheuttamien oireiden hoitoon 5 mg:n päiväannoksella. Hoitoa jatketaan enintään kolmen kuukauden ajan. Hoitajakson voi tarvittaessa toistaa, mutta aikaisintaan yhden välikierron jälkeen. Välikierto tarkoittaa, että kukin hoitajakso aloitetaan aikaisintaan toisena kuukautiskierrona aiemman hoidon päättymisen jälkeen. Kuukautiset palaavat ennalleen yleensä neljän viikon sisällä ulipristaaliasetaattihoidon lopettamisesta. Näitä kolmen kuukauden hoitajaksoja voi olla useita. Välikierron ajatellaan olevan tarpeen kohdun limakalvomuutosten ehkäisemiseksi (ks. turvallisuus jäljempänä).

Alkuun hoito oli hyväksytty vain helpottamaan oireita leikkausta odottaessa, mutta nykyisin se voidaan aloittaa ilman leikkauspä-



KUVA 2. Potilastapaus 1.

A) Perusterve 43-vuotias tupakoimaton neljä kertaa raskaana ollut ja kolmesti synnyttänyt nainen hakeutui tutkimuksiin runsaiden, hormonikierukan käytön aikaisten ja kaksi viikkoa kestävien kuukautisvuotojen vuoksi. Emättimen kaiku-kuvauksessa kohdunpohjassa todettiin 55 mm läpimitaltaan oleva lihaksensisäinen myooma (ei näy tässä kuvassa). Limakalvonalaista myoomia ei nähty. Kohdun limakalvon paksuus oli 7,5 mm, ja sen histologisessa näytteessä nähtiin keltarauhashormonivaikutus. Kohdunrunko-osan ja kohdunkaulan rajalla huonosti sijainnut hormonikierukka poistettiin ja potilaalle aloitettiin ulipristaaliasetaattilääkitys. Hormonikierukka ja kohdun limakalvo on merkitty kuvaan nuolilla. Endometriumien paksuus näkyy plussien (+) välisenä etäisyytenä.

B) Kolme kuukautta myöhemmin potilaalla oli ollut vain yhden niukat viisi vuorokautta kestäneet kuukautiset, ja sittemmin hänellä oli amenorrea. Myoomaa ei enää nähty. Kohdun limakalvo oli paksuuntunut (14,3 mm), kystinen ja verkkomainen. Siltä otetussa histologisessa näytteessä todettiin PAEC-muutos (progesterone receptor modulator-associated endometrial changes, nuoli). Potilas jatkoi lääkitystä vielä toiset 3 kuukautta ennen kohdunpoistoleikkausta ja oli koko sen ajan vuodon. Kohdun etuseinästä takaseinään mitattu paksuus on 36,9 mm.

töstä ja jatkaa lääkekuurien toistoja premenopausi-ikässä aina vaihdevuosiin asti. Kohdunpoistoleikkaus on voitu välttää ainakin osalla ulipristaaliasetaattia käyttäneistä potilaista. Vaikka aivan kaikki potilaat eivät saa lääkityksestä apua, amenorrean saavuttaa kahden hoitojakson jälkeen yli 60 % ja neljän hoitojakson jälkeen jopa 90 % potilaista (17,18). Amenorrea saavutetaan yleisimmin viikon sisään lääkityksen aloittamisesta (15,16,17). Kahden hoitojakson jälkeen vuotokontrollin saavuttaa neljä viidestä (18). Myoomien tilavuus pienenee sitä enemmän, mitä useampia hoitojaksoja käytetään (17). Merkittävällä osalla potilasta myös kivut vähenevät ja yleinen elämänlaatu kohenee (18,19). Ulipristaaliasetaattihoidon jälkeisiä raskauksia on kuvattu, ja raskaudet

ovat alkaneet 3–14 kuukauden kuluttua (mediaani kymmenen kuukautta) hoitojakson päättymisestä (20). Fertiili-ikäisillä kondomin käyttöä suositellaan hoidon aikana, vaikka raskauden mahdollisuus on heikentynyt. Mikään hormonaalinen ehkäisymenetelmä ei sovellu yhtäaikaisesti ulipristaaliasetaatin kanssa käytettäväksi.

Osalla ulipristaaliasetaatin käyttäjistä todetaan kohdun limakalvolla histologisesti hyvänlaatuinen ja palautuva niin sanottu PAEC-löydös (progesterone receptor modulator-associated endometrial changes). Sille on ominaista inaktiivisten rauhasien kystinen dilataatio ja tiivis strooma ilman desiduaalireaktiota (5,21). Tuma-atypiaa tai syöpää edeltäviä muutoksia ei ole kuvattu (5,21). PAEC-tapauksessa kohdun

A) Perusterve 43-vuotias tupakoimaton kerran raskaana ollut ja synnyttänyt nainen hakeutui tutkimuksiin kivuliaiden kuukautisvuotojen vuoksi. Vuodon määrä oli normaali, mutta alavatsakipuja esiintyi muulloinkin kuin kuukautisten aikaan. Poliklinikassa todettiin kookas, lähes napaan asti ulottuva monimyoomainen kohtu. Myoomia todettiin ainakin 11, ja suurin niistä oli halkaisijaltaan 45 mm. Kohdun limakalvo oli ohut (3,1 mm). Potilaalle aloitettiin ulipristaaliasetaattilääkitys. Kuvassa näkyvät neljä myoomaa on merkitty tähdillä (*). Kohdun limakalvon mittaustulos näkyy plussien (+) välisenä etäisyytenä.



B) Kolme kuukautta myöhemmin potilas oli täysin vuodoton eikä kipuja enää ollut. Suurin myooma oli pienentynyt 45 mm:stä 31 mm:iin, ja kohdun koko selvästi pienentynyt. Viivamaisen ohut kohdun limakalvo on merkitty kuvaan nuolilla. Kuvassa näkyvät kaksi myoomaa on merkitty tähdillä (*). Sittemmin potilas jatkoi ulipristaaliasetaatin käyttöä vielä toiset kolme kuukautta, ja tänä aikana hänellä ei edelleenkaan ollut kuukautisia tai kipuja. Kontrollissa suurimman myooman koko oli enää 23 mm. Raskaustoiheen vuoksi potilas lopetti lääkkeen käytön. Potilas ei kuitenkaan tullut raskaaksi seuraavan kuuden kuukauden kuluessa. Sen sijaan hän kertoi alavatsakipujen palanneen, ja suurin myooma oli kasvanut alkuperäisen kokoiseksi (45 mm).



KUVA 3. Potilastapaus 2.

limakalvo näyttää kaikukuvauksessa paksuuntuneelta, kystiseltä ja verkkomaiselta (KUVA 2, POTILASTAPAU 1), mutta suurimmalla osalla potilaista limakalvo näyttää täysin normaalilta ulipristaaliasetaatin käytön aikana (KUVA 3, POTILASTAPAU 2). Epäselvissä tapauksissa, tai jos kohdun limakalvo on kierron vaiheeseen nähden paksu omien kuukautisten jo alettua, tai potilaan kuukautisvuoto muuttuu pysyvästi tai odottamattomasti, suosittelemme ottamaan kohdun limakalvolta histologisen imunäytteen patologille tutkittavaksi (22).

Turvallisuus

Kliinisessä käytössä olevat selektiiviset progesteronireseptorin muuntelijat ovat yleensä hyvin

siedettyjä ja nykytiedon valossa turvallisia. Mifepristonilla tai ulipristaaliasetaatilla ei ole kuvattu maksatoksisuutta eikä vaikutusta luuston mineraalitiheyteen (5,21).

Näiden molekyylien pitkäaikaiseen käyttöön liittyy mahdollisesti kohdun limakalvovaikutuksia, joiden merkitys selviää vasta pitkäaikaisseurantatutkimuksissa. Tuoreen tapausselostuksen mukaan ulipristaaliasetaatin käyttö viiden vuoden ajan metastaattista myoomaa sairastavalla naisella ei saanut aikaan syöpää edeltäviä eikä syöpämuutoksia kohdun limakalvolla, ja lääke oli hyvin siedetty (23). Oirekuvan perusteella voi tarvittaessa ottaa imunäytteen kohdun limakalvolta.

Mifepristonille altistuminen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on suurentanut

Ydinasiat

- ▶ Selektiivisistä progesteronireseptorin muuntelijoista kliinisessä käytössä ovat mifepristoni ja ulipristaaliasetaatti.
- ▶ Mifepristonin pääkäyttöaihe on lääkkeellinen raskaudenkeskeytys.
- ▶ Ulipristaaliasetaatin kerta-annos on tehokas, ilman reseptiä saatava, jälkiefkäsivalmiste.
- ▶ Päivittäinen ulipristaaliasetaattihoito kolmen kuukauden jaksoina käytettynä pienentää kohdun hyvänlaatuisia myoomakasvaimia ja korjaa nopeasti niihin liittyvät oireet.

hyvin lievästi, 1–3 %, sikiöpämuodostumariskiä (24). Koska ulipristaaliasetaatti poistuu elimistöstä viikon sisällä lääkkeen otosta, jälkiefkäsytyn pettämisen ei ole havaittu suurentavan riskiä sikiöpämuodostumiin, kohdunulkoisiin raskauksiin tai keskenmenoihin (8). Ulipristaaliasetaatilla ei ole havaittu teratogeenistä vaikutusta eläinkokeissa, mutta keskenmenot lisääntyivät (Heli Malm, kirjallinen tiedonanto, HYKS teratologinen tietopalvelu).

SPRM-molekyylien rintarauhasvaikutuksia on tutkittu vähän. On arveltu, että progesteronireseptorin muuntelijat vähentäisivät rintasyöpäriskiä (5). Mifepristonilla on kuvattu antiproliferatiivinen vaikutus rintarauhasen (5,21).

Lopuksi

Viimeaikaisissa suomalaistutkimuksissa on selvitetty kohdun myoomien geneettistä taustaa.

Jopa 80 % myoomista ilmentää *MED12*-geenin mutaatiota, mutta eri potilaiden myoomat sekä saman potilaan eri myoomat voivat olla geneettisesti hyvin erilaisia (25,26,27). Sekä progesteronin että estrogeenin tiedetään kiihdyttävän myoomien kasvua (28). Progesteronireseptorien ilmentymisen vaihteluista saman kohdun myoomissa ei ole tietoa. Kertyvä tutkimustieto voi auttaa myoomien hoidon suunnittelussa yksilöllisen lääketieteen perusteiden mukaisesti.

Selektiiviset progesteronireseptorin muuntelijat voisivat olla kaivattu vaihtoehto myös endometrioosiin ja sen aiheuttamiin oireisiin (kivut, vuotohäiriöt ja lapsettomuusongelmat). Niistä kärsii jopa 10 % hedelmällisessä iässä olevista naisista (29). Mifepristonin on osoitettu vähentävän kuukautisvuodon määrää, kuukautiskipuja ja uusien endometriosipesäkkeiden syntyä (5,21). Ulipristaaliasetaatin tehosta endometriosipotilaiden hoidossa ei ole vielä näyttöä.

Aiemmin antiprogestiineiksi kutsuttuja SPRM-molekyylejä on tutkittu ja kehitetty pitkään eri gynekologisiin käyttöaiheisiin. Raskaudenkeskeytystä ja jälkiefkäsytystä lukuun ottamatta muita kliinisiä käyttöaiheita arvioiva tutkimus on ollut lähinnä tutkijalähtöistä eikä siten kovin laajaa. Uusien kliinisten käyttöindikaatioiden tutkimus SPRM-molekyylien parissa on viime vuosina ilahduttavasti virkistynyt. Tällä hetkellä tutkittaviin käyttöaiheisiin kuuluvat muun muassa raskaudenkehäisy, hedelmättömyys, kohdun adenomyoosi, endometrioosi sekä käyttö ennen hysteroskooppista myoomien poistoa (30). Hyvin siedettyinä ja turvallisina lääkkeinä SPRM-molekyylien käyttöaiheet gynekologiassa tulevat todennäköisesti laajenemaan. ■

SUMMARY

Selective progesterone receptor modulators: new possibilities for gynecologic hormone therapy

Progesterone regulates several female reproductive functions. Progesterone and synthetic progestins derived from it have long been utilized in gynecology. The effects of these steroids in target cells are mediated via progesterone receptors. Progesterone receptors are also the target of action of selective progesterone receptor modulators. Of the molecules of this newer group of drugs, two are presently in clinical use. Mifepristone is used in nonsurgical abortion, in softening of the cervix before surgical abortion, and in the induction of labor in cases of intrauterine death. The indications of ulipristal acetate are postcoital contraception and treatment of uterine myomas and the resulting symptoms.

KIRJALLISUUTTA

1. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013;34:130–62.
2. Heikinheimo O. Antiprogesteriiniin monet käyttömahdollisuudet. *Duodecim* 1994;110:1001–8.
3. Honkanen H, von Hertzen H. Alkuraskauden lääkkeellinen keskeytys. *Duodecim* 2000;116:1277–83.
4. Kowalik MK, Rewakiecki R, Kotwica J. The putative roles of nuclear and membrane-bound progesterone receptors in the female reproductive tract. *Reprod Biol* 2013;13:279–89.
5. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011;96:1175–89.
6. Wetendorf M, DeMayo FJ. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. *Int J Dev Biol* 2014;58:95–106.
7. Raskaudenkeskeytys. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 6.2.2013]. www.kaypahoito.fi.
8. Glasier A. The rationale for use of Ulipristal Acetate as first line in emergency contraception: biological and clinical evidence. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:688–90.
9. Rosato E, Farris M, Bastianelli C. Mechanism of action of ulipristal acetate for emergency contraception: a systematic review. *Front Pharmacol* 2016;6:315. DOI 10.3389/fphar.2015.00315.
10. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. *European Medicines Agency* 24.7.2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/07/WC500170056.pdf.
11. Jälkiehkäisyvalmisteiden toimittamisen ikäraja itsehoidossa poistuu. *Fimean uutisia* 5.3.2015. https://www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/ajankohtaista.
12. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014;6:95–114.
13. Suvanto E, Hurskainen R. Kohtumyömiöiden hoito. *Suom Lääkäril* 2015;70:2941–4.
14. Chittawar PB, Kamath MS. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments and open myomectomy for uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:391–7.
15. Jacoby VL, Kohi MP, Poder L, ym. PROM-ISE trial: a pilot, randomized, placebo-controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2016;105:773–80.
16. Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, ym. FIN-HYST 2006 – national prospective 1-year survey of 5,279 hysterectomies. *Hum Reprod* 2009;24:2515–22.
17. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, ym. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014;101:1565–73.
18. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, ym. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103:519–27.
19. Trefoux Bourdet A, Luton D, Koskas M. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence. *Int J Womens Health* 2015;7:321–30.
20. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, ym. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014;102:1404–9.
21. Whitaker LH, Williams AR, Critchley HO. Selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:237–42.
22. Esmya 5 mg valmisteyhteenvedo. *European Medicines Agency*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002041/WC500124085.pdf.
23. Levy G, Elkas J, Armstrong AY, Nieman LK. Endometrial effects of prolonged therapy with the selective progesterone receptor modulator ulipristal acetate: a case report. *J Reprod Med* 2016;61:159–62.
24. Bernard N, Elefant E, Carlier P, ym. Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study. *BJOG* 2013;120:568–74.
25. Heinonen HR, Sarvilinna NS, Sjoberg J, ym. MED12 mutation frequency in unselected sporadic uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2014;102:1137–42.
26. Mehine M, Mäkinen N, Heinonen HR, ym. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertil Steril* 2014;102:621–9.
27. Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, ym. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:1315–20.
28. Patel B, Elguero S, Thakore S, ym. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 2015;21:155–73.
29. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, ym. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update* 2015;21:500–16.
30. ClinicalTrials.gov [verkkotietokanta]. www.clinicaltrials.gov.

NANNA SARVILINNA, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri

LEILA UNKILA-KALLIO, LT, dosentti, osastonlääkäri

PÄIVI HÄRKKI, LKT, dosentti, apulaisylilääkäri

AILA TIITINEN, professori, osastonylilääkäri

OSKARI HEIKINHEIMO, professori, osastonylilääkäri

Naistentaudit ja synnytykset, Helsingin yliopisto ja HYKS

PL 140, 00029 HUS

SIDONNAISUDET

Nanna Sarvilinna: Osakeomistus (Ortogyn Oy)

Leila Unkila-Kallio: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gedeon Richter)

Päivi Härkki: Asiantuntijapalkkio (Bayer), luentopalkkio (Abbott, Bayer, Leiras)

Aila Tiitinen: Ei sidonnaisuuksia

Oskari Heikinheimo: Apuraha (Concept foundation, EVO, eri säätiöitä), asiantuntijapalkkio (Bayer AG, Bayer Oy, Gedeon-Richter, MSD, Potilasvakuutuskeskus), työsuhde (Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri, Helsingin yliopisto), luentopalkkio (Bayer AG, Gedeon Richter, MSD), lisenssitai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), osakeomistus (OHeikinheimo consulting Oy)