

Laskimotukos on yhdistelmäehkäisytablettien HARVINAINEN HAITTA

Laskimotukos voi liittyä harvinaisena hättana kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön. Tärkeintä on varmistaa, että ehkäisyä tarvitsevalle naisella ei ole yhdistelmätableteille vasta-aiheita. Yhdistelmätablettien käyttäjälle on kerrottava laskimotukoksen oireista, jotta hän osaa tarvittaessa hakeutua välittömästi hoitoon.

Laskimotukos on kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien harvinaisen hättavaikutus. Riski näyttää vaihtelevan ehkäisytablettien progestiini-komponentin mukaan. Niin sanottuihin kolmannen ja neljännen polven valmistisiin liittyy hieman suurempi laskimotukos-riski kuin levonorgestreelia sisältäviin toisen polven valmistisiin.

Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) on äskettäin päättyneessä arvioissaan todennut, että veritulppariskistä ja sen oireista tulee tiedottaa paremmin sekä valmisteen käyttäjiä että määrääjiä.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö Suomessa

Yhdistelmäehkäisytabletit sisältävät estrogeenia ja progestiini- eli keltarauhashormonijohdoksia. Valmistet

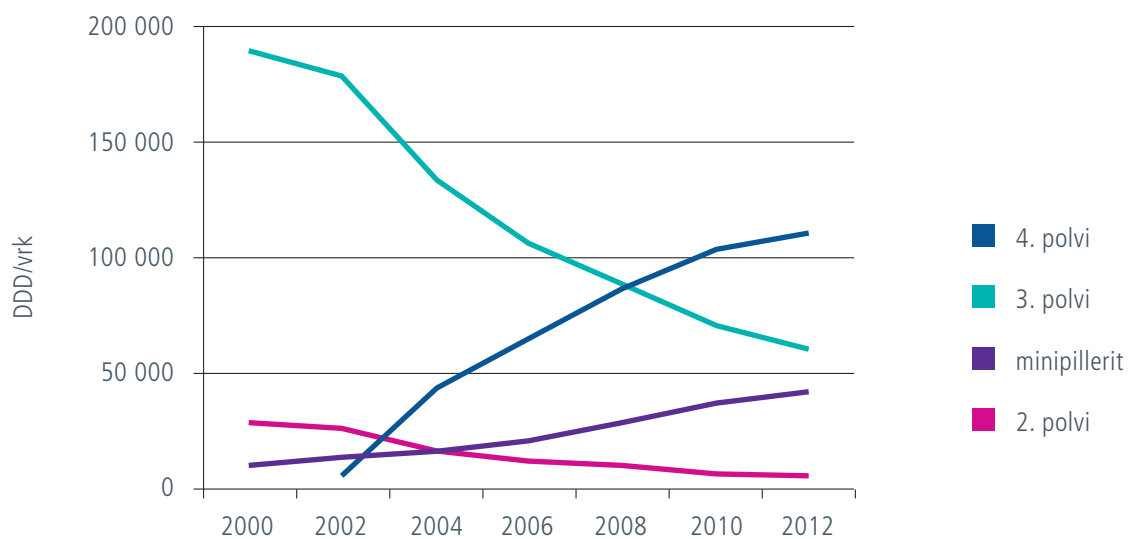
jaotellaan progestiinin mukaan 1970-luvulla käyttöön tulleisiin toisen polven valmistisiin, 1980-luvulla käyttöön tulleisiin kolmannen polven valmistisiin ja 2000-luvulla käyttöön tulleisiin neljännen polven valmistisiin (**taulukko 1**). Yhdistelmäehkäisytablettien estrogeeninä on tavallisimmin etinyyliestradioli 20 tai 30 µg:n annoksella.

Taulukossa 1 ei ole mukana etinyyliestradiolia ja syproteroniasetaattia sisältäviä yhdistelmävalmisteita, koska näiltä on EU:ssa hiljattain poistettu käyttötarkoituksesta raskauden ehkäisy. Valmisteen käyttöaiheena on keskivaikean ja vaikean androgeeniherkkyyteen liittyvän aknen tai hirsutismin (liikakarvaisuuden) hoito. Valmisteyhteenvedossa kuitenkin mainitaan, että lääke toimii myös ehkäisyvalmisteena eikä sitä pidä käyttää yhdessä muiden hormonaalisten ehkäisy menetelmien kanssa.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on vähentynyt Suomessa 2000-luvulla (**kuvio 1**). Tukkumyyntitilastojen

Taulukko 1. Suomessa käytössä olevat yhdistelmäehkäisytabletit. EE = etinyyliestradioli.

Vaikuttavat aineet	Valmistenimi	Markkinoille-tulovuosi	Käyttäjiä v. 2012 (arvio)
2. polvi			5 000
EE + levonorgestreeli	Microgynon, Trikvilar	1972	
EE + norgestimaatti	Cilest	1995	
3. polvi			60 000
EE + desogestreeli	Marvelon, Mercilon, Gracial	1981	
EE + gestodeeni	Femoden, Gestinyl, Gestodilat, Harmonet, Meliane, Minero, Minulet	1989	
4. polvi			110 000
EE + drospirenoni	Yasmin, Yasminelle, Yaz, Linatera, Liofora, Palandra, Stefaminelle, Tasminetta	2002	
Estradioli + dienogesti	Qlaira	2009	
Estradioli + nomegestroli	Zoely	2012	

Kuvio 1. Ehkäisytablettien kulutus vuosina 2000–2012. LÄHDE: FIMEAN LÄÄKEMYYNTIREKISTERI.

mukaan vuonna 2000 niitä käytti lähes 260 000 naista, kun taas vuonna 2012 käyttäjiä oli noin 208 000. Vanhempien toisen ja kolmannen polven ehkäisytablettien käyttö on vähentynyt, kun taas neljänteen polveen kuuluvien valmisteiden käyttö on lisääntynyt. Pelkkää progestiinia sisältävien niin sanottujen minipillereiden käyttö on nelinkertaistunut 2000-luvulla: vuonna 2000 niitä käytti alle 10 000 naista, ja vuonna 2012 käyttäjiä oli yli 40 000.

Yhdistelmäehkäisytabletit ja laskimotukoksen riski

Syvä laskimotukos sijaitsee tavallisimmin alaraajassa, mutta se voi esiintyä myös esimerkiksi yläraajassa tai aivojen laskimoissa. Laskimotukoksen vaarallisin seuraus on keuhkoembolia eli keuhkoveritulppa. Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus on 1–2 %. Laskimotukoksen riskitekijöitä on lueteltu **taulukossa 2**.

Alaraajan laskimotukoksen oireita voivat olla toispuoleinen pohkeen turvotus, särky ja kävelykipu. Oireet ja niiden voimakkuus vaihtelevat, ja joskus tukos voi olla salakavalasti täysin oireeton. Keuhkoembolian oireet voivat alkaa lievinä tai hyvin äkkinäisinä riippuen keuhkovaltimossa olevan hyytymän koosta. Yleisimpiä oireita ovat hengenahdistus, rintakipu ja yskä.

Väestötutkimusten perusteella arvioidaan yhdistelmäehkäisyä käyttämättömien naisten saavan 1–3 laskimotukosta 10 000:ta naisvuotta kohti (**kuvio 2**). Yhdistelmäehkäisytabletit lisäävät riskin 3–4-kertaiseksi. Toisen polven yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävien

laskimotukosriski on 5–7 tapausta 10 000:ta naisvuotta kohden. Kolmannen ja neljännen polven yhdistelmäehkäisytableteilla riski on hieman suurempi eli 9–12 tapausta 10 000:ta naisvuotta kohden.

Markkinoilla on yhdistelmätablettien lisäksi myös muita yhdistelmäehkäisyvalmisteita, kuten etinyyliestradiolia ja norelgestromiinia sisältävä ehkäisyalaastari (Evra) sekä etinyyliestradiolia ja etonogestreeliä sisältävä ehkäisyrenkas (Nuvaring). Näille on laskimotukoksen riskiksi arvioitu 6–12 tapausta 10 000:ta naisvuotta kohden.

Laskimotukoksen riski on suurimmillaan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ensimmäisen käyttövuoden aikana. Riski näyttäisi olevan suurentunut myös silloin, kun valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään kuukauden mittaisen tauon jälkeen.

Raskauteen ja lapsivuodeaikaan liittyy huomattavasti suurempi laskimotukosriski kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön (**kuvio 2**). Raskauden aikana laskimotukoksia esiintyy 10–30 tapausta ja lapsivuodeaikana 50–100 tapausta 10 000:ta naisvuotta kohden.

Pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisyvalmisteiden (ns. minipillerit, hormonikierukka, ihonalaiset implantatit) käyttöön ei ole osoitettu liittyvän suurentunutta laskimotukosriskiä (Mantha ym. 2012).

Laskimotukokset haittavaikutustietokannassa

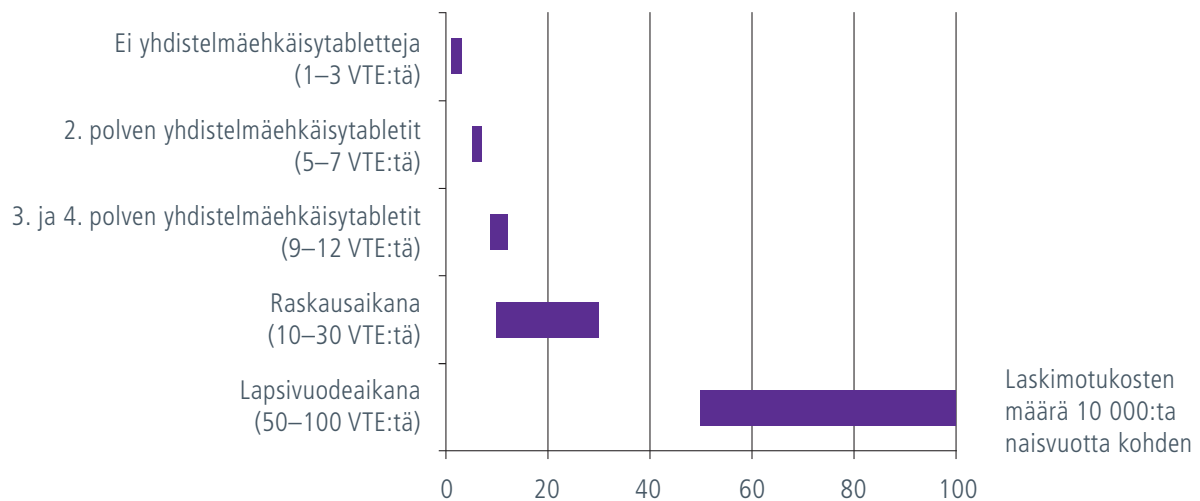
Taulukossa 3 on esitetty Suomessa käytössä olevista yhdistelmäehkäisytableteista ilmoitetut laskimotromboemبولiset haitat. Yhteensä ilmoituksia kuolemantapauksista

Taulukko 2. Laskimo- ja valtimotromboosin riskitekijöitä.

Laskimotromboosin riskiä lisäävät	Valtimotromboosin riskiä lisäävät
<ul style="list-style-type: none"> ikä (riski suurenee iän myötä) lihavuus tupakointi perinnöllinen tukostaipumus pitkäaikainen immobilisaatio suuri leikkaus suuri trauma alaraajavamma muu vaikea sairaus, esim. syöpä, tulehdukselliset suolistosairaudet raskaus lapsivuodeaika 	<ul style="list-style-type: none"> ikä (riski suurenee iän myötä) lihavuus tupakointi valtimotukos sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorella iällä kohonnut verenpaine veren suurentuneet rasva-arvot veren suurentunut glukoosipitoisuus migreeni

Laskimotukoksen riski on suurimmillaan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ensimmäisen käyttövuoden aikana.

Kuvio 2. Laskimotukosten (venous thromboembolism, VTE) esiintyvyys 10 000:ta naisvuotta kohden.



Taulukko 3. Markkinoilla olevia yhdistelmäehkäisyvalmisteita koskevat laskimotukokset Fimean haittavaikutusrekisterissä vuosina vuosina 1973–2013 (tilanne 12.11.2013). EE = etinyyliestradioli.

Vaikuttavat aineet	Syvä laskimotukos	Keuhkoembolia (fataaleja)	Aivolaskimon tromboosi	Yhteensä
EE + levonorgestreeli	22	4 (2)	2	28
EE + desogestreeli	19	19 (5)	9	47
EE + gestodeeni	25	8 (1)	6	39
EE + norgestimaatti	1	0	0	1
EE + drospirenoni	17	33 (5)	7	57
Estradioli + dienogesti	1	2	0	3
Estradioli + nomegestroli	0	1	0	1
EE + etonogestreeli: Nuvaring	7	11	0	18
EE + norelgestromiini: Evra	1	1	0	2
Yhteensä	93	79 (13)	24	196

on tullut 40 vuoden aikana 17. Näistä neljä ei näy taulukossa, koska yksi tapaus on jo markkinoilta poistuneesta valmisteesta ja kolme tapausta etinyliestradiolia ja syproteroniasetaattia sisältävästä valmisteesta, jonka käyttötarkoituksena ei enää ole raskauden ehkäisy. Kun kuolemantapausten kokonaislukumäärä suhteutetaan yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneisiin, saadaan raportointitiheydeksi 2,6 tapausta miljoonaa naisvuotta kohden.

Haittavaikutustietokannan ilmoitusten perusteella ei voi tehdä päätelmiä laskimotukosten yleisyydestä eri valmisteiden käyttäjillä. Uusien valmisteiden haittavaikutusten ilmoittaminen saattaa olla kattavampaa kuin vanhempien samaan ryhmään kuuluvien valmisteiden. Myös käytetyimmistä lääkkeistä tulee enemmän ilmoituksia kuin vähän käytetyistä.

Yhdistelmäehkäisytabletit ja valtimotromboosiriski

Väestötutkimusten mukaan yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyy myös hieman suurentunut valtimotromboosin (sydäninfarkti, aivoinfarkti) vaara. Tanskalaisessa suuressa kohorttitutkimuksessa hormonaalista ehkäisyä käyttävillä naisilla oli noin 1,5–2 kertaa suurempi riski verrattuna naisiin, jotka eivät käyttäneet tällaista ehkäisyä. Hormonaalista ehkäisyä käyttävillä aivoinfarktin esiintyvyys oli 2,1 tapausta 10 000:ta naisvuotta kohden ja sydäninfarktin esiintyvyys 1 tapaus 10 000:ta naisvuotta kohden (Lidegaard ym. 2012). Valtimotukosriskin suhteen ei ole kyetty osoittamaan eroja eri yhdistelmäehkäisytablettien välillä.

Valtimotromboosin riskiin vaikuttavat monet eri tekijät (**taulukko 2**). Esimerkiksi tupakointi lisää sydäninfarktirisikiä huomattavasti enemmän kuin yhdistelmäehkäisy. Jos riskitekijöitä on enemmän kuin yksi, riskin kasvu voi olla suurempi kuin yksittäisten riskitekijöiden summa.

Suomessa on ilmoitettu 1970-luvulla kaksi sydäninfarktia etinyliestradiolia ja lynestrenolia sisältävien ehkäisytablettien käyttäjillä. Nämä valmisteet eivät ole enää Suomessa markkinoilla. Lisäksi haittavaikutusrekisteriin on tullut 40 vuoden aikana yhteensä 19 ilmoitusta aivoinfarktista eri ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla.

Yhdistelmäehkäisytablettien terveysedut

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden huolellinen käyttö mahdollistaa luotettavan raskauden ehkäisyn. Tämän lisäksi

kuukautiskierto on usein säännöllisempi, kuukautiset ovat vähemmän kivuliaat ja vuoto on vähäisempää, jolloin raudanpuuteanemian esiintyminen vähenee. Yhdistelmäehkäisytablettien avulla kuukautisia voidaan tarvittaessa myös siirtää.

Akne saattaa lievittyä yhdistelmäehkäisytableteilla. Toisaalta akne on mainittu mahdollisena haittavaikutuksena kaikkien valmisteiden tuoteinformaatiossa.

Sisäsyrnyttimien tulehdusten ja munasarjakystojen esiintyvyys vähenee yhdistelmäehkäisytablettien käytäjillä, ja myös endometrioosin eteneminen estyy. Pitkäaikaisen yhdistelmäehkäisyn on todettu suojaavan kohtu- ja munasarjasyövältä (Hannaford ym. 2007).

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden turvallisuusarvio Euroopassa

PRAC totesi, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat. Veritulppariskistä ja sen oireista tulee kuitenkin tiedottaa paremmin sekä valmisteiden käyttäjiä että määrääjiä.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tuotetiedot (valmisteyhteenveto ja pakkausselosteet) tullaan päivittämään. Erityisesti niissä aiotaan painottaa veritulppariskin arviointia sopivimman valmisteiden valitsemisessa. Myös mahdollisten veritulppaan liittyvien oireiden pikaista tunnistamista tähdennetään. Lisäksi edellytetään lisätutkimuksia uusimmista valmisteista, joiden veritulppariskistä on vielä varsin vähän tietoa. Tällaisia ovat muun muassa dienogestia ja nomegestrolia sisältävät valmisteet.

PRAC suosittelee, että ehkäisyvalmisteiden käyttöä ei keskeytetä omatoimisesti, jos niiden käytössä ei ole ollut ongelmia. Jos ehkäisytablettien käyttäjä on huolissaan omasta veritulppariskistään tai epäilee, että riskitekijöissä on tapahtunut muutos, hänen tulee ottaa yhteyttä ehkäisyvalmisteiden määrääjään. ■

Kirjallisuutta

Hannaford PC, ym. *Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study.* *BMJ* 2007; 335(7621): 651.

Lidegaard Ø, ym. *Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception.* *New Engl J Med* 2012; 266: 2257–66.

Mantha S, ym. *Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis.* *BMJ* 2012; 345: e4944.