

TUIRE SALORANTA

LL, terveyskeskuslääkäri, ehkäisy- ja perhesuunnitteluneuvolan vastuulääkäri
Vantaan terveyskeskus

OSKARI HEIKINHEIMO

LKT, professori, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS,
Naistenklinikka

KIRJALLISUUTTA

- 1 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Raskauden ehkäisy. Käypä hoito -suositus 27.4.2017. www.kaypahoito.fi
- 2 WHO 2015. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321151/
- 3 Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen A, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- 4 de Bastos M, Stegeman B, Rosendaal F ym. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010813.

- 5 European Medicines Agency. PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks (11.10.2013). EMA/607314/2013.
- 6 Tan JK, Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int J Womens Health* 2009;1:213–21.

VERTAISARVIOITU



Miten valitsen yhdistelmäehkäisyn?

- Ehkäisyä aloitettaessa ja jatkettaessa on huomioitava yhdistelmäehkäisyn vasta-aiheet.
- Oikein käytettyinä yhdistelmävalmisteet ehkäisevät tehokkaasti raskautta. Lisäksi ne auttavat runsaisiin ja kivuliaisiin kuukautisiin sekä endometriooseen ja akneen.
- Valmisteiden progestiinin aiheuttamat ihovaikutukset ja laskimotukosriski sekä yksilöllinen sopivuus poikkeavat toisistaan.
- Olennaisinta on löytää turvallinen valmiste, johon nainen on tyytyväinen ja joka parantaa hänen elämänlaatuaan.

Ehkäisyvalmisteen valinnan lähtökohtana tulee olla naisen toiveet sekä tarpeet ja tavoitteena parempi elämänlaatu. Ammattilaisen tehtävä on huolehtia, että valittava vaihtoehto on turvallinen ja naisen elämäntilanteeseen sopivan tehokas. Yhdistelmäehkäisyvalmisteet ovat tehokkaita raskauden ehkäisyssä, ja niillä saavutetaan useita muita terveyshyötyjä (taulukko 1). Valmisteet sisältävät synteettistä keltarauhashormonia ja estrogeenia.

Yhdistelmäehkäisyn vasta-aiheet on huomioitava, sillä estrogeeni lisää jonkin verran valtimo- ja laskimotukosriskiä. Keltarauhashormonit taas poikkeavat jossain määrin toisistaan mm. vaikutukseltaan ihoon ja yhdistettynä estrogeeniin myös vaikutukseltaan laskimotu-

Tukosriski näyttää olevan pienempi 20 µg etinyliestradiolia sisältävillä tableteilla kuin 30 µg:n tableteilla (4). Vähäisin se vaikuttaisi olevan toisen polven keltarauhashormonin levonorgestreelin ja etinyliestradiolin (20 µg) yhdistelmällä, jota Suomessa ei ole markkinoilla. Ero levonorgestreelia ja 30 µg etinyliestradiolia sisältävään valmisteeseen on kuitenkin pieni (4).

Keltarauhashormoni- ja estrogeeniyhdistelmiin liittyvät laskimotukosriskit on esitetty taulukossa 3.

Tukosriski on suurimmillaan muutamia kuukausia yhdistelmäehkäisyn aloittamisen jälkeen. Tämä pätee myös käytön uudelleen aloittamiseen jo neljänkin viikon tauon jälkeen.

On tärkeää löytää turvallinen valmiste, jota nainen haluaa käyttää. Näin vältetään toistuvalla tauottamiselta ja valmisteen vaihdosta aiheutuvalta tukosriskin lisääntymiseltä.

Akne

Kaikki yhdistelmäehkäisyvalmisteet vähentävät estrogeenin ansiosta ihon rasvoittumista ja aknea. Keltarauhashormonit poikkeavat toisistaan androgeenisilta ominaisuuksiltaan (taulukko 3). Näyttöä tehosta aknen hoidossa on erityisesti dienogestin ja etinyliestradiolin sekä drospirenonin ja etinyliestradiolin yhdistelmillä (6,7). Syproteroniasetaatin ja etinyliestradiolin yhdistelmällä on käyttöaihe vain aknen ja hirsutismin hoitoon, ei pelkkään ehkäisyyn (8). Antiandrogeeniset valmisteet voivat kuivattaa etenkin atoopikoiden ihoa.

Vuotojen hallinta

Yhdistelmäehkäisyä käyttäessä voi ennakoida tarkasti, milloin tyhjennysvuoto alkaa. Vuodon alkua voi halutessaan myös siirtää sopivaan aikaan tai käyttää yhdistelmäehkäisyä tauotta

On tärkeää löytää turvallinen valmiste, jota nainen haluaa käyttää.

kosriskiin sekä vuodon määrään. Annosteluvaihtoehtoina ovat perinteiset tabletit sekä ehkäisyrenkaat ja -laastarit.

Tukosriski ja vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden vasta-aiheet eivät ole riippuvaisia annostelureitistä tai estrogeenityypistä (taulukko 2). Laskimotukosriskiin vaikuttavat oleellisesti naisen terveydentila, ikä, paino, tupakointi ja sukuhistoria. Tukoksia esiintyy vuosittain 10 000 naista kohden 20–24-vuotiailla 3,0 ja 40–44-vuotiailla 5,3 (3). Yhdistelmäehkäisyn käyttö lisää riskiä, mutta käytetty keltarauhashormoni ja estrogeeniannos sekä mahdollisesti estrogeenityyppi vaikuttavat siihen, kuinka paljon (3,4).

- 7 Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009;79:282–9.
- 8 European Medicines Agency. Benefits of Diane 35 and its generics outweigh risks in certain patient groups - PRAC recommendation endorsed by CMDh (30.5.2013). EMA/318380/2013.
- 9 Dunselman G, Vermeulen N, Becker C ym. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–12.
- 10 Fraser IS, Jensen J, Schaefer M, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest. *Contraception* 2012;86:96–101.
- 11 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia, 2013;9:629–808.
- 12 Sheikh H, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: a systematic review. *Headache* 2018;1:5–21.
- 13 Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1154–62.
- 14 Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E ym. Combined oral contraceptives and sexual function in women – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4046–53.
- 15 Sundström-Poromaa I. Prospective placebo controlled trials on COC and impact on sexual and mental health. 15th ESC Congress 2018. www.xcdsystem.com/escrh/program/XsyekLC/index.cfm?pgid=68&search=1&qtype=speaker&speakerid=61254&submit=Go
- 16 Roumen F. Review of the combined contraceptive vaginal ring. *Nuvaring. Ther Clin Risk Manag* 2008;4:441–51.

2–12 kuukautta ja näin harventaa vuotoja. Kaikki yhdistelmäehkäisyvalmisteet keskimäärin niukentavat vuotoa ja vähentävät kuukautiskipua. Valmisteet ovat tehokkaita kovia kuukautiskipuja aiheuttavaan endometriosiin, jota esiintyy jopa 2–10 %:lla naisista (9), vaikkakin vaikutukset ovat yksilöllisiä. Dienogestin ja estradiolivaleraatin yhdistelmävalmiste vähentää vuotoa yli 50 %, ja sillä onkin käyttöaihe runsaisiin kuukautisvuotoihin (10).

Päänsärky

Keltarauhashormonien vaikutukset päänsärkyyn eivät poikkea toisistaan. Monilla naisilla päänsärky liittyy nopeasti pienenevään estrogeenipitoisuuteen. Taukoviikkoon osuva migreeni onkin varsin tavallinen ongelma. Siihen voi auttaa estrogeeniannoksen pienentäminen, annostelumudon vaihtaminen, taukoviikon lyhentäminen 4 päivään tai tauon jättäminen väliin kokonaan (pitkän syklin käyttö). Myös vaihtaminen progestiinihormonin tai hormonittomiin vaihtoehtoihin voi tehota. Estrogeenipitoisuuden nopeaa muutosta voidaan lievittää myös käyttämällä pieniannoksista estrogeenilaastaria tai -geeliä ensimmäisinä taukopäivinä.

TAULUKKO 1.

Yhdistelmäehkäisyn muut kuin ehkäisyvaikutukset (1).

Hyödyt

- Vähentää vuotohäiriöitä
- Lievittää kuukautiskipuja
- Helpottaa kuukautisia edeltäviä oireita
- Pienentää riskiä sairastua endometriosiin sekä munasarjasyöpään, kohdunrunnon syöpään ja suolistosyöpiin
- Pienentää riskiä saada munasarjakystia
- Vähentää aknea
- Mahdollistaa vuotojen hallitsemisen
- Vähentää sisäsynnytintulehduksia

Haitat

- Suurentaa hieman valtimo- ja laskimotukosriskiä
- Suurentaa hieman rintasyöpäriskiä
- Voi aiheuttaa rintojen aristusta
- Voi aiheuttaa mielialavaikutuksia ja masennusta
- Voi vähentää seksuaalista halukkuutta
- Voi lisätä vulvodynian riskiä
- Kuivattaa emätintä ja ihoa

Ei vaikutusta

- Paino

Aurallinen migreeni on yhdistelmäehkäisyn ehdoton vasta-aihe (1,2). Diagnostiset kriteerit on esitetty taulukossa 4. Aurallinen migreeni lisää aivohalvauksen riskiä erityisesti tupakoijilla (12). Siitä, lisääntykö aurallisesta migreenistä kärsivän naisen aivohalvausriski hänen käytössään nykyaikaisia, matala-annoksisia yhdistelmävalmisteita, ei kuitenkaan ole selvää näyttöä (12). Auran diagnostiikassa on tarpeen

TAULUKKO 2.

Yhdistelmäehkäisyn vasta-aiheet (1,2).

EHDOTTOMAT VASTA-AIHEET:

- Raskaus tai epäily raskaudesta
- Syvä laskimotukos (akuutti tai sairastettu)
- Perinnöllinen tai hankittu tukosalttius (kuten APC-resistenssi, antitrombiini III:n puutos, fosfolipidivasta-aineet)
- Syvä laskimotukos 1. asteen sukulaisella ilman altistavaa tekijää
- Komplisoitunut läppävika (eteisvärinätaipumus, kohonnut keuhkovaltimopaine, sairastettu endokardiitti)
- Iso leikkaus ja pitkä immobilisaatio
- Lapsivuodeaika (6 vk–3 kk imettämättömällä, 6 kk imettävällä naisella)
- Painoindeksi > 35 kg/m² yhdistettynä muuhun riskitekijään (esim. tupakointi, kohonnut verenpaine)
- Aurallinen migreeni
- Auraton migreeni yli 35-vuotiaalla
- Tupakointi ja yli 35 vuoden ikä
- Diabetes, jossa kohde-elinvaurio (esim. nefropatia, retinopatia), tai muu verisuonisairaus (esim. verenpainetauti)
- Diabetes yli 20 vuoden ajan
- Sairastettu sydän- tai aivoinfarkti
- Hormoniriippuvainen syöpä (kuten rintasyöpä)
- Verenpainetauti
- Kohonnut verenpaine (yli 140/90 toistetusti vastaanotolla, yli 135/85 kotimittauksissa)
- Akuutti virusmaksatulehdus
- Dekompensoitu maksakirroosi, maksasyöpä tai -adenooma

SUITEELLISET VASTA-AIHEET:

- (Kaksi tai enemmän suhteellista vasta-aihetta katsotaan ehdottomaksi vasta-aiheeksi, yksilöllinen harkinta olennaista)
- Tupakointi
- Ylipaino, painoindeksi > 30 kg/m²
- Väliaikainen immobilisaatio
- Yleistynyt punahukka
- Tulehduksellinen suolistosairaus
- Yli 35 vuoden ikä
- Auraton migreeni
- Diabetes
- Kohonneet kolesteroliarvot
- Sukuriski sydän- tai aivoinfarktille
- Maksan fokaalinen nodulaarinen hyperplasia

TAULUKKO 3.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteet (5).

Keltarauhashormoni	Estrogeeni	Annostelumuodot ¹	Laskimotukosriski/ 10 000 naista vuodessa (1)	Erityisominaisuuksia	Hinta/vuosi (1.4.2018)
2. SUKUPOLVI					
Levonorgestreeli 150 µg, 50–125 µg	Etinyyliestradioli 30 µg, 30–40 µg	Tabletti (21, 21 + 7 ja vaihtuva-annoksinen 21)	5–7	Lievästi androgeeninen	48–116 €
Norgestimaatti 250 µg	Etinyyliestradioli 30 µg	Tabletti (21 + 7)	5–7	Lievästi androgeeninen	100 €
Norelgestromiini (norges- timaatin aktiivinen metaboliitti) ~203 µg	Etinyyliestradioli ~34 µg/vrk	Laastari	6–12	Lievästi androgeeninen	152 €
3. SUKUPOLVI					
Desogestreeli 150 µg, 25–125 µg	Etinyyliestradioli 20–30 µg, 30–40 µg	Tabletti (21, vaihtuva- annoksinen 22)	9–12	Vähäandrogeeninen	52–120 €
Etonogestreeli (deso- gestreelin aktiivinen metaboliitti) 120 µg	Etinyyliestradioli ~15 µg/vrk	Rengas (21)	9–12	Tasainen, pieni estrogeenipitoisuus	122–177 €
Gestodeeni 60–75 µg, 50–100 µg	Etinyyliestradioli 15–30 µg, 30–40 µg	Tabletti (21, vaihtuva- annoksinen 21)	9–12	Vähäandrogeeninen	52–129 €
MUUT JA UUDET PROGESTIINIT					
Dienogesti 2 mg 2–3 mg	Etinyyliestradioli 30 µg Estradiolivaleraatti 1–3 mg	Tabletti (21, 21 + 7) Vaihtuva-annoksinen (26 + 2)	Ei julkaistua tietoa	Tehoa akneen Käyttöaiheena runsai- den kuukautisvuotojen hoito	89–109 € 159 €
Drospirenoni 3 mg	Etinyyliestradioli 20–30 µg	Tabletti (21, 21 + 7, 24 + 4)	9–12	Lievä diureettinen vaikutus, tehoa akneen	86–146 €
Nomegestroliasetaatti 2,5 mg	Estradiolihemihydraatti 1,5 mg	Tabletti (24 + 4)	Ei julkaistua tietoa	Lähellä luontaista keltarauhashormonia	150 €
Syproteroniasetaatti 2 mg 1–2 mg	Etinyyliestradioli 35 µg Estradiolivaleraatti 1–2 mg	Tabletti (21) Vaihtuva-annoksinen tabletti (21)	9–12	Antiandrogeeni, tehoa akneen ja hirsutismiin	67 € 199 €

¹ 21 = 21 tablettia, ei luumepillereitä; 22 = 22 tablettia, ei luumepillereitä; 21 + 7 = 21 tablettia, 7 luumepilleriä; 24 + 4 = 24 tablettia, 4 luumepilleriä; 26 + 2 = 26 tablettia, 2 luumepilleriä

erityinen tarkkuus, jotta vältytään turhaan rajoitamasta potilaan ehkäisyvalikoimaa. Aivohalvausriski näyttää kasvavan, kun vuosittaisten kohtausten määrä kasvaa (12), mutta selvää turvarajaa yhdistelmäehkäisyn käytölle ei kirjallisuuden perusteella ole mahdollista asettaa.

Mieliala ja masennus

Hormonaalisen ehkäisyn käyttö voi vaikuttaa mielialaan ja lisätä masentuneisuutta (13). Myös elimistön oma keltarauhashormoni näyttää lisäävän mielialaoireita kuukautiskierron loppulla. Jos nainen kokee ehkäisyn haittaavan mielialaansa, valmistetta on syytä vaihtaa. Toista keltarauhashormonia sisältävää valmistetta

voi kokeilla ja tarvittaessa siirtyä käyttämään pitkäaikaista tai hormonitonta ehkäisyä.

Seksuaalinen halukkuus, emättimen kuivuus ja yhdyntäkiput

Yhdistelmäehkäisyn ajatellaan yleisesti vaikuttavan halukkuuteen, mutta vaikutuksia seksuaalitoimintoihin on tutkittu varsin vähän. Sattuinaistetuissa ja sokkoutetuissa tutkimuksissa tutkittavien seksuaalisessa halukkuudessa on havaittu pientä vähenemistä, mutta seksuaalitoiminnoissa kokonaisuutena ei ole havaittu eroa (14,15).

Jos nainen kokee seksuaalista haittaa, asiaa on syytä olla vähätteleättä. Auttaa voi

TAULUKKO 4.

Aurallisen migreenin diagnostiset kriteerit (11).

Vähintään kaksi kohtausta, joissa on joko

- A) tyypillinen migreeniaura, jossa on visuaalisia, sensorisia ja/tai kielellisiä oireita, jotka kaikki väistyvät, mutta ei retinaalisia, hemiplegisiä tai aivorunkoperäisiä oireita
- B) aivorunkoperäinen migreeniaura, jossa on tyypillisen migreeniauran lisäksi aivorunkoperäisiä oireita, kuten dysartria, huimaus, tinnitus, kuulonalenema, kaksoiskuvat, ataksia tai tajunnantason aleneminen
- C) hemipleginen migreeniaura, jossa on täysin alle 72 tunnissa väistynyt motorinen heikkous ja väistynyt, tyypillinen migreeniaura tai
- D) retinaalinen migreeniaura, jossa on toispuoleisena positiivinen tai negatiivinen visuaalinen ilmiö, kuten sokeus, sokea piste tai valonvälke esimerkiksi potilaan piirroksen varmentamana

ja vähintään kaksi seuraavista ominaisuuksista:

- A) aura leviää vähitellen yli 5 minuutin aikana
- B) aurooire kestää 5–60 minuuttia
- C) ainakin yksi aurooire on toispuoleinen
- D) auraa seuraa 60 minuutin sisällä päänsärky

vaihtaminen toista keltarauhashormonia sisältävään valmisteeseen, progestiiniehkäisyyn tai kuparikierukkaan. Mikäli ammattilainen ei tarjoa apua, nainen saattaa siirtyä käyttämään vähemmän tehokkaita ehkäisy menetelmiä.

Ehkäisyrenkaan käyttäjillä esiintyy vähemmän emättimen kuivuutta kuin yhdistelmäpilleiden käyttäjillä, mutta enemmän valkovuotoa (16). Emättimen kuivuudesta kärsivälle ehkäisyrenkas tai estrogeeniannoksen suurentaminen voivat olla kokeilemisen arvoisia vaihtoehtoja. Yhdistelmäehkäisyn käyttö näyttää liittyvän vulvodyniaan eli emättimen suuaukon kiputilaan, joka on varsin yleinen yhdyntäkivun syy nuorilla naisilla. Jos epäillään vulvodyniaa, vaihtoa progestiiniehkäisyyn tai hormonittomiin ehkäisyvaihtoehtoihin on syytä harkita.

Käytön muistaminen

Perinteisessä annostelussa yhdistelmätabletti otetaan päivittäin 21 päivän ajan, jonka jälkeen pidetään 7 päivän tauko. Uusimmissa valmisteissa hormonitauko on lyhennetty 2–4 päivään, ja tauon ajan otetaan lumepilleri, mikä helpottaa käytön muistamista. Ehkäisyrenkas ja -laastari ovat hyviä vaihtoehtoja naisille, joilla on vaikeuksia muistaa ottaa pilleri päivittäin. Jos kaihataan vielä helpompaa annostelua, valitaan kierukka- tai kapseliehkäisy, joilla käyttövirheen riski on olematon (1).

Hinnan merkitys

Erityisesti nuorilla kallis ehkäisy jää herkemmin käyttämättä. Kustannusten huomioiminen onkin olennaista käyttömyöntyvyyden kannalta. Yhdistelmävalmisteiden hinnoissa on huomattavia eroja (taulukko 3). Yhteiskunnan tarjoamat palvelut vaihtelevat merkittävästi kunnittain – osassa kunnista nuoret saavat ilmaista ehkäisyä 3–12 kk ajan ja osassa aina 20-vuotiaaksi asti. Ilahduttavaa on, että maksuttoman ehkäisyn tarjoaminen nuorille näyttää lisääntyvän.

Lopuksi

Ehkäisyä aloitettaessa ja jatkettaessa on huomioitava yhdistelmäehkäisyn vasta-aiheet. Kun yhdistelmäehkäisy on vasta-aiheista, sekä synnytätäneillä että synnyttämättömillä naisilla voidaan käyttää progestiini valmisteita kuten pillereitä, implantaatteja ja kierukoita tai hormonittomia ehkäisyvaihtoehtoja. Olennaisinta on löytää turvallinen valmiste, jolla on naisen toiveet huomioiden suotuista vaikutus elämänlaatuun. ●

SIDONNAISUUDET

Tuire Saloranta: Luentopalkkiot (Sandoz, Novartis).
Oskari Heikinheimo: LNG-IUS International advisory boardin jäsen, luentoja koulutustilaisuuksissa (Bayer), advisory boardin jäsen, luentoja koulutustilaisuuksissa (Gedeon-Richter), luontopalkkiot (Sandoz).

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Choosing the right combined contraceptive

TUIRE SALORANTA
M.D., Health Center Physician,
Physician in Charge of Family
Planning Services
Vantaa Health Center

OSKARI HEIKINHEIMO

Choosing the right combined contraceptive

Combined contraceptives contain a progestin and an estrogen, usually ethinyl estradiol, natural estradiol or one of its derivatives. The route of administration can be oral, transdermal or vaginal. The use of combined contraceptives elevates the risk of arterial and venous thrombosis, but the baseline risk in young women is small, 3 venous thrombi per 10,000 women years among 20- to 24-year-old women. Combined with estrogen, the different progestin components elevate the risk of thrombosis slightly differently. Levonorgestrel combined with 20 to 30 µg of ethinyl estradiol has the lowest risk of thrombosis (3.4).

Different progestins also have different androgenic - or anti-androgenic - properties. Cyproterone acetate, dienogest and drospirenone are anti-androgenic and when combined with ethinyl estradiol reduce acne lesions effectively. Women can also control their bleeding with combined contraceptives, or even skip bleedings by prolonging the cycle. Hormonal contraception can also affect mood and sexual desire. If a woman notices such adverse effects, the preparation or method should be changed to a better suited one. This can be a combined contraceptive with another progestin component, a progestin-only preparation or non-hormonal contraception. Price and the ease of use should also be remembered when choosing the preparation. The most important thing is to find a safe preparation that does not reduce the quality of life but improves it.