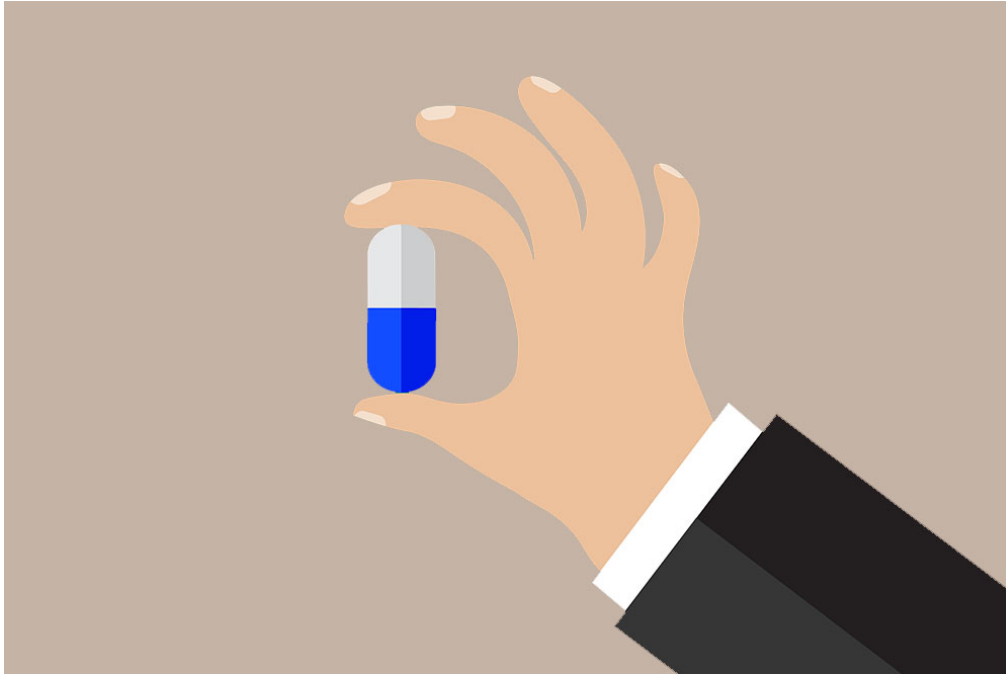


Yhdistelmäehkäisyvalmisteet lisäävät laskimotukoksen riskiä – haitta kuitenkin harvinainen

Annikka Kalliokoski, Marja-Leena Nurminen



Eniten laskimotukoksia on ilmoitettu etinyliestradiolia ja drospirenonia sisältävästä valmisteesta, joka on Suomen käytetyin yhdistelmäehkäisyvalmiste. Yleisesti ottaen yhdistelmäehkäisyyn terveyshyödyt ovat suuremmat kuin sen haitat. Hoitopäätöksiä tehdessä otetaan huomioon kunkin yksilön laskimotukosriskiin vaikuttavat tekijät.

Fimean haittavaikutusrekisteriin on saatu yhteensä 118 ilmoitusta yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä ilmaantuneista laskimotukoksista vuosina 1990–2010 (taulukko 1). Eniten ilmoituksia on tullut etinyliestradiolia ja drospirenonia sisältävistä valmisteista (38 ilmoitusta), etinyliestradiolia ja gestodeenia sisältävistä valmisteista (36) sekä etinyliestradiolia ja desogestreeliä sisältävistä valmisteista (31).

Taulukko 1. Yhdistelmäehkäisyvalmisteita koskevat laskimotukokset Fimean haittavaikutusrekisterissä vuosina 1990–2010.

Vaikuttavat aineet (Kauppanimet)	Syvä laskimotukos	Keuhko-embolia	Sinus-tromboosi	Yhteensä
EE + desogestreeli (Gracial, Marvelon, Mercilon)	14	11	6	31
EE + drospirenoni (Yasmin, Yasminelle, Yaz)	11	23	4	38
EE + gestodeeni (Femoden, Harmonet, Meliane, Minulet, Mirelle, Tri-Minulet)	25	5	6	36
EE + levonorgestreeli (Trikvilar)	7	0	1	8
EE + norelgestromiini (Evra)	1	0	0	1
EE + noretisteroni (Trinov)	0	1	0	1
EE + norgestimaatti (Cilest)	1	0	0	1
Estradiolivaleraatti + dienogesti (Qlaira)	2	0	0	2
Yhteensä	61	40	17	118

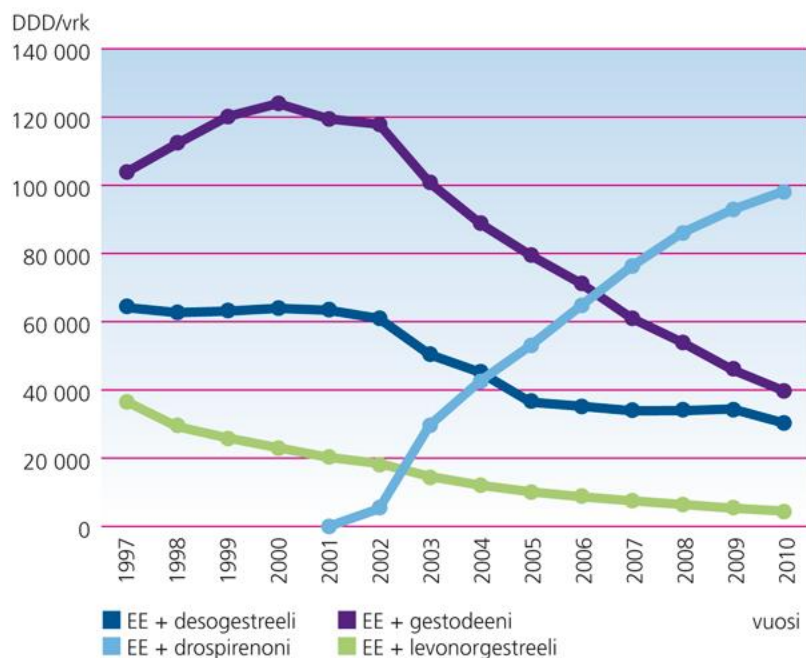
*EE = etinyliestradioli

Valmisteita ei voi vertailla keskenään ilmoitusten perusteella

Haittavaikutustietokannan ilmoitusten perusteella ei voi tehdä päätelmiä laskimotukoksien yleisyydestä eri valmisteiden käyttäjillä. Haittavaikutustietokanta on tarkoitettu erityisesti aiemmin tuntemattomien haittavaikutusten tunnistamiseen. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden ja veritulppien yhteys on ollut tiedossa jo 1960-luvulta lähtien, joten näitä haittoja eivät lääkkeitä määräävät tai toimittavat henkilöt aina tule ilmoittaneeksi. Uusien valmisteiden haittavaikutusten ilmoittaminen saattaa olla kattavampaa kuin vanhempien samaan ryhmään kuuluvien valmisteiden.

Käytetyimmistä lääkkeistä voidaan saada useampia ilmoituksia kuin vähemmän käytetyistä. Suomessa etinyliestradiolia ja drospirenonia sisältävä lääke (Yasmin, Yasminelle ja Yaz) on kulutustietojen perusteella ylivoimaisesti käytetyin valmiste (kuvio 1). Kulutus on kuviossa ilmaistu käytettyinä määriteltynä vuorokausiannoksina (DDD/vrk), joten se kuvastaa valmisteiden käyttäjämääriä.

Kuvio 1. Käytetyimpien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kulutus vuosina 1997–2010 (EE = etinyyliestradioli). Lähde: Fimea, lääkemyyntirekisteri.



Vakavien haittavaikutusten ilmoittamiseen kannustetaan. Laajan epidemiologisen tutkimuksen mukaan noin viidennes hormonaalisen ehkäisyn yhteydessä ilmenneistä laskimotukoksista on keuhkoembolioita ja noin 3 % sinustrombooseja (Dinger 2007). Fimean haittavaikutusrekisteriin ilmoitetuista laskimotukoksista keuhkoembolioita oli 34 % (40 ilmoitusta) ja sinustrombooseja 14 % (17). Ilmoitusherkyys vaikuttaa siis olevan suurempi vakavien haittavaikutusten kohdalla.

Lääkkeen haittojen esillä olo mediassa voi madaltaa haittavaikutusten ilmoituskynnystä. Näin esimerkiksi drospirenonia sisältäneisiin valmisteisiin vuonna 2009 USA:ssa liittyneet oikeustapaukset tai samana vuonna julkaistut tutkimustulokset kyseisiin valmisteisiin liittyvästä suurentuneesta tromboosiriskistä ovat voineet lisätä ilmoitusten lukumäärää.

Laskimotukoksen riskin vertailua epidemiologisissa tutkimuksissa

Drospirenonia sisältäviin valmisteisiin on epäilty liittyvän suurempi veritulppien riski verrattuna muita progestiineja sisältäviin valmisteisiin (Kaaja ja Heikinheimo 2008). Vuonna 2007 julkaistiin aiheesta kaksi suurta prospektiivista kohorttitutkimusta. EURAS-tutkimukseen osallistui yli 58 000 hormonaalisen ehkäisyn aloittajaa seitsemässä Euroopan maassa (Dinger ym. 2007), kun taas Ingenix-tutkimuksessa seurattiin yhdysvaltalaisen sairausvakuutusrekisterin 66 000 ehkäisytabletin aloittajaa (Seeger 2007). Kummassakin tutkimuksessa todettiin, että progestiinin laatu ei vaikuttanut merkittävästi yhdistelmäehkäisytabletteihin liittyvään laskimotukoksen riskiin.

Vuonna 2009 hämmennystä aiheutti kahden epidemiologisen tutkimuksen tulokset. Toinen tutkimuksista oli tanskalainen retrospektiivinen kohorttitutkimus (Lidegaard ym. 2009) ja toinen Alankomaissa tehty tapaus-verrokkitutkimus (van Hylckama Vlieg ym. 2009). Tutkimuksissa todettiin, että drospirenonia sisältävän yhdistelmäehkäisytabletin käyttöön liittyvä laskimotukoksen riski oli suurempi kuin levonorgestreelia sisältävillä (”toisen sukupolven”) yhdistelmäehkäisytableteilla, mutta toisaalta pienempi tai samaa luokkaa kuin desogestreelia tai gestodeenia sisältävien (”kolmannen sukupolven”) yhdistelmäehkäisytableteilla. Näiden tutkimusten tuloksia on sittemmin arvosteltu kyseisiin tutkimusasetelmiin tyypillisesti liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi (Reid 2010).

Uusimpien epidemiologisten tutkimusten perusteella voidaan arvioida, että laskimotukoksen riski on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä noin 9–10/10 000 naisvuotta, eli kaksinkertainen verrattuna yhdistelmäehkäisytabletteja käyttämättömiin (Reid 2010). Tablettiehkäisyyn liittyy huomattavasti pienempi laskimotukoksen riski kuin raskauteen (29/10 000). Laskimotukoksen riski on suurimmillaan ensimmäisten

ehkäisytablettien käyttökuukausien aikana, mutta pienenee sen jälkeen. Käytettäessä vähemmän kuin 35 µg etinyyliestradiolia sisältävää ehkäisytablettia laskimotukoksen riski on pienempi kuin sitä suurempia määriä sisältävällä tabletilla.

Lopuksi

On selvää, että yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin liittyy lisääntynyt laskimotukosten riski. Vaikka absoluuttinen riski on pieni, ehkäisytabletteja käyttävän naisen sairastuminen jopa hengenvaaralliseen haittavaikutukseen on aina katastrofi.

Toisaalta yksittäisiin tutkimustuloksiin kannattaa suhtautua harkiten. Esimerkiksi 1990-luvulla kolmannen polven ehkäisytabletteihin liitetty laskimotukoksen lisääntynyt riski johti paniikinomaisiin ehkäisytablettien käytön lopettamisiin ja raskaudenkeskeytysten lisääntymiseen. Laskimotukosten määrässä ei tapahtunut vastaavasti vähentymistä.

Hoitopäätöksiä tehdessä on olennaisinta arvioida ehkäisymenetelmän hyödyt ja haitat kunkin ehkäisyä tarvitsevan naisen kohdalla erikseen ottaen huomioon laskimotukoksen riskitekijät (taulukko 2)

Taulukko 2. Laskimotukoksen riskiä lisäävät tekijät yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä.

Ikä (riski suurenee iän myötä)
Suvussa esiintyneet laskimotukokset (perinnöllinen alttius)
Pitkäaikainen liikuntakyvyn aleneminen (esimerkiksi suuri leikkaus, pitkät lentomatkat)
Lihavuus
Tupakointi
Suonikohjut tai pinnallinen tromboflebiitti?

Artikkeli julkaistu verkkolehdessä 3.2.2011.

Annikka Kalliokoski

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Marja-Leena Nurminen

LT, dosentti
Ylilääkäri, Fimea