

Onko progestiineilla eroa?

Oskari Heikinheimo

*Dept Obstetrics & Gynaecology
Helsinki University Central Hospital
Helsinki*

Finland

oskari.heikinheimo@helsinki.fi

EGO-päivät

16.5.2013

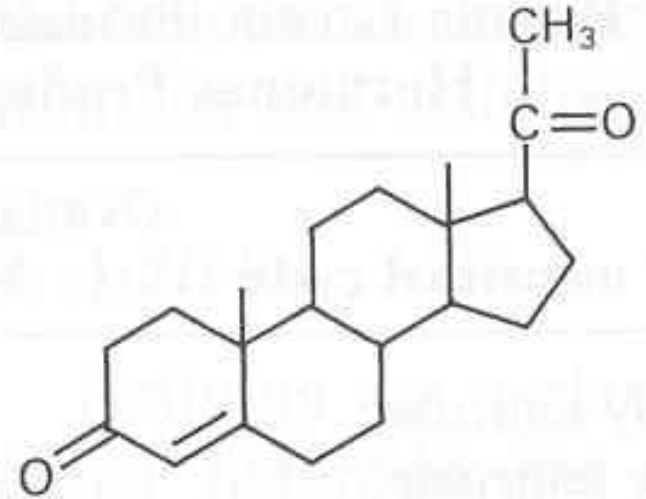


Progesteroni - *pro-gestare* - ylläpitää raskautta

- Progesteroni määritelmä?
 - Yhdiste, joka aiheuttaa endometriumien sekreetoriset muutokset edeltävän estrogeenivaikutuksen jälkeen
 - Yhdiste, joka ylläpitää raskautta ovariektomoidussa, raskaana olevassa kanissa
 - Cornel, 1928

Progesteroni löydetään

- Neljä ryhmää USAsta, Sveitsistä ja Saksasta eristivät progesteronin 1934
 - Butenandt *et al.* eristivät 20mg keltarauhashormonia yhteensä 50.000 emakon munasarjasta
 - Butenandt A, Wesphal U & Hohlweg W. Über das Hormon des Corpus luteum. Zeitschrift für Physiologische Chemie 1934; 227:84
- Nobel-palkinto vuonna 1939



Progesteroni

Progesteronia opitaan syntetisoimaan

- Biologisista lähteistä eristetty progesteroni äärettömän kallista
- Soijapapujen ja meksikolaisen kasvin *cabeza de negro'n* sisältämä sigmasteroli opitaan konvertoimaan pregnenoloksi ja edelleen progesteroniksi
 - Russell Marker, 1943

Progesteronin kyky estää ovulaatio selviää 1951

- Gregory Pincus -
amerikkalainen lisääntymisbiologian tutkija totesi progesteronin antiovulatorisen vaikutuksen
- Yhteistyö mm. Margaret Sangerin, Kathelene McCormickin ja John Rockin kanssa



WORCESTER FOUNDATION FOR
BIOMEDICAL RESEARCH

Gregory Pincus - Some effects of progesterone upon reproduction and early development in mammals *A.D. 1956*

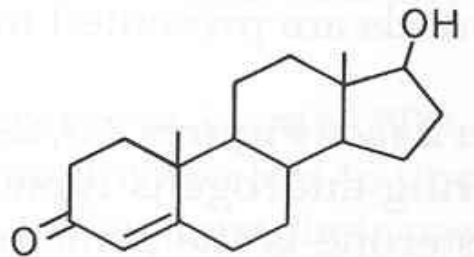
- 300mg progesteronia pd 5-25 esti ovulaation merkit naisilla
 - peruslämmön nousu, vaginan sytologia, sekretorinen endometrium ja *Corpus luteumin* puuttuminen laparotomiassa (!)
 - vaikutusmekanismi - *endogeenisen keltarauhashormonin erityksen esto?*
 - eksogeeninen progesteroni - *anti-fertility lääke?*
 - *'The delicately balanced sequential processes involved in normal mammalian reproduction are clearly attackable!'*

Carl Djerassi syntetisoi noretisteronin 1954

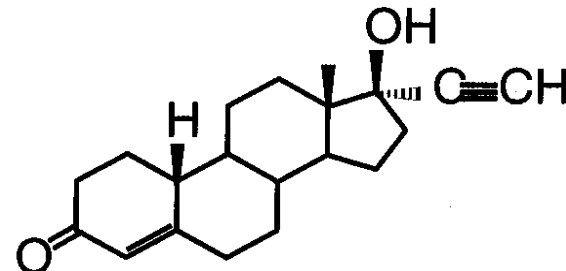


CARL DJERASSI

- I oraaliseesti aktiivi progestiini
 - Lähtöaineena testosteroni
 - 19-CH₃ ryhmä pois - progestiini vaikutus
 - 17-C≡CH ryhmä - imeytyminen GI-kanavasta



Testosteroni



Noretisteroni

Effects of certain 19-norsteroids on the human menstrual cycle

Rock et al., Science 1956;124:890

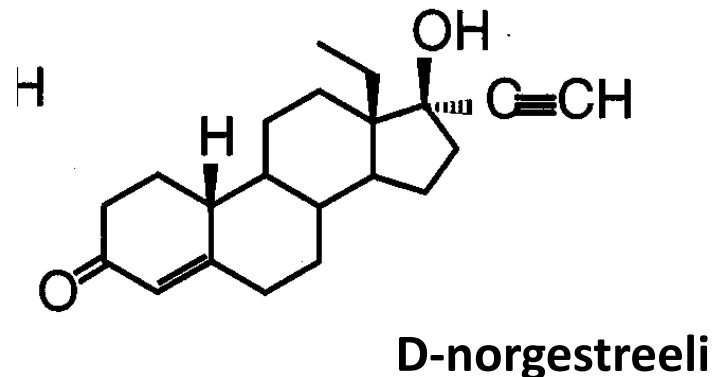
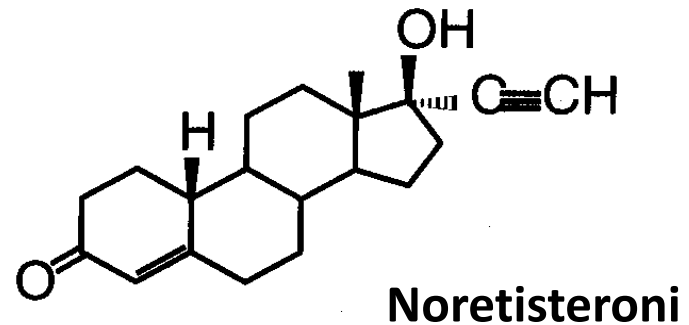
- Noretisteroni 5-50mg annoksina pd 5-25 50 naiselle + kontrollikierrot
 - valtaosa hoitokierroista anovulatorisia
 - ei vaikutusta kierron pituuteen
 - ei raskauksia hoitokierron aikana 'despite adequate coitus'

Noretisteroni ja -asetaatti

- **Noretisteroni edelleen laajassa käytössä (erit Euroopassa) progestiinitrapissa ja vaihdevuosisoireiden hormonihoiossa**
 - **USAssa myös e-tableteissa**
- NETA:n asetaatti hydrolysoituu pois pre-systeemisesti
- Hyötyosuus ~60%
- $T_{1/2}$ ~8 h
- Verenkierrassa 5% vapaana
 - 35% sitoutuu SHBG:n
 - 60% albumiiniin
- **Osa noretisteronista metaboloituu etinyyliestradioliksi!**

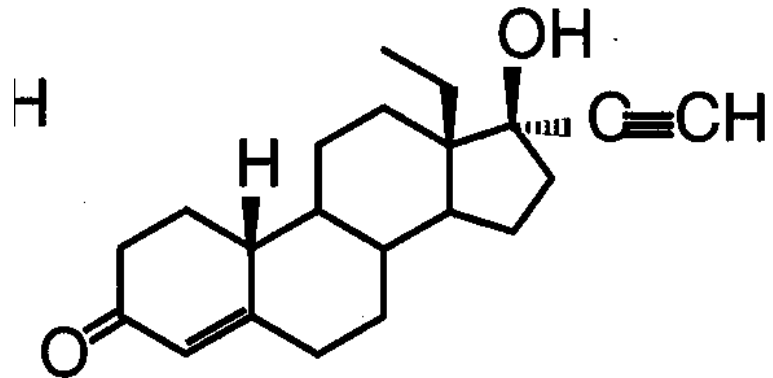
D-norgestreeli syntetisoidaan 1960-luvulla

- D-norgestrel - 50% levonorgestrelia
- Ero noretisteroniin - - CH_3 ryhmä
- Ovulaation estoon tarvittava annos 50-100 $\mu\text{g}/\text{vrk}$ LNG vs. 500 $\mu\text{g}/\text{vrk}$ NETA



Levonorgestreeli

- Hyötyosuus ~100%
- LNG itse aktiivinen
- $T_{1/2}$ ~15 h
- Verenkierrossa 2-3% vapaana
 - 50% sitoutuu SHBG:n
 - 47% albumiiniin



Progestiinien jaottelu

- **Sukupolvien mukaan**

- I-polven progestiinit
 - Noretisteroni, medroksiprogesteroniasetaatti
- II-polven progestiinit
 - Levonorgestreeli, norgestimaatti
- III-polven progestiinit
 - Desogestreeli, gestodeeni
- IV (uuden) –polven progestiinit
 - Drospirenoni

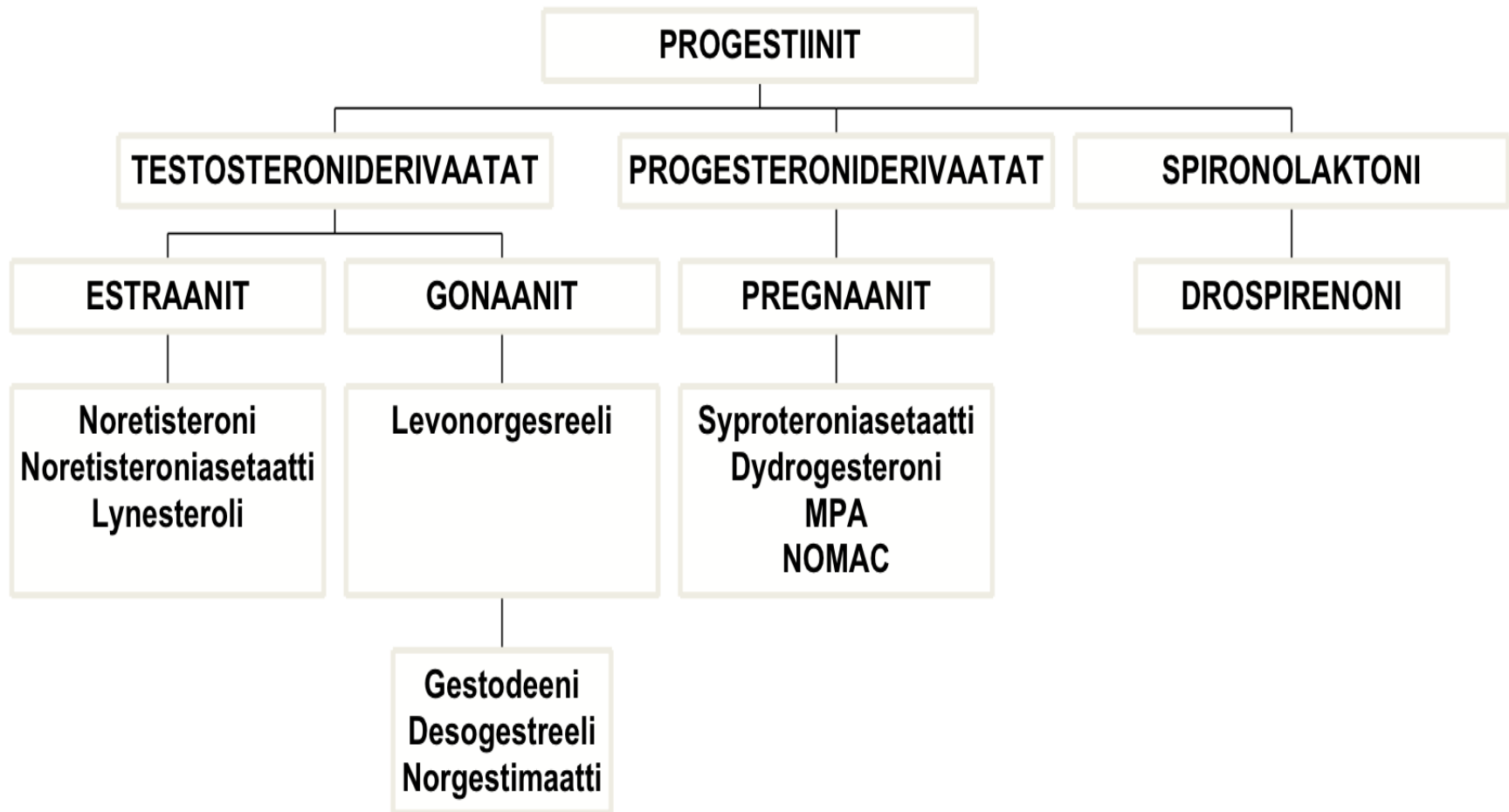
- **Kemiallisen rakenteen mukaan**

- Testosteronijohdokset
- Progesteronijohdokset
- Muut

- **Hiiliatomien määrän mukaan**

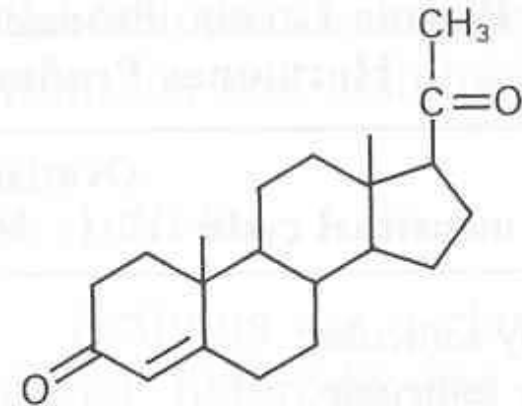
- Estraanit
- Gonaanit
- Pregnaanit

Progestiinien kemiallinen jaottelu

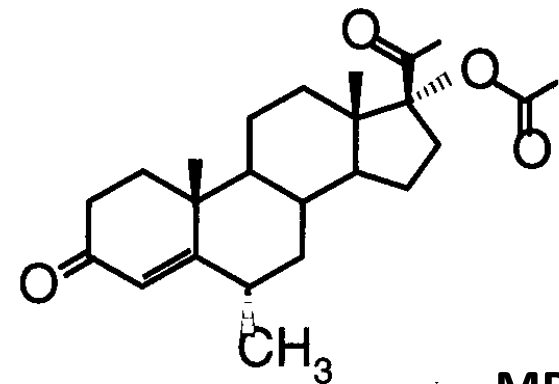


Medroksiprogesteroniasetaatti (MPA)

- Farmakokineettiset tiedot viitteellisiä
 - Määritysmenetelmät huonoja
- Imeytyy 'hyvin' po annostelussa - vain 20% itse MPA:ta (?)
- $T_{1/2} \sim 30$ h
- ~94% sitoutunut plasman valkuaisiin



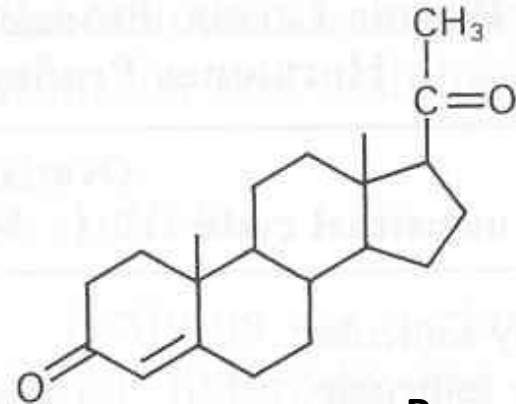
Progesteroni



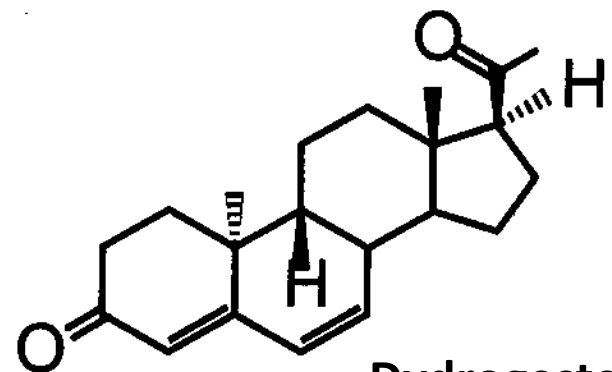
MPA

Dydrogesteroni

- 'Retroprogesteroni'
- Hyötyosuus >60%
- $T_{1/2} \sim 5-7$ h
- ~97% sitoutunut plasman valkuaisiin
- Runsas metabolia, dydrogesteroni itse aktiivinen



Progesteroni



Dydrogesteroni

Steroidivaikutus on monimutkainen juttu, siihen vaikuttaa mm:

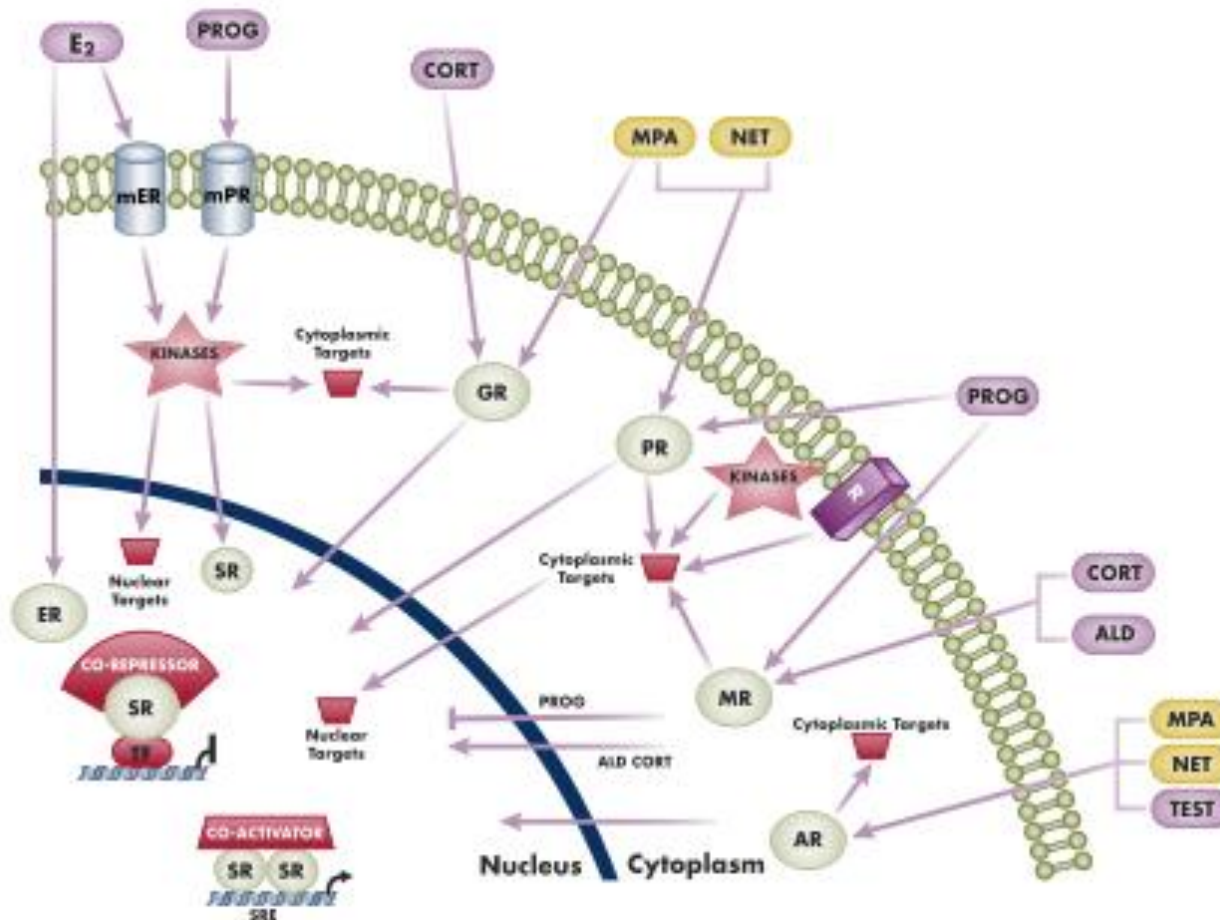
- Imeytyminen GI-kanavasta
- Mahd ensikieron metabolia
 - Osa käytetyistä progestiineista pro-drugs
- Jakautumien elimistössä
 - Sitoutuminen seerumin kuljetusproteiineihin (erit SHBG ja CBG)
- Steroidin (ja sen metaboliittien) sitoutuminen steroidi-reseptori -kompleksiin/-komplekseihin
- Steroidivaikutuksen/-tusten käynnistyminen
- Muut kudostason vaikutukset
 - Esim kudostason steroidisynteesiin
- Metabolia ja poistuminen elimistöstä

Progestiininien erilaiset hormonaaliset aktiivisuudet¹

Progestiini	AE	EST	AND	AA	GLU	AM
Progesteroni	+	-	-	(+)	-	+
Testosteronijohdokset (19-nor progestiinit)						
Norethisterone	+	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	-	+	-	(+)	-
Progesteronijohdokset (17-asetoxyprogestiinit)						
Medroxyprogesterone acetate	+	-	(+)	-	+	-
Cyproterone acetate	+	-	-	++	++	-
Dydrogesterone	+	-	-	-		
'Uudet' progestiinit						
Dienogest	+	-	-	+	-	-
Drospirenone	+	-	-	+		++
NOMAC	+	-	-	(+)	-	-

AE = antiestrogeeninen; EST = estrogeeninen; AND = androgeeninen; AA = antiandrogeeninen; GLU = glukokortikoidinen; AM=antimineralokortikoidinen

Eri progestiinit, erilaiset vaikutukset



MPA – medroksiprogesteroni asetaatti

NET - noretisteroni

PROG – progesteroni

GR – glukokortikoidi-

PR – progesteroni-

AR - androgeenireseptori

Joidenkin progestiinien farmakologiaa

	Annos (po)	Hyötyosuus (%)	T ½ (h)
PROGESTERONI	100-300 mg	<5	17
MPA	10 mg	>90	24
DYDROGESTERONI	10	28	16
NORETISTERONI	1	64	8
LEVONORGESTREELI	0.1-0.2	>90	10-13
DESOGESTREELI	0.15	70	12-23
DIENOGEСТИ	4	>95	11
CYPROTERONIASETAATTI	2	?	55-78
NOMEGESETROLI ASETAATTI	2.5	60	50

Miksi käytämme progestiineja ja mikä määrää annoskoon?

- **Hormonaalinen ehkäisy**
 - Yhdistelmäehkäisy
 - Ovulaation esto
 - Progestiiniehkäisy
 - Ovulaation esto
 - Vaikutukset kohdunkaulan limaan
 - Endometrium vaikutukset
- **Vaihdevuosisoireiden hormonihoito**
- **Vuotohäiriöiden hoito**
 - Endometrium proliferaation esto ja sekreetiovaikutuksen aiheuttaminen
- **Endometrioosin hoito**
 - Ovulaation esto ja ektooppisen endometrium supression
- **Endometriumhyperplasian ja –syövän hoito**
- **Lapsettomuushoitojen osana**
 - Endometrium tukihoido
- **Ennenaikaisen synnytyksen esto**

Paljonko tarvitaan ehkäisyssä?

Yhdistelmätabl. progestiinimäärät

	Ovulaation estoon (/vrk)	Yhdistelmävalmi steet (/vrk)
Levonorgestreeli	50 µg	150 µg 50-125 µg
Desogestreeli	60 µg	150 µg
Gestodeeni	40 µg	60 - 75 µg 50-100 µg
Norgestimaatti	200 µg	250 µg
Drospirenoni	2 mg	3 mg

Progestiinien käyttötraditioissa on huomattavia maakohtaisia eroja!

- **Vuotohäiriöt ja hormonikorvaushoito**
 - Vanhemmat progestiinit dominoivat
 - USAssa MPA
 - Euroopassa MPA, noretisteroni/NETA, dydgrogesteroni
 - Ranskassa paljon luonnollista progesteronia
- **Raskaudenehkäisy**
 - Valikoima laajemmin käytössä
 - USAssa myös noretisteronia sisältäviä e-tabl
 - EUssa III ja uudemman polven progestiinit

Ehkäisy vs hormoni (korvaus) hoito – mitä progestiineja Suomessa markkinoilla?

Ehkäisy

- I-polvi
 - MPA
 - Inj: Depot-Provera
- II-polvi
 - Levonorgestreeli
 - Tabl: Microgynon, Trikvilar
 - IUS: Mirena
 - Kapseli: Jadelle
 - Syproteroniasetaatti
 - Tabl: Diane-Nova
- III-polvi
 - Desogestreeli (etonogestreeli)
 - Tabl: Marvelon, Mercilon
 - Rengas: Nuvaring
 - Kapseli: Nexplanon
 - Gestodeeni
 - Tabl: Femoden, Tri-Femoden, Meline
- IV-polvi
 - Drospirenoni
 - Tabl: Yasmin, Yasminelle, Yaz

Hormonihoito

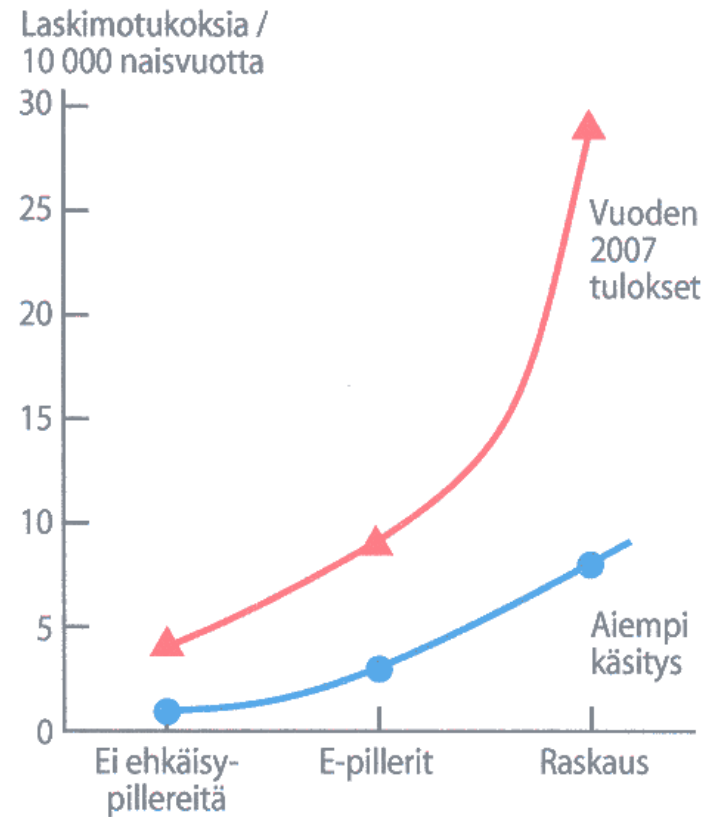
- I-polvi
 - Noretisteroni (asetatti)
 - Prog: Primolut
 - HT: Activelle, Cylabil
 - MPA
 - Prog: Provera
 - HT: Divina, Indivina
- II ja III –polvi
 - Ei valmisteita Suomen markkinoilla

Onko progestiineilla eroja?

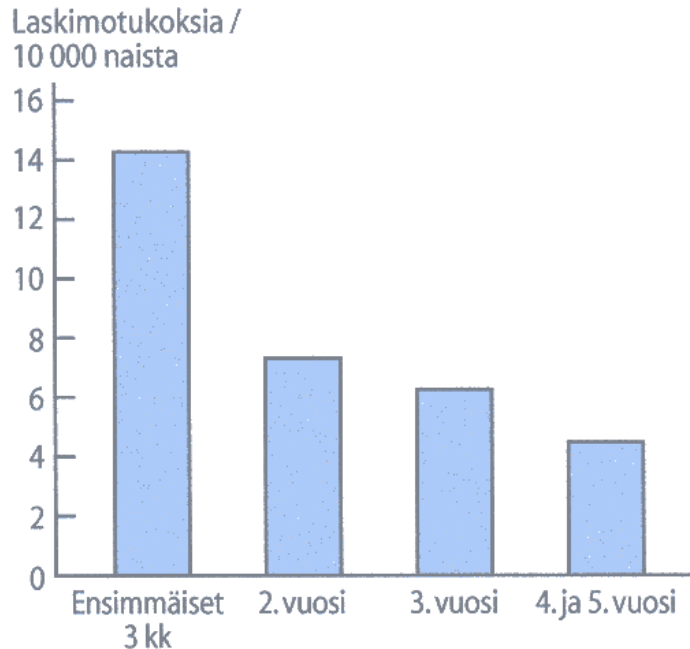
- Raskaudenehkäisy
 - Vaikuttaako yhdistelmäehkäisyn progestiini laskimotukosriskiin?

Uusinta laskimotulpasta...

- DVTn esiintyvyys aiemmin luultua suurempi
- Kahdessa tuoreessa prospektiivisissä tutkimuksissa eri yhdistelmätableteilla ei eroja
- Suurissa tanskalaisessa rekisteritutkimuksessa DVT riski III-polven tai DRSP-tabl > LNG-tabl.



Veritulpan esiintymiseen vaikuttavat myös



- **Aika yhdistelmäehkäisy aloituksesta**
 - Riski suurin käytön alussa TAI tauon jälkeen!
- **Ikä**
 - 40v riski x 10
- **Ylipaino**
 - $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, riski $\uparrow \times 3$
- **Mahd trombofilia**
 - esim APC -resistenssi

Onko progestiineilla eroja?

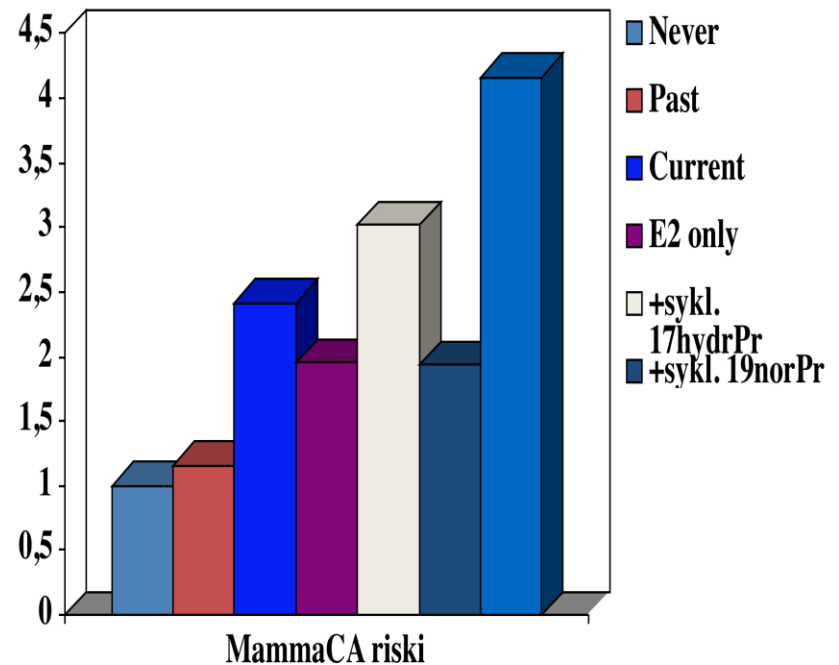
- Hormonihoito
 - Vaikuttaako progestiinin valinta ja annostelumuoto rintasyöpäriskiin?

Progestiinin laatu vs rintasyöpäriski

Stahlberg et al., Int J Cancer 2004, 109: 721

- **Kohortti-tutkimus**

- Lähes 11000 tanskalaista, $\geq$ 45v sairaanhoitajaa seuranta 1993- $\rightarrow$ 99
- 25% käytti, 15% oli käyttänyt, 60% ei koskaan
- 224 rintasyöpädiagnoosia
- Käytön pituus $\uparrow$ - riski $\uparrow$ ccHT ryhmässä



Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study

Fournier et al., 2007

- **Ranskalaisten opettajien kohortti**

- ~100.000 1925-50 Pariisin alueella asuvaa naista

- Seuranta alkoi 1990

- Kyselylomakkeet 1-3 vuoden välein

- Lisänä vakuutusyhtiön ja patologian yksiköiden rekisterit sekä kuolinsyyrekisterit

- **Havainnot tutkimuksesta**

- 70% naisista oli käyttänyt HT:tä

- Aloitus ~52v, käyttöaika ~7v

- Tavallisin yhdistelmä transdermaalinen E₂ + mikronoitu progesteroni

- Transdermaalinen E₂ + dydrogesteroni 2. tavallisin

Pelkkä estrogeeni vs. estrogeeni + progesteroni ja rintasyöpäriski

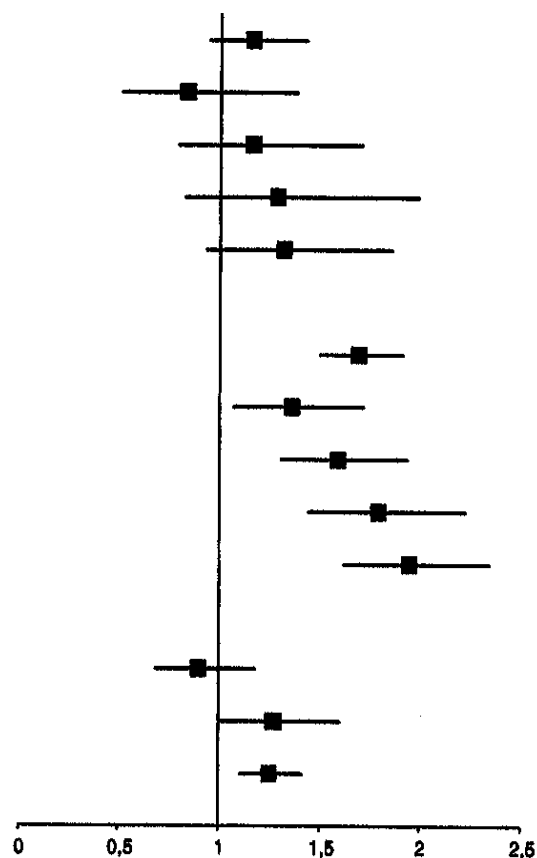
Fournier et al., 2007

HRT type and duration of exposure (years)	Cases/PY ^a	Relative risk ^b (95%CI)
None	766/244,632	1 (ref)
Estrogen alone	76/20,347	1.29 (1.02-1.65)
<2	24/6,747	1.26 (0.83-1.89)
[2-4[	18/5,705	1.13 (0.70-1.81)
[4-6[	14/3,172	1.50 (0.88-2.56)
6+	13/3,301	1.31 (0.76-2.28)
<i>p for trend</i>		0.73
Estrogen + progesterone	129/40,537	1.00 (0.83-1.22)
<2	18/8,697	0.71 (0.44-1.14)
[2-4[	33/11,647	0.95 (0.67-1.36)
[4-6[	30/7,619	1.26 (0.87-1.82)
6+	43/10,111	1.22 (0.89-1.67)
<i>p for trend</i>		0.04

E+dydrogesteroni vs. E+muut progestiinit ja rintasyöpäriski

Fournier et al., 2007

Estrogen + dydrogesterone	108/31,045	1.16 (0.94-1.43)
<2	16/6,923	0.84 (0.51-1.38)
[2-4[	28/8,697	1.16 (0.79-1.71)
[4-6[	21/5,590	1.28 (0.83-1.99)
6+	35/7,876	1.32 (0.93-1.86)
<i>p for trend</i>		0.16
Estrogen + other progestagens	527/104,243	1.69 (1.50-1.91)
<2	86/22,792	1.36 (1.07-1.72)
[2-4[	134/30,189	1.59 (1.30-1.94)
[4-6[	106/19,942	1.79 (1.44-2.23)
6+	156/23,817	1.95 (1.62-2.35)
<i>p for trend</i>		0.01
Weak estrogens^c	56/17,091	0.90 (0.68-1.18)
Others^d / unknown HRT	82/21,071	1.27 (1.01-1.60)
Mixed^e	538/130,594	1.25 (1.11-1.41)



Ovatko progestiinit erilaisia?

- Progestiinit poikkeavat toisistaan jonkin verran
 - Erityisesti kemiallisen alkuperänsä perusteella
- Kliiniset erot pääosin marginaalisia.
 - Niitä saatetaan nähdä suurissa rekisteritutkimuksissa, joissa tutkitaan harvinaisia päätetapahtumia, kuten laskimotukosta tai syövän ilmaantuvuutta.
 - Näihin tutkimuksiin liittyy virhelähteen mahdollisuus
- Harvoissa satunnaistetuissa tutkimuksissa eroja ei ole todettu
 - Satunnaistetut tutkimukset erittäin haasteellisia tehdä

Progestiinin valintaperusteet

- 1. Muista miksi käytät progestiinia !!**
- 2. Huomioi**
 - 1. Kliininen teho ja sopivuus**
 - 2. Syklikontrolli**
 - 3. Teoreettiset metaboliset seikat**