

Onko estrogeenin ja progestiinin valinnalla merkitystä ehkäisyssä?

Oskari Heikinheimo

*Dept Obstetrics & Gynaecology
Helsinki University Central Hospital
Helsinki*

Finland

oskari.heikinheimo@helsinki.fi

SGY, Tampere

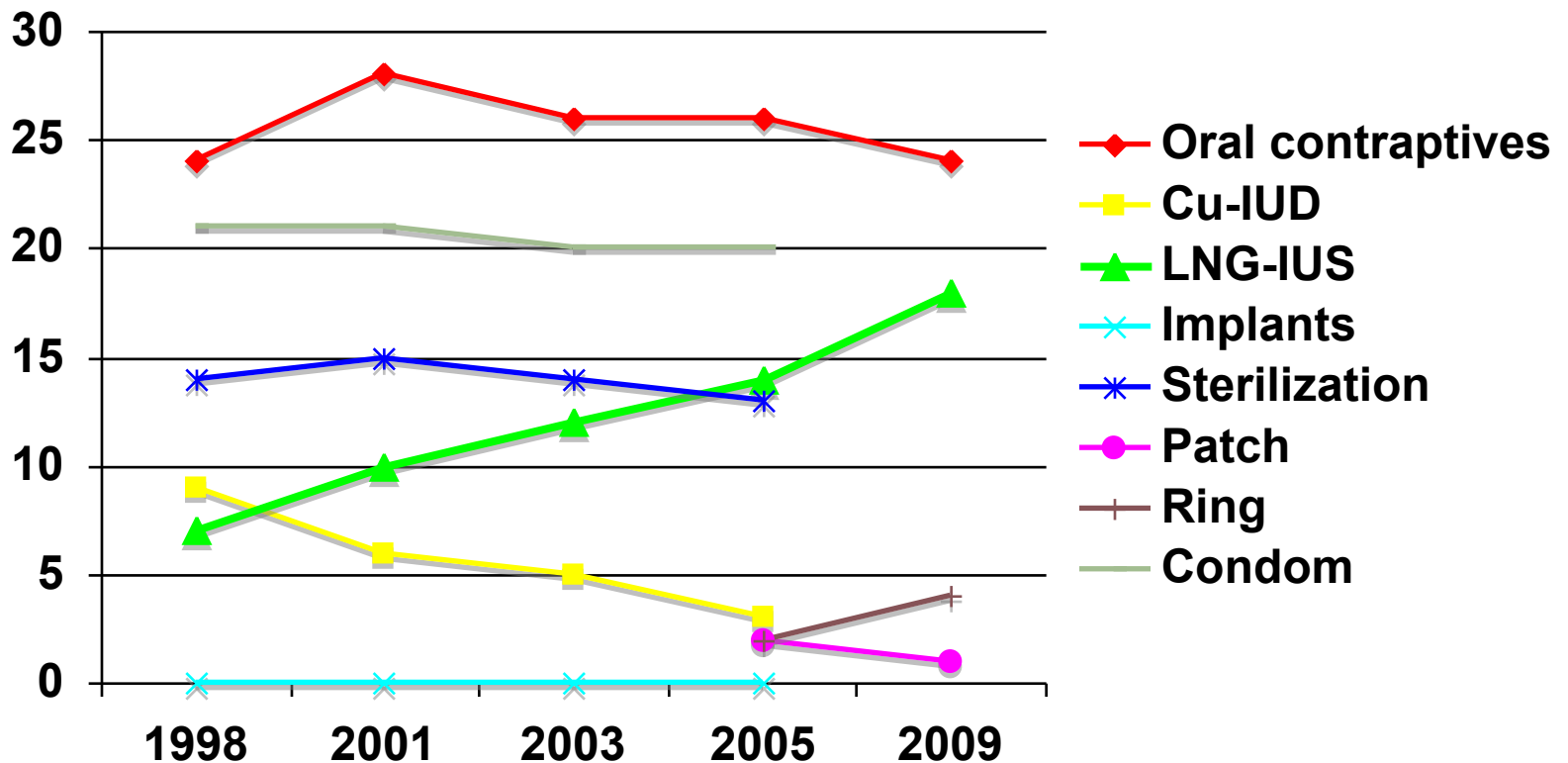
09.05.2014

Esityksen sisältö

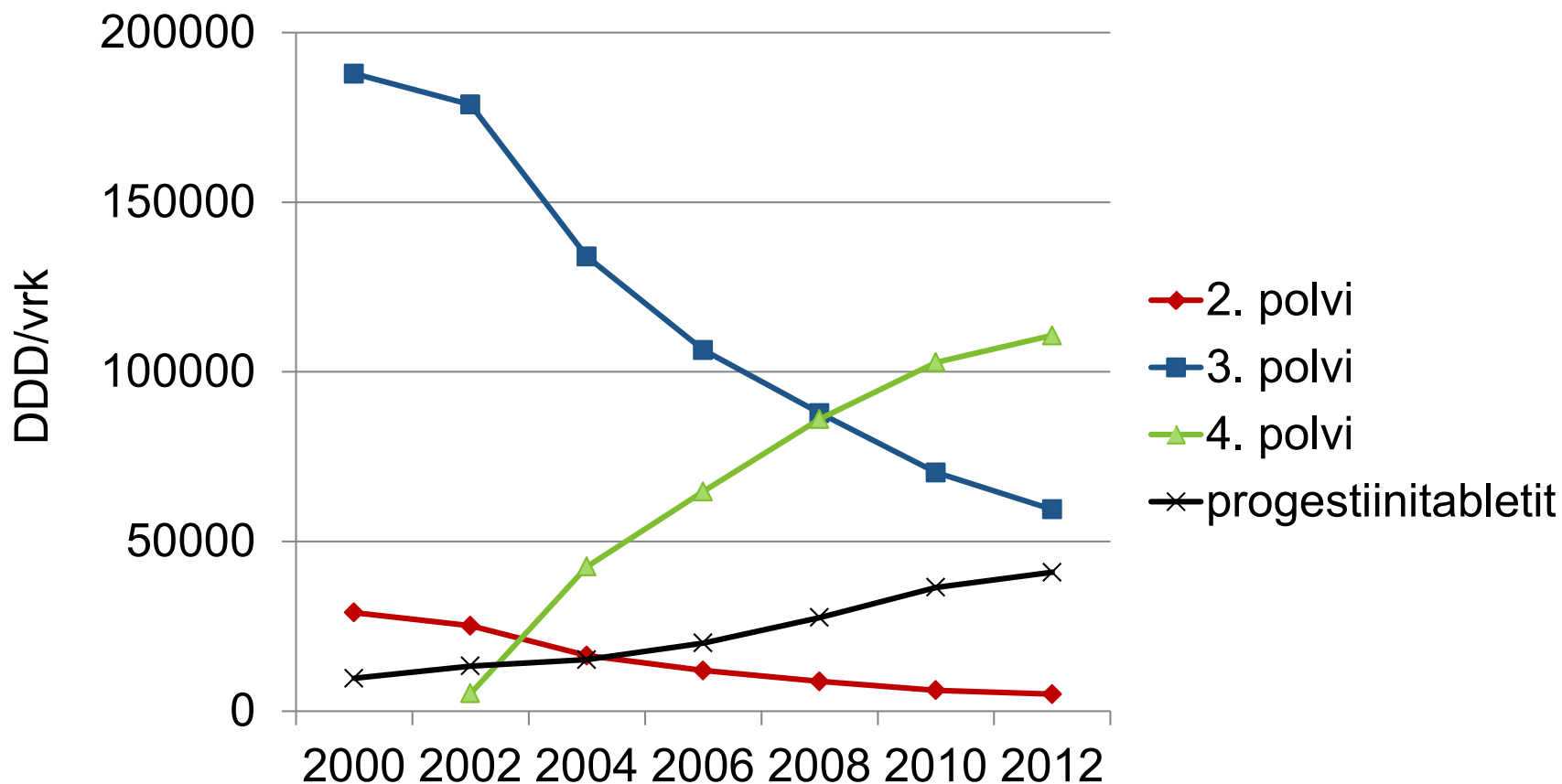
- Millaista hormonaalista ehkäisyä Suomessa käytetään?
- Estrogeeni (E_2) vs etinyyliestradioli (EE) raskauden ehkäisyssä
 - Farmakologiaa
 - Tuoreita tutkimuksia
- Entäpä eri progestiinit?
 - Farmakologiaa
 - Hienosäätöä ja sopivuutta
 - EMAn kannanotto
 - Yhdistelmä ehkäisy ja laskimotukosriski
- Yhteenveto

Use of various contraceptive methods in Finland 1998-2009

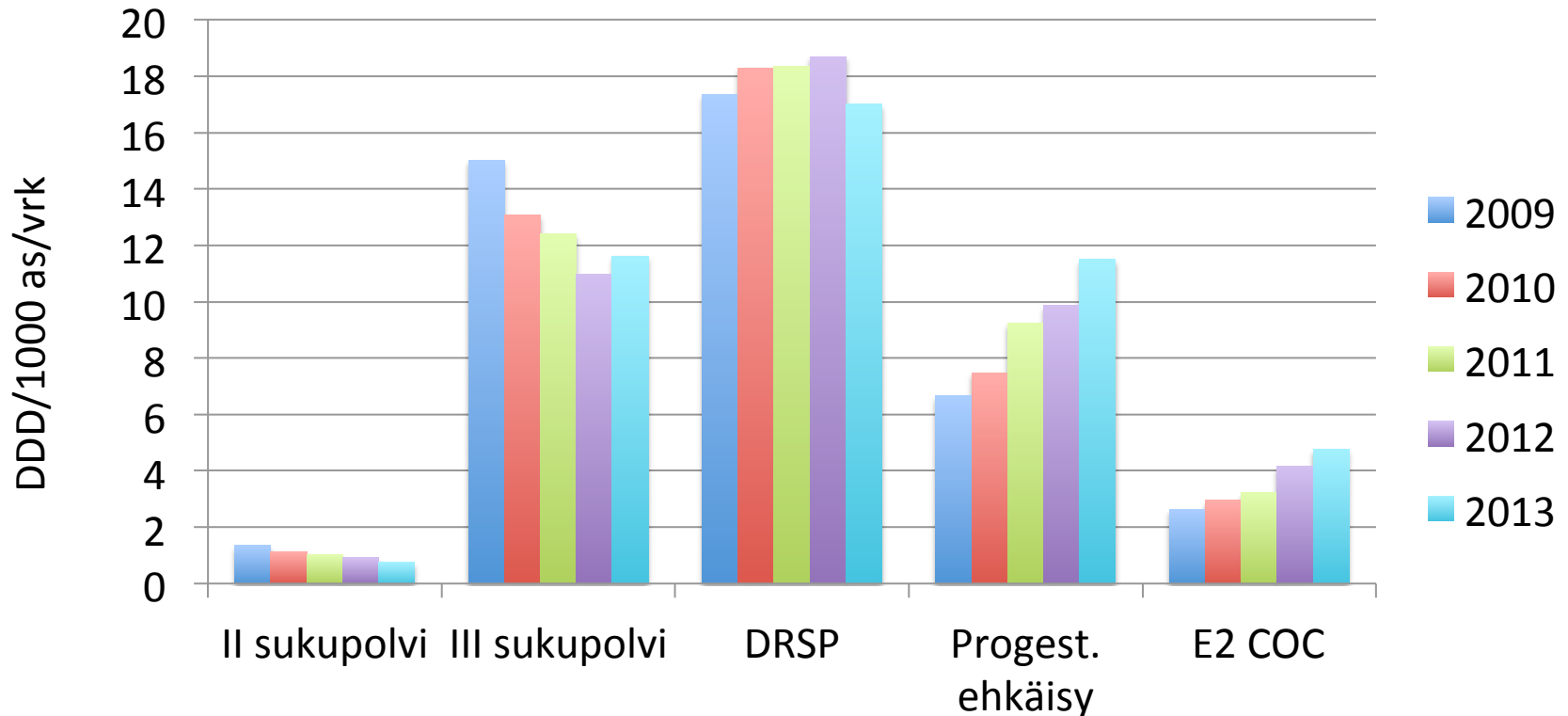
(Taloustutkimus)



Ehkäisytablettien tukkumyynti



Millaista systemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita Suomessa myydään ?

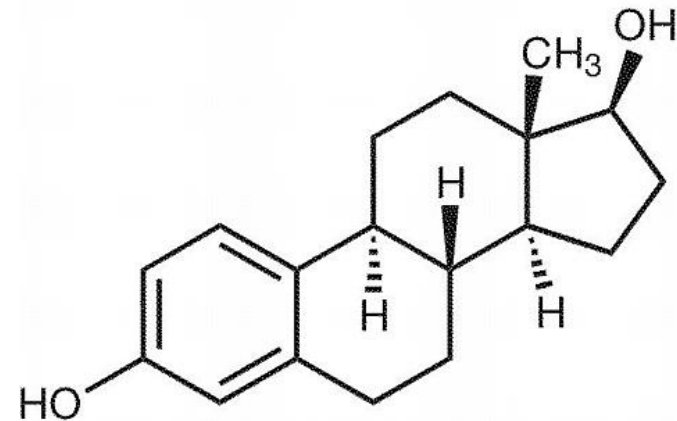


II sukupolvi = LNG ja norgestimaatti yhdistelmävalmisteet; III sukupolvi = desogestreeli ja gestodeeni; DRSP = drospirenoni; progestiiniehkäisy = kaikki systemisesti vaikuttava progestin-only ehkäisy; E2 COC estradiolia sisältävät yhdistemätabletit.

Estradiolin (E_2) farmakologiaa

Stanczyk ym., Contaception 2013

- 2 mg E_2 annoksen jälkeen S- E_2 n
30-50 pg/ml
 - Pitoisuus nousee annosriippuvaisesti ad 4 mg
- Nopea ensikierron metabolia; hyötyosuus <5%
 - $\frac{3}{4}$ imeytyy E_1 ja E_2 glukuroidineina ja **sulfaatteina (E_1S)**
 - S- E_1 ad 3x korkeammat!
- Verenkierrossa noin
 - 38% sitoutunut SHBGn
 - 60% albumiiniin
 - 2% vapaana
- Enterohepaattinen kierto
- $T_{1/2}$ 13-20 h

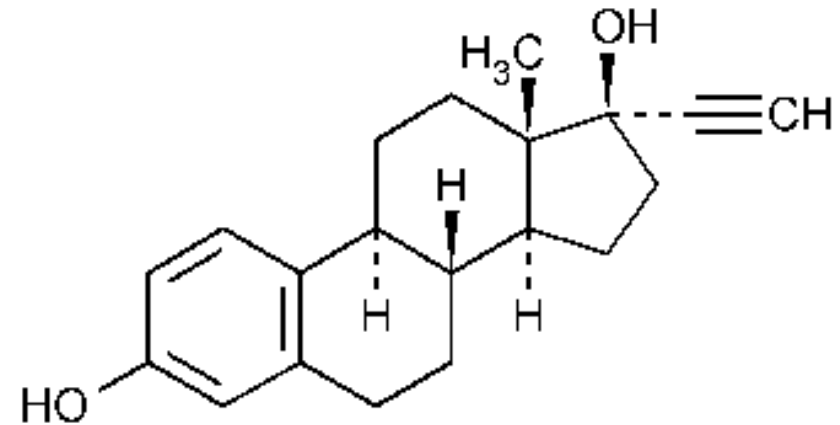


Estradioli

Etinyyliestradiolin (EE) farmakologiaa

Stanczyk ym., Contraception 2013

- 30 µg EE annoksen jälkeen S-EE 90-130 pg/ml
 - Pitoisuus nousee annosriippuvaisesti
- Hyötyosuus 45%
 - Vaihtelee 20-65%
- Akkumulaatio toistuvan annostelun aikana
- EE ei sitoudu SHBGn
- Metabolia glukoronidisaation ja sulfatoitumisen kautta
- Enterohepaattinen kierto
- $T_{1/2}$ 5-30 h
- Biologinen vaikutus >100 x E_2 :sta voimakkaampi



Etinyyliestradioli

Miksi luonnollista estrogeenia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja?

- Estrogeeni tärkeä syklikontrollin turvaamiseksi
- Yhdistemätabletin vakavat sivuvaikutukset liittyvät etinyyliestradioliin (EE)
 - DVTn riski 10 x↑ kun EE annos 50 µg/vrk, 3-4 x↑ kun 20-30 µg/vrk
 - Syklikontrolli huonee kun EE annos <30µg/vrk
- Estradiolia sisältäviä yhdistemävalmisteita yritetty kehittää 1970-l alkaen
 - Ongelmana usein huono syklikontrolli

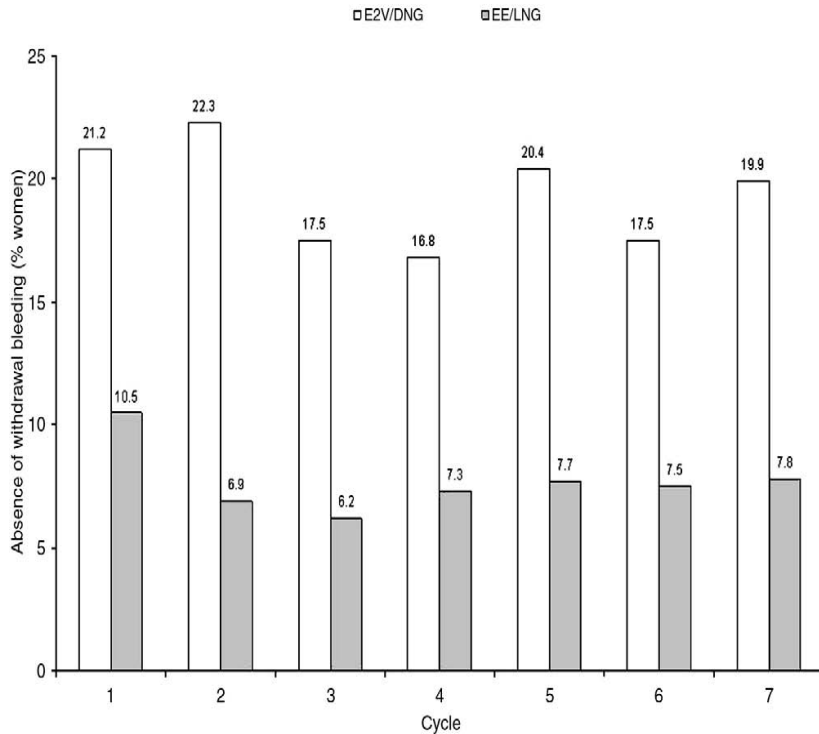
Tutkimusten tulkinnan ongelmia

- E₂ vaikutuksia tutkittu postmenopausaalisilla naisilla
 - EE vaikutuksia osana yhdistelmävalmisteita fertiili-ikäisillä
- Eri yhdistelmävalmisteita vertailevissa tutkimuksista
 - Estrogeenin ja progestiinin lisäksi niiden suhde vaikuttaa
 - Estradiolia sisältäviä valmisteita verrattu etinyyliestradiolia ja eri progestiinia sisältävään valmisteeseen
 - Valtaosa lääketeollisuuden tekemiä...

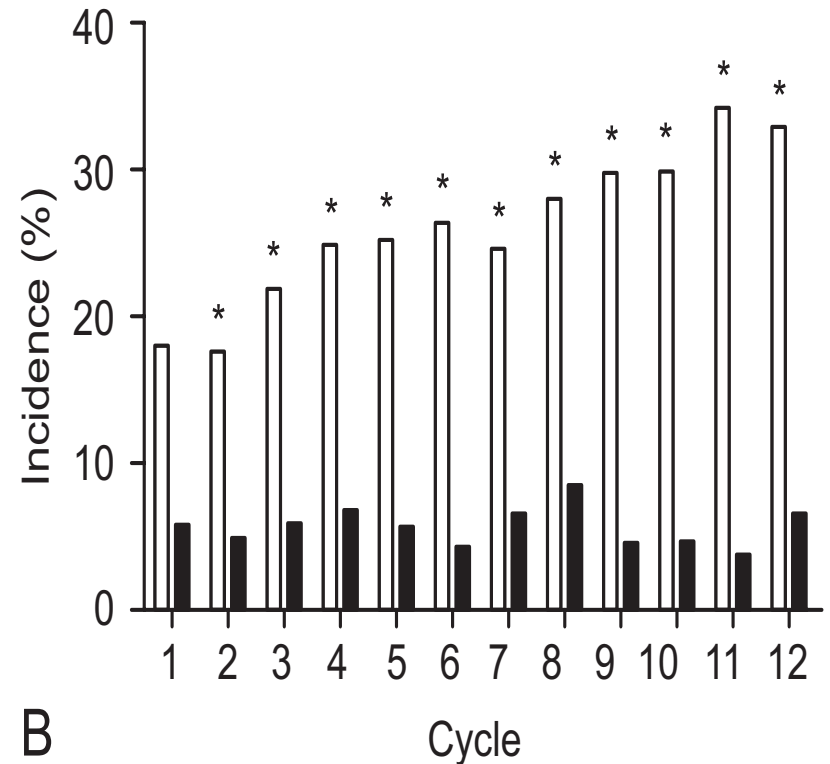
Estradiolia sisältävien yhdistelmätablettien teho ja siedettävyys

Valmiste	Pearlin luku	Jatkavuus	Sivuvaikutukset	ref
E2+DNG	0	92%	Ylim vuotoja 14% Mastalgia 4% Päänsärky 3%	Ahrendt ym., 2009
vs.				
EE+LNG	1 rask/ 399 naista 7 kk aikana	91%	Ylim vuotoja 12% Akne 3% Päänsärky 3%	
E2+NOMAC	1.3 (0.7-2.2)	59%	Akne 16% Paino ↑ 9% Epäsään vuoto 9%	Westhoff ym., 2012
vs.				
EE+DRSP	1.9 (0.7-2.1)	62%	Akne 9% Paino ↑ 5% Epäsään vuoto 1%	

Tyhjennysvuodot puuttuvat usein E₂-sisältäviä e-tabletteja käytettäessä

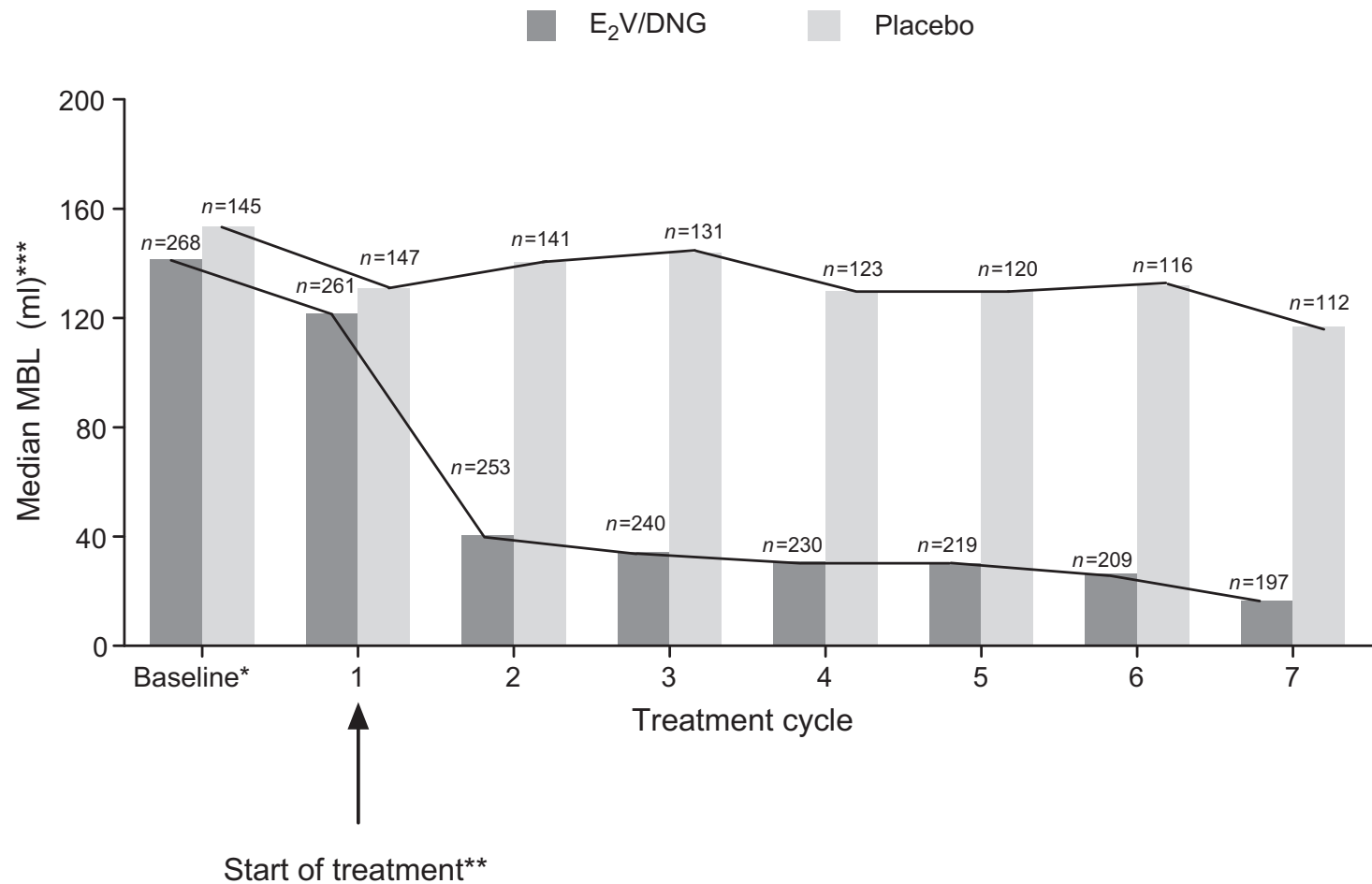


E2V/DNG vs EE/LNG e-tabletti
Ahrendt ym., Contraception 2009



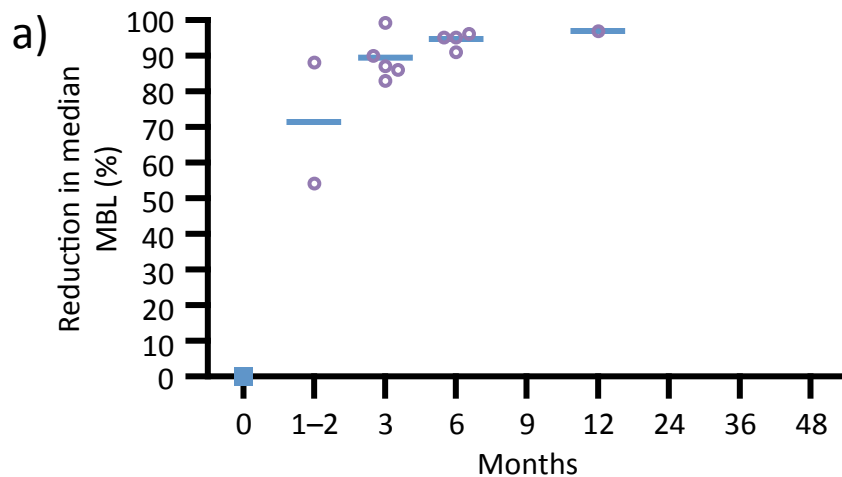
E2/NOMAC vs EE/DRSP e-tabletti
Westhoff ym., Obstet Gynecol 2012

**Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest
Fraser *ym.*, Eur J Contr Reprod Health Care 2011**

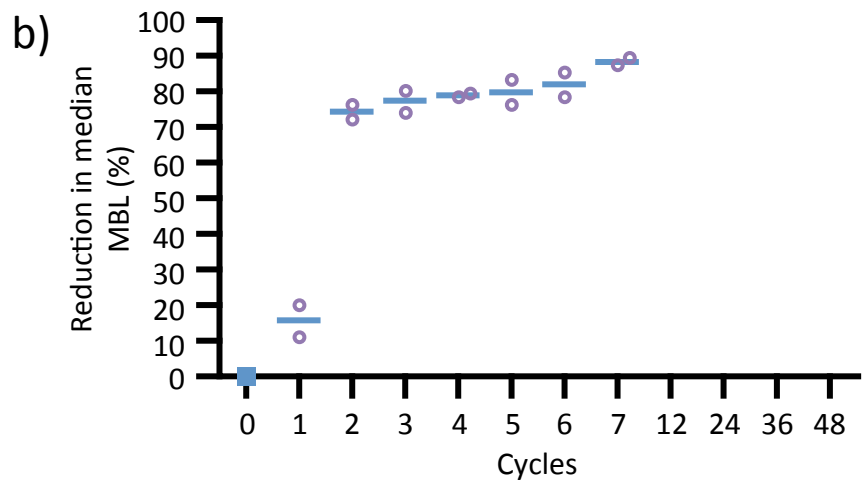


E₂V/DNG yhdistelmävalmistella on myös menorragia indikaatio

Bitzer ym., submitted 2014



LNG-IUS
(3 RCTs and 2 non-RCTs)



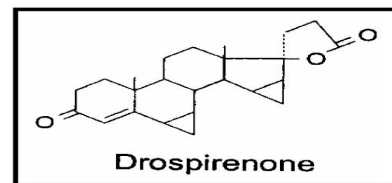
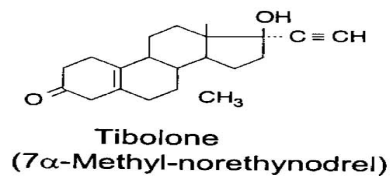
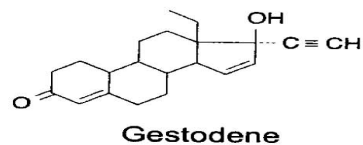
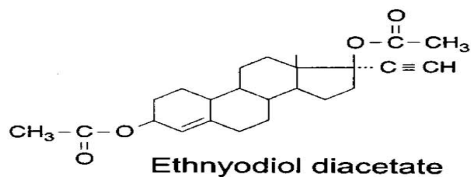
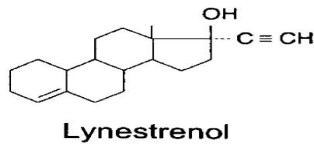
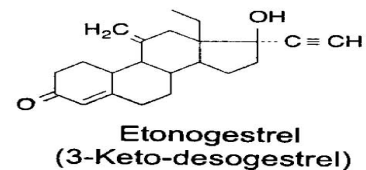
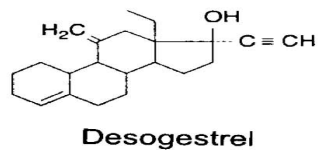
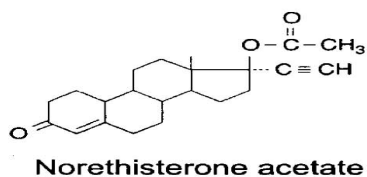
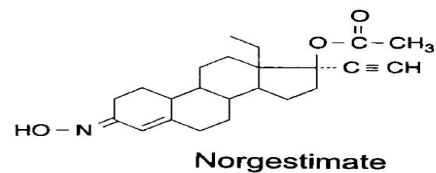
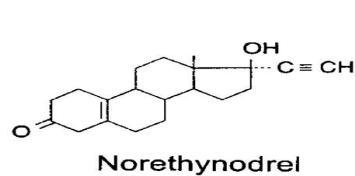
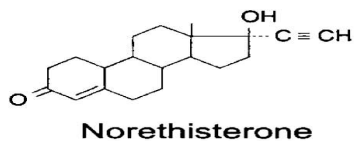
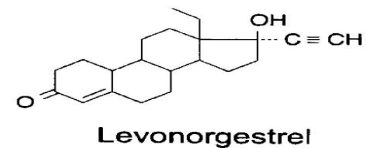
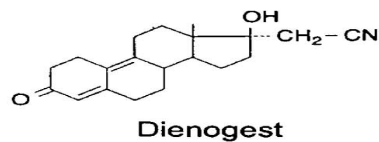
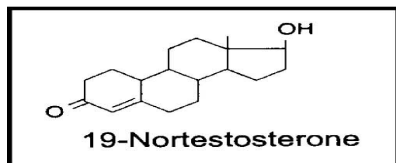
E₂V/DNG
(2 RCTs)

Like for like data (indirect comparison)

Each circle represents data from a single study and the line represent the average trend at a given time point.
Data in women with HMB presumed secondary to endometrial dysfunction.

Onko estrogeenin valinnalla merkitystä?

- E₂ sisältävillä yhdistelmävalmisteilla ei näyttöä lisääntyneestä turvallisuudesta
 - Aineistot pieniä, seuranta-ajat lyhyitä vakavien ja harvinaisten sivuvaikutusten tutkimukseksi
- E₂ sisältävä valmiste kun vuoto on runsas
 - Vuoto vähenee, jopa 30% potilaista amenorreassa
 - Runsas kuukautisvuodon hoito on E2V/DNG valmisteen virallinen indikaatio.



ENTÄPÄ PROGESTIINI?

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 (C - 18)
- Gonaanit (C – 17)
- Pregnaanit (C – 20 tai 21)

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

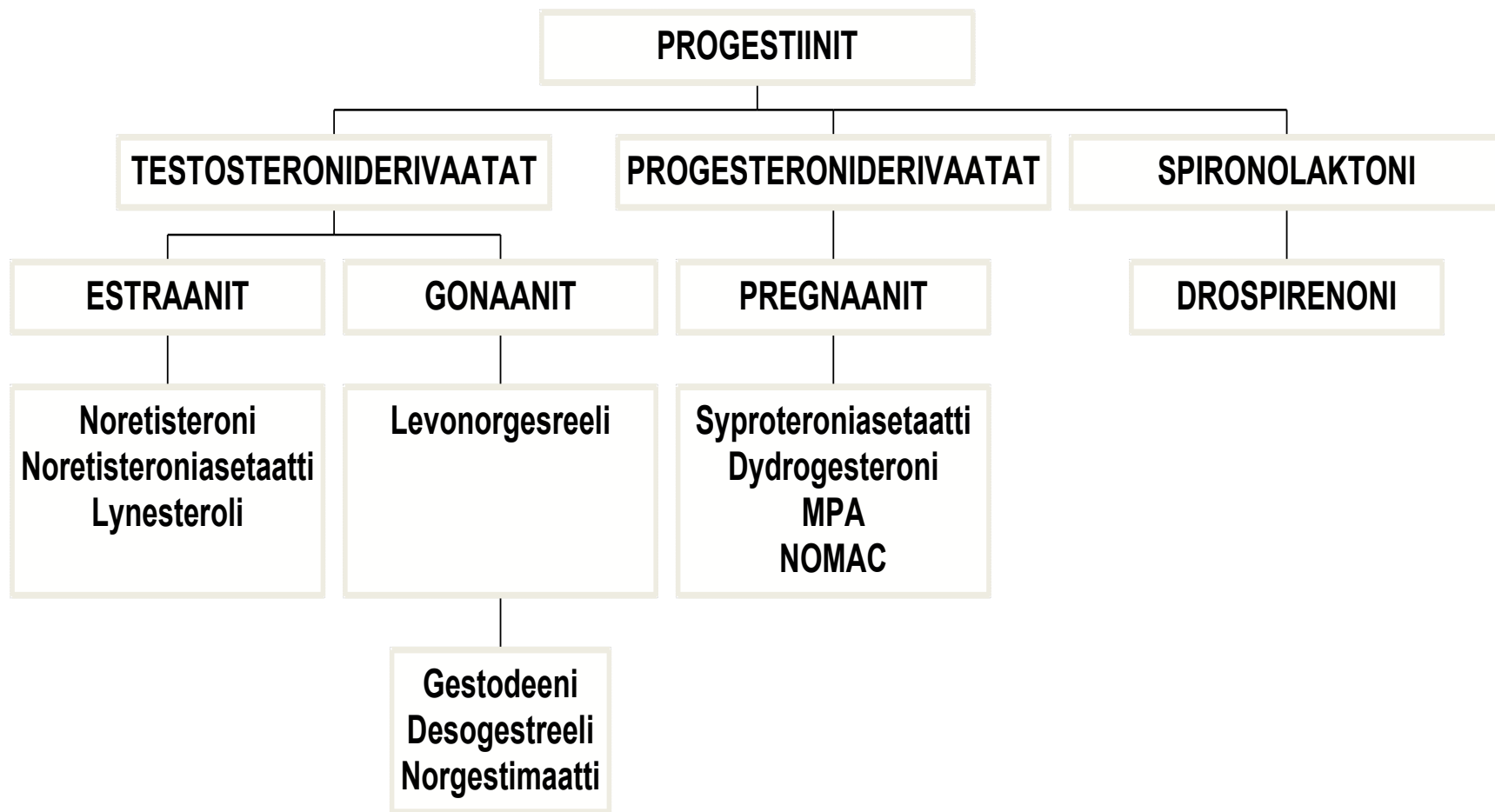
Ehkäisy

- **I-polvi**
 - Noretisteroni
 - Mini-Pill (POP)
 - MPA
 - Inj: Depot-Provera
- **II-polvi**
 - Levonorgestreeli
 - Tabl: Microgynon, Trikvilar, Microluton (POP)
 - IUS: Mirena
 - Kapseli: Jadelle
 - Norgestimaatti / norelgestromiini
 - Cilest
 - Evra
 - Syproteroniasetaatti
 - Tabl: Diane-Nova
- **III-polvi**
 - Desogestreeli (etonogestreeli)
 - Tabl: Marvelon, Mercilon, Garcial, Ceracette (POP)
 - Rengas: Nuvaring
 - Kapseli: Nexplanon
 - Gestodeeni
 - Tabl: Femoden, Tri-Femoden, Meliane
- **'Uudet progestiinit'**
 - Drospirenoni
 - Tabl: Yasmin, Yasminelle, Yaz
 - Nomengestroliasetaatti (NOMAC)
 - Zoely
 - Dienogesti
 - Qlaira

Hormonihoito

- **I-polvi**
 - Noretisteroni (asetaatit)
 - Prog: Primolut
 - HRT: Novofem, Trisekvens, Actiwell, Kliogest, Estalis, Evorel
 - Lynestrenoli
 - Prog: Orgametril
 - MPA
 - Prog: Provera
 - HRT: Divina, Indivina
 - Dydrogesteroni
 - Prog: Terolut
 - HRT: Femoston
- **II ja III –polvi**
 - Ei valmisteita Suomen markkinoilla
- **'Uudet progestiinit'**
 - Drospirenoni
 - HRT: Angeliq

Progestiinien kemiallinen jaottelu



Progestogeenien sitoutuminen (%) steroidireseptoreihin

Progestogeeni	PR	ER	AR	GR	MR
Progesteroni	50	0	0	10	100

Testosteronijohdokset (19-norprogestiinit)

Norethisterone	75	0	15	0	0
Levonorgestrel	150	0	45	1	75
3-ketodesogestreeli	150	0	20	14	0

Progesteronijohdokset (17-hydroksiprogestiinit)

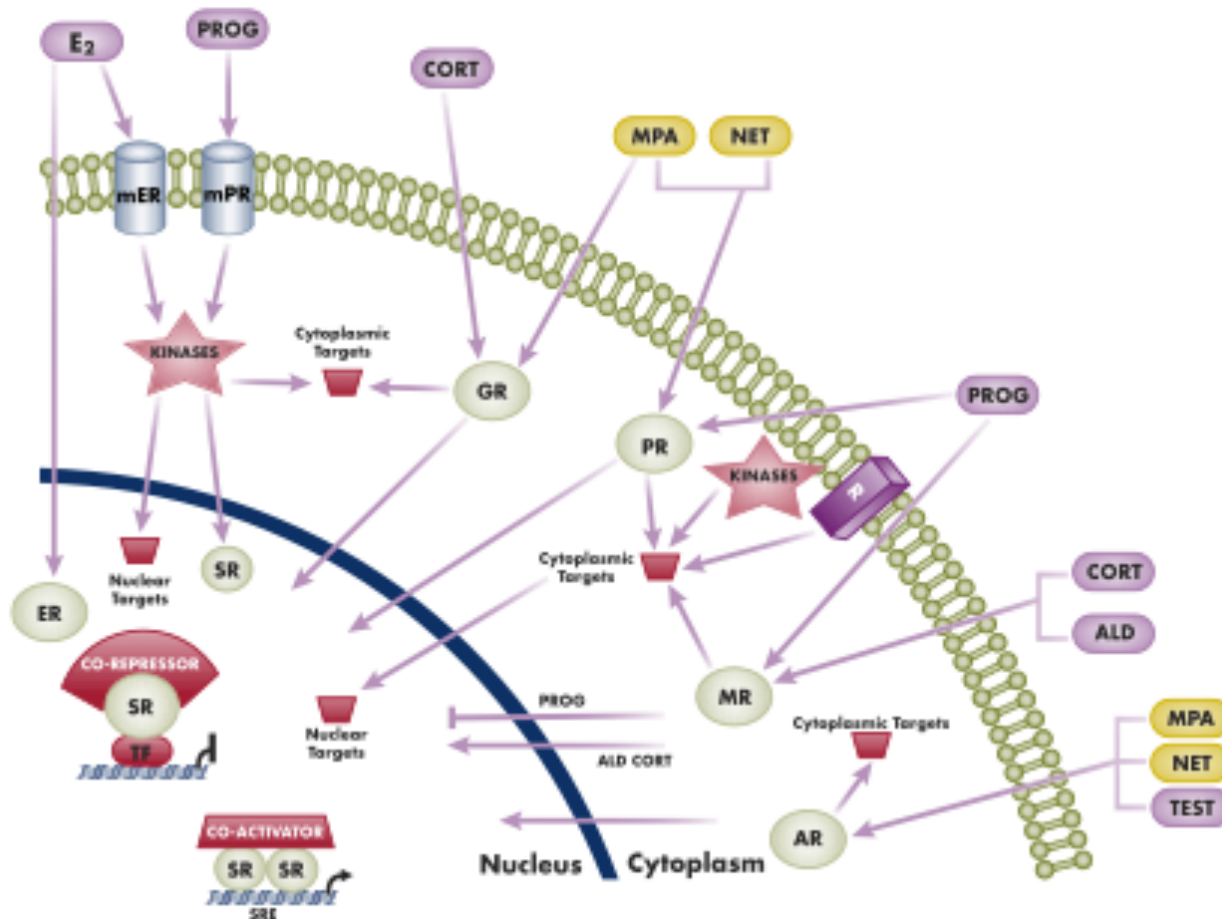
Medroxyprogesterone acetate	115	0	5	29	160
Cyproterone acetate	90	0	6	6	8
Dydrogesterone	75	-	0	-	

'Uudet' progestiinit

Dienogest	5	0	10	1	0
Drospirenone	35	0	65	6	230
NOMAC	125	0	6	6	0

PR = progesteroniresptori; ER = estrogeenireseptori; AR = androgeenireseptori; GR = glukokortikoidireseptori; AR=mineralokortikoidireseptori. *Schindler A. Maturitas 2008;61:171–180*

Eri progestiinit, erilaiset vaikutukset



MPA – medroksiprogesteroni asetaatti

NET - noretisteroni

PROG – progesteroni

GR – glukokortikoidi-

PR – progesteroni-

AR - androgeenireseptori

Progestiinin erilaiset hormonaaliset aktiivisuudet¹

Progestiini	PRO	EST	AND	AA	GLU	AM
Progesteroni	+	-	-	(+)	-	+
Testosteronijohdokset (19-nor progestiinit)						
Norethisterone	+	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	-	+	-	(+)	-
Progesteronijohdokset (17-hydroksiprogestiinit)						
Medroxyprogesterone acetate	+	-	(+)	-	+	-
Cyproterone acetate	+	-	-	++	++	-
Dydrogesterone	+	-	-	-		
‘Uudet’ progestiinit						
Dienogest	+	-	-	+	-	-
Drospirenone	+	-	-	+		++
NOMAC	+	-	-	(+)	-	-

PRO = progestogeeninen; EST = estrogeeninen; AND = androgeeninen; AA = antiandrogeeninen;
GLU = glukokortikoidinen; AM=antimineralokortikoidinen

Progestiinien eri ominaisuuksia

Schneider HP., Ann N Y Acad Sci. 2003, Sitruk-Ware & Nath, Rev Endrocr Metab Disord 2011

- Androgeenisuus
 - Levonorgestreeli, noretisteroni
 - III-polven progestiinit = *'less androgenic'*
- Anti-androgeenisuus
 - Syproterone asetaatti > dienogesti > drospirinoni
- Antimineralokortikoidisuus
 - Drospirenoni >> gestodeeni
- Estrogeenisuus
 - Noretisteroni

Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects

Lawrie et al., 2011

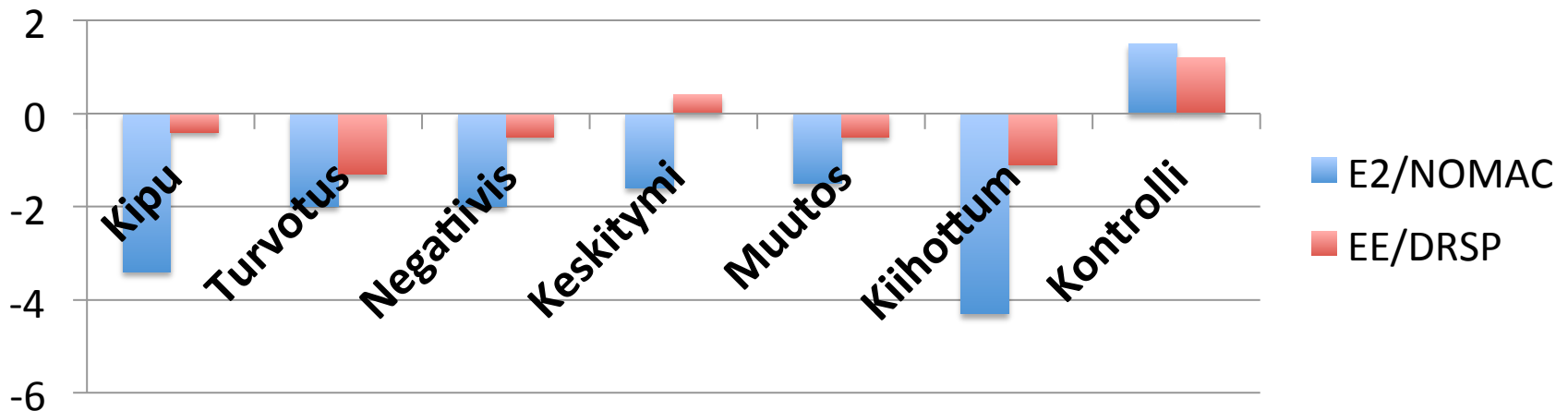


- **Main results**
 - 30 trials with almost 14.000 participants, 16 comparison of EE2 + different progestogen
 - Only 4 double-blind comparisons
 - At least 23 trials sponsored by pharmaceutical industry
- **Conclusions**
 - **Pregnancy rates comparable in all studies**
 - Less discontinuation with 2nd vs. 1st generation pills (RR 0.76, CI 0.67-0.86)
 - **3rd generation vs. 2nd generation pills**
 - Less discontinuation (RR 0.77, CI 0.6-0.98)
 - Less intermenstrual bleeding (RR 0.71, CL 0.55-0.91)
 - **Drospirenone vs. desogestrel containing pills**
 - More breast tenderness (RR 1.39, CI 1.04-1.86)
 - More nausea (RR 1.46, CI 0.96-2.21)

Kokonaisuus ratkaisee - E₂/NOMAC vs EE/DRSP yhdistelmätablettien subjektiivisia vaikutuksia

Creinin MD ym., Obstet Gynecol 2014

- Kahden randomisoidun tutkimuksen yhdistetty analyysi
 - 3233 vs 1084 potilasta
 - Mestruaal distress kyselylomake
- Muutokset am parametreissa 1v-lähtötilanne
 - Valmisteiden välillä signifikantit erot kivun ja kiihottumisen osa-alueilla

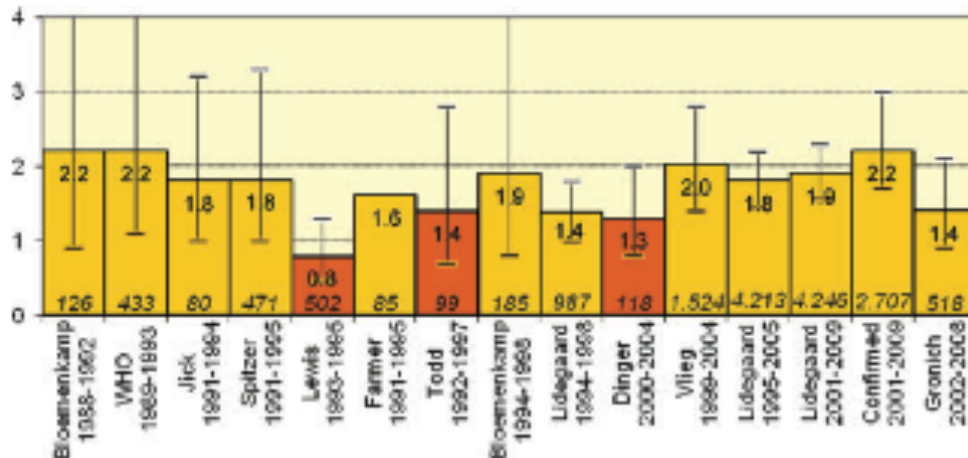


Yhdistelmäehkäisyvalmisteet ja tromboosi – EMAn kannanotto X 2013

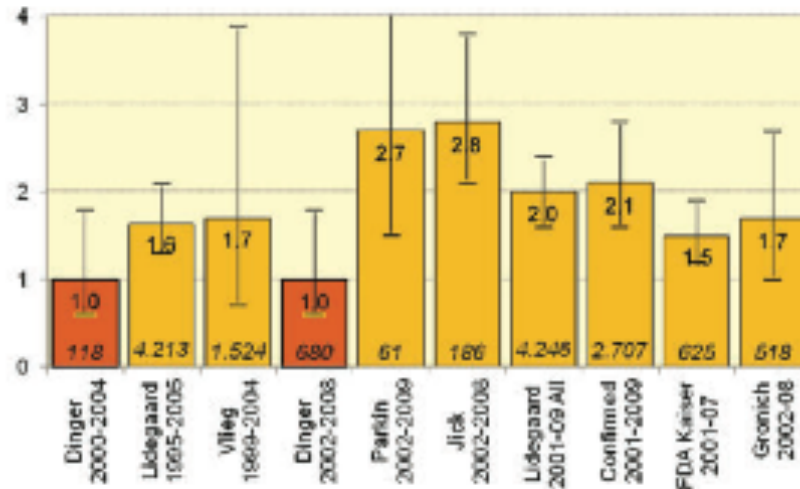
- Euroopan lääkevirasto EMA selvitti eri yhdistelmävalmisteiden laskimotukosriskiä Ranskan lääkeviranomaisen pyynnöstä v 2013
 - Liittyykö III ja IV polven yhdistelmävalmisteisiin korkeampi laskimotukosriski kuin vanhempiin valmisteisiin?
 - Onko laskimotukosriski riittävästi huomioitu eri valmisteiden tuoteinformaatiossa?

Yhdistelmäehkäisyn progestiini vs laskimotukosriski – riskilukuja eri tutkimuksista

Lidegaard Ø et al., Acta Obstet Gynecol Scand 2012



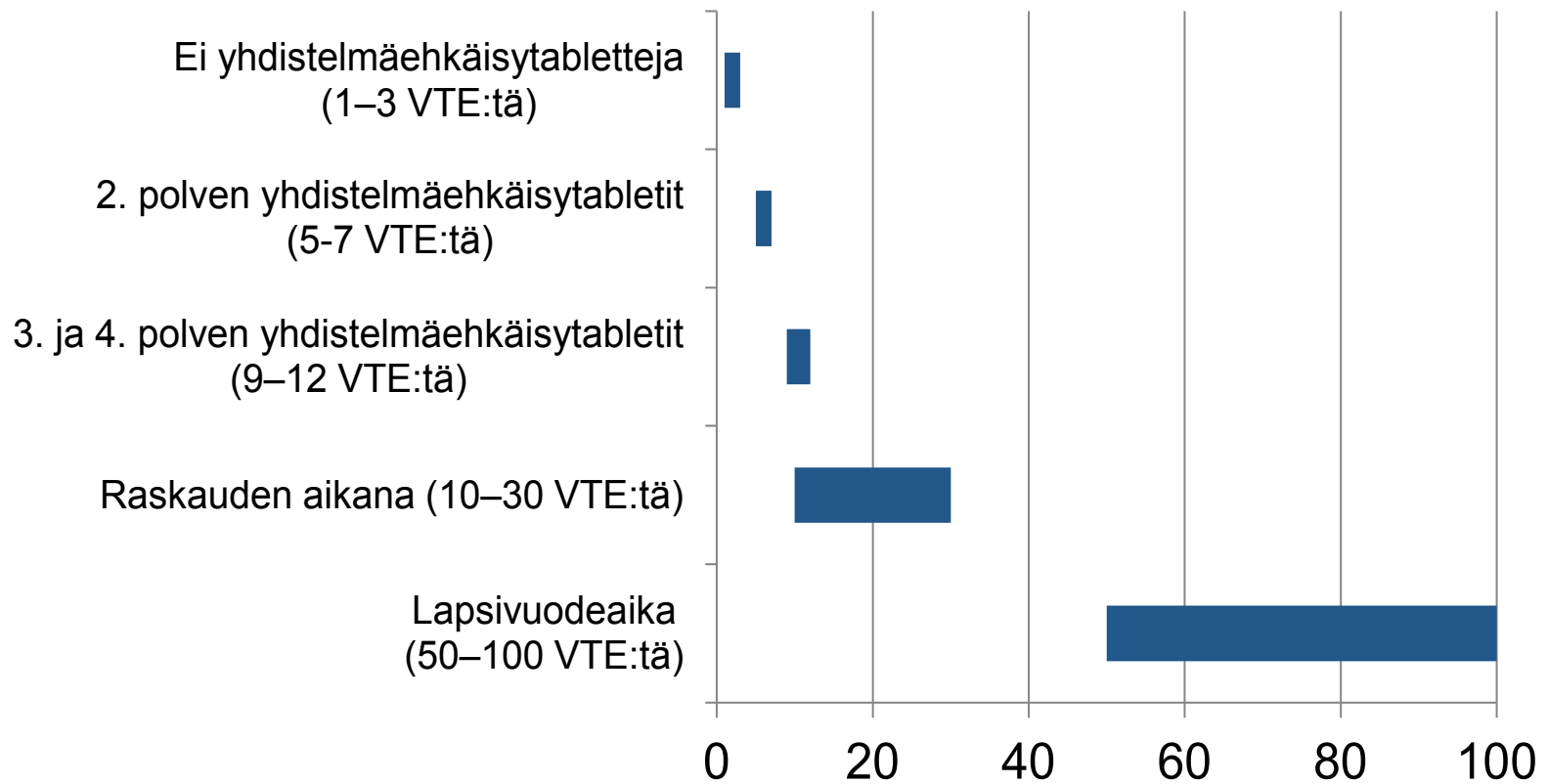
Yläkuva – III polven progestiinit vs LNG



Alakuva – drospirenoni vs LNG

Prospektiiviset (punaiset tolpat) vs rekisteritutkimukset (keltaiset tolpat)

Laskimotuksen esiintyvyys eri tilanteissa (www.fimea.fi)

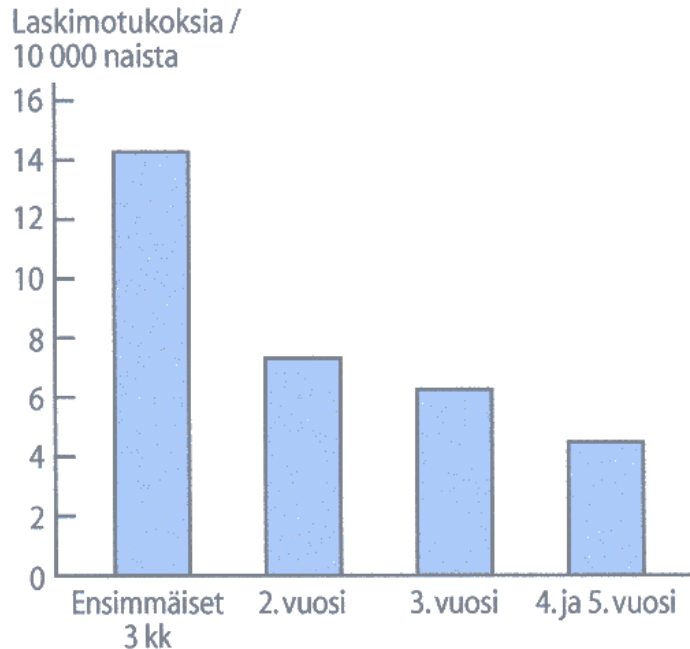


Laskimotukosten määrä 10 000 naisvuotta kohden

EMAn johtopäätökset

- Yhdistelmävalmisteiden hyödyt riskejä suuremmat
- Valmisteisiin liittyy kohonnut veritulppariski
 - Riski jonkin verran suurempi III ja IV –polven pillereillä verrattuna vanhempiin valmisteisiin
 - Valmisten käyttöä ei tule lopettaa omatoimisesti jos ei oireita
- Riskeistä tulee tiedottaa paremmin sekä määrääjiä että käyttäjiä
- Valmisteyhteenvedot päivitetään
- Potilaskohtaisen riskin arviointia korostetaan; tarkistuslistat

Veritulpan esiintymiseen vaikuttavat myös



- **Aika yhdistelmäehkäisyyn aloituksesta**
 - Riski suurin käytön alussa TAI tauon jälkeen!
- **Ikä**
 - 40v riski x 10
- **Ylipaino**
 - BMI ≥ 30 kg/m², riski $\uparrow$ x 3
- **Tupakointi**
- **Mahd trombofilia**
 - esim APC –resistenssi

Ovatko progestiinit erilaisia?

- **Progestiinit poikkeavat toisistaan**
 - Erityisesti kemiallisen alkuperänsä perusteella
- Merkittävät kliiniset erot marginaalisia
 - Niitä saatetaan nähdä suurissa rekisteritutkimuksissa, joissa tutkitaan harvinaisten päätetapahtumien, kuten laskimotukosten ilmaantuvuutta
- Harvoissa satunnaistetuissa tutkimuksissa eroja ei ole todettu
 - Satunnaistetut tutkimukset erittäin haasteellisia tehdä

Yhteenveto - estrogeenin ja progestiinin valinnalla on merkitystä

- **Estrogeeni**
 - EE – kun hyvä syklikontrolli tärkeä
 - E₂ – kun vuodot runsaat
- **Progestiinit**
 - Yhdistelmäehkäisyn hienosäätö
 - Androgeeniset vs antiandrogeeniset ominaisuudet
 - Antimineralokortikoidinen (ts diureettinen) vaikutus
 - Sopivuus
 - III polven valmisteet edelleen hyviä....
 - Turvallisuus
 - Laskimotukoksen riski mahd korkeampi III-polven ja DRSP-sisältävillä valmisteilla
- **Vain otettu lääke auttaa – potilaalle hyvin sopivan valmisteen löytäminen tärkeää !!**