

Ehkäisyhormonien metaboliset vaikutukset

Terhi Pilttonen LT, erikoistuva lääkäri

Synnytys- ja naistentautien klinikka

Kliininen tutkimuskeskus

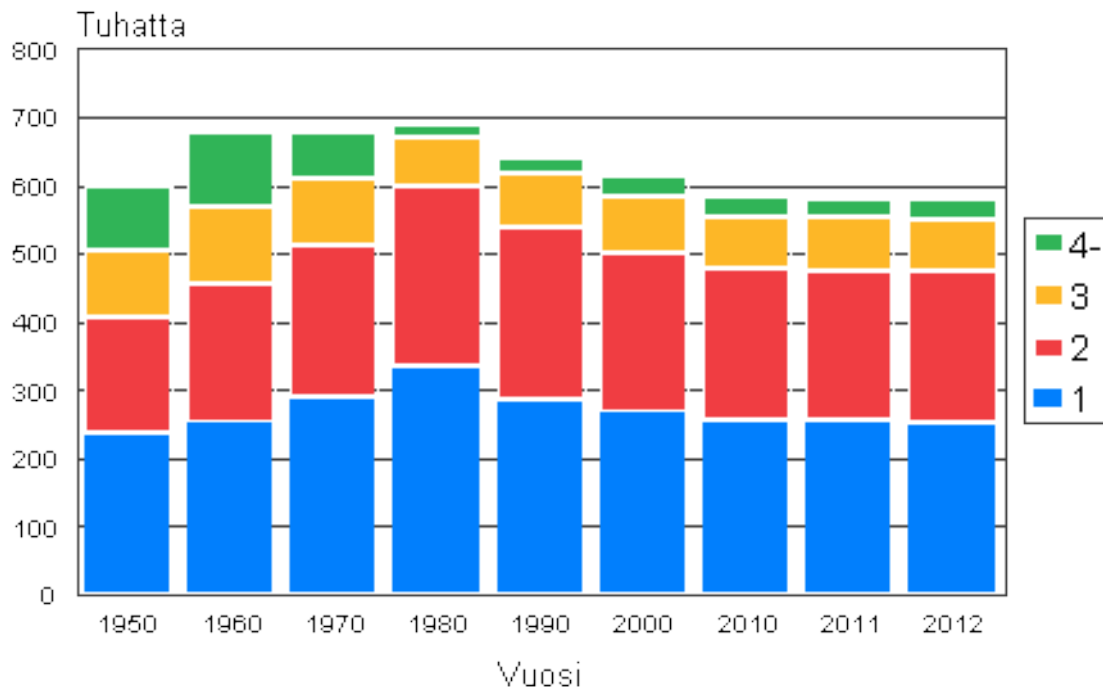
Oulun Yliopistollinen Sairaala

Sidonnaisuudet

- Erikoistuva lääkäri, OYS
- Akatemian kliininen tutkija
- Ei sidonnaisuuksia

Ehkäisyn käyttö

- Mikäli nainen haluaa vain 1-2 lasta koko elämänsä aikana on hänen ehkäistävä lähes 30 vuoden ajan
- 25% suomalaisista fertiili-iässä olevista naisista käyttää hormonaalista ehkäisyä



E-pilleri vaikutti selvästi Suomen väestökehitykseen – Kotimaa – Turun Sanomat



E-pilleri vaikutti selvästi Suomen väestökehitykseen

KOTIMAA | Turun Sanomat 7.6.2010 02:35 | 0 Suosittele 0

Naisten hormonaalinen raskaudenehkäisy tuli markkinoille tasan 50 v sitten Yhdysvalloissa. Keksintö oli aikanaan mullistamassa myös suomalaista yhteiskuntaa.

Suomen historian suurimmat ikäluokat eli 1947 ja 1948 syntyneet oliv 1970-luvun alussa parhaassa lastentekoiässä. Vuonna 1973 syntyi s vähemmän suomalaisia kuin kertaakaan sitten 1860-luvun nälkävuos Tohtori ehkäisy mahdollisti lastensuunnitelman tarkemman suunnittelun.

TIEDE ([HTTP://SUOMENKUVALEHTI.FI/KATEGORIA/TIEDE/](http://suomenkuvalehti.fi/kategoria/tiede/))

E-pillerin 50-vuotinen menestys: moni varhainen huoli on osoittautunut turhaksi

Marko Hamilo

(<http://suomenkuvalehti.fi/jutut/author/marko-hamilo/>)

29.4.2012 12:00 | Päivitetty 1.12.2013 07:54

4 min (1) Luettu (262)

Luonnollista ehkäisyä ei ole – Elina Tanskasen kolumnit – Te



TEEMAT » ELÄMÄ & TERVEYS » TERVEYS

KOLUMNI

Luonnollista ehkä

Ehkäisypillereiden vaarallisuus tutkitaan

Keskiviikko 12.6.2013 klo 14.00 (päivitetty klo 15.43)

Suomessakin tutut ehkäisypillerit on yhdistetty kuolemiin Kanadassa.



yleensä lapsi."

a aborttimuseon
(Rakkautta ilma

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden terveyshyödyt

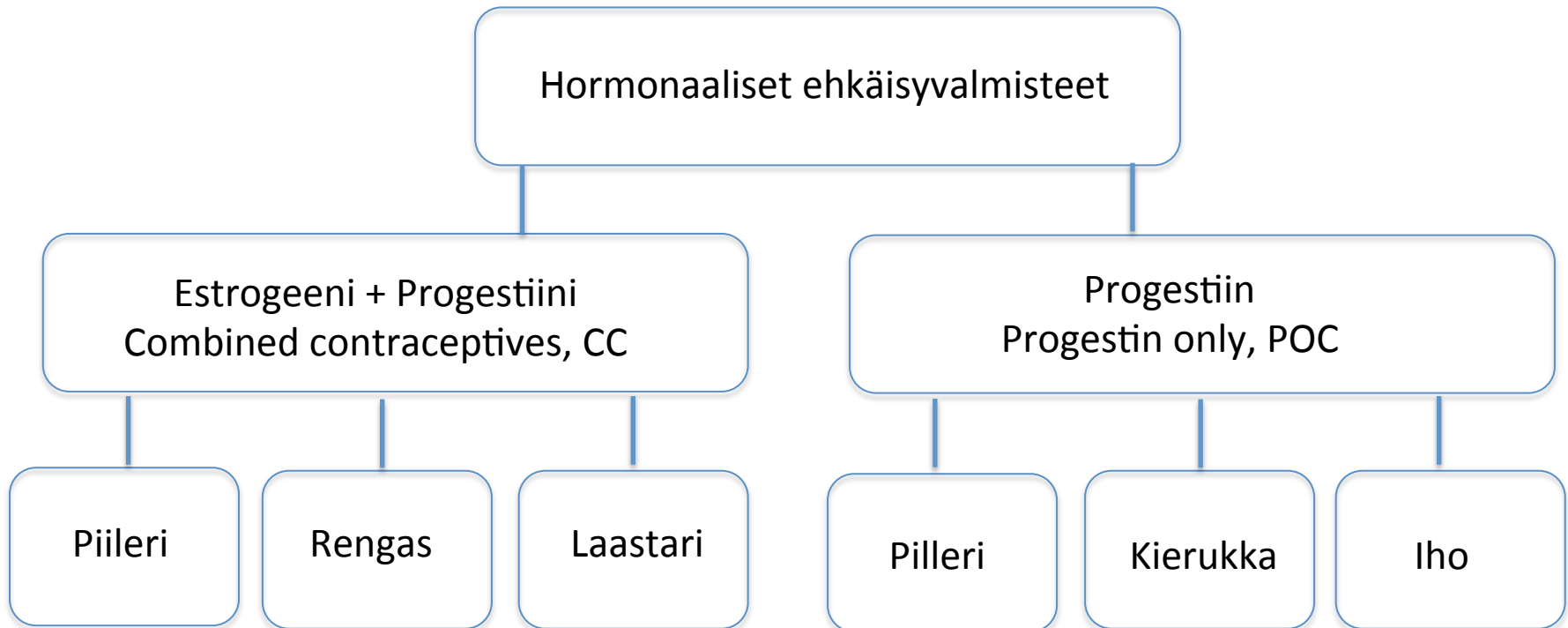
- Terveysyötyjä
 - Luotettava raskaudenehkäisy
 - Vähentynyt vuoto/vuodottomuus
 - Kuukautisten ajoittaminen
 - Kuukautiskipujen väheneminen
 - Iho (acne ja liikakarvankasvu)
 - Munasarja- ja endometrium-syöpäriski laskee



Onko syytä olla huolissaan hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten metabolisesta terveydestä?

- Sokerinsietokyvyn heikkeneminen
- Lipidiprofiilin muutokset
- Krooninen inflammaatio
- Verisuonivaikutukset
 - DM lisääntyminen?
 - CVDn tai muiden päätetapahtumien lisääntyminen?

Hormonaalinen ehkäisy



Suomessa käytössä olevat hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Progesteronijohdannaiset	cyproteroniasetaatti	Cypretyl, Diane Nova, Feminil, Vreya
Testosteronijohdannaiset		
	noretisteroni	Minipill
	norgestimaatti	Cilest
	levonorgestreeli	Mirena, Microgynon, Trikvilar, Jadelle, Norlevo
	desogestreeli	Marvelon, Mercilon, Gracial, Cerazette
	gestodeeni	Femoden, Harmonet, Meliane, Minulet, Mirelle
	etonogestreeli	Nuvaring, Implanon
	norelgestromiini	Evra
Spironolaktonijohdannaiset	drosperinoni	Yasmin, Yasminelle, Yaz, Tasminetta, Stefaminelle
E2V sisältävät	+ cyproteroniasetaatti	Femilar
+ ”hybridiprogestiini”	+ dienogesti	Qlaira
E2 sisältävät		
	+ Nomegestroliasetaatti	Zoely

Estrogeenien ominaisuudet

	Estradioli (E2)	Etinyliestradioli (EE)
Kohde	ERa/ERb	ERa/ERb
Maksimipitoisuus	6-10h	1-2h
Metabolia	95% metaboloituu ennen kuin pääsee verenkiertoon	17 α -etinyyli estää inaktivoitumisen maksassa
Aktiivisen metab. osuus	<5%	45% (aktiivisuus 200-20 000x vs E2)*
Sitoutuminen	38-60% SHBG	Ei sitoudu
Erittyminen	virtsa 54%, uloste 6%	virtsa 38%, uloste 68%

**Mashchac et al., 1998*

Progesteronin/progestiinien ominaisuuksia

- Progesteronin ja progestiinien vaikutukset potentioituvat/muuntuvat estrogeenin läsnäollessa

		E ⁺	E ⁻	T ⁺	T ⁻	G ⁺	M ⁻
	Progesteroni	-	+	-	(+)	(+)	+
	Medroksiprogesteroniasetaatti	-	+	(+)	-	+	-
	Dydrogesteroni	-	+	-	-	?	(+)
	Syproteroniasetaatti	-	+	-	++	+	-
I	Noretisteroni(asetaatti)	(+)	+	+	-	-	-
II	Levonorgestreeli	-	+	+	-	-	-
III	Norgestimaatti (ehkäisyalaastari)	-	+	+	-	?	?
III	Desogestreeli	-	+	+	-	-	-
III	Gestodeeni	-	+	+	-	(+)	+
III	Etonogestreeli/desogestreeli (ehkäisyrengas)	-	+	+	-	-	-
IV	Dienogesti	-	+	-	+	-	-
IV	Drospirenoni	-	+	-	+	-	+

Estrogeeni	Progesteroni/Progestiini
PR upregulaatio • moduloi progesteronin vaikutuksia	ER downregulaatio • Moduloi estrogeenin vaikutuksia
Vähentää insuliiniherkkyyttä	Vaikuttaa insuliinin toimintaan • Muuntaa insuliinin T 1/2 • Insuliinin glukoosiresponssi
Vaikuttaa lipoproteiinisynteesiin	Ei suurempaa vaikutusta lipoproteiinisynteesiin
Maksavaikutukset • SHBG, CRP	Anti-inflammatorisia vaikutuksia
Vaikuttaa RAA-järjestelmään • H2O retentio • RR-vaikutukset	Mineralokortikoidireseptoriantagonisti • estää Na ja H2O kertymisen • RR-vaikutukset
• Tromboembolisia vaikutuksia annosvasteen mukaan	Ei tromboembolisia vaikutuksia

Ehkäisyvalmisteiden metaboliset kohteet

1. Paino (rasvakudos)
2. Sokeriaineenvaihdunta
3. Lipoproteinit
3. Inflammaatio
4. Valtimot/Verenpaine

DM?

CVD/Infarktit?

Painonkehitys

Painonnousu ja hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

- Vaikka steroidihormonien on osoitettu vaikuttavan ruokahaluun ja painonkehitykseen
 - Yleisesti todettu, että hormonaaliseen ehkäisyyn ei liity merkittävää painonmuutosta
- COC
 - Gallo et al 2011, Cochraine Review
 - 3 plasebo-kontrolloitua tutkimusta
 - Ei näyttäisi oleva isoa vaikutusta painoon
 - Ei riittävästi tietoa
- POC
 - Lopez et al. 2011, Cochraine Review
 - 11/15 tutkimuksesta
 - Ei vaikutusta painoon
 - Eroja eri valmisteiden välillä

Sokerimetabolia

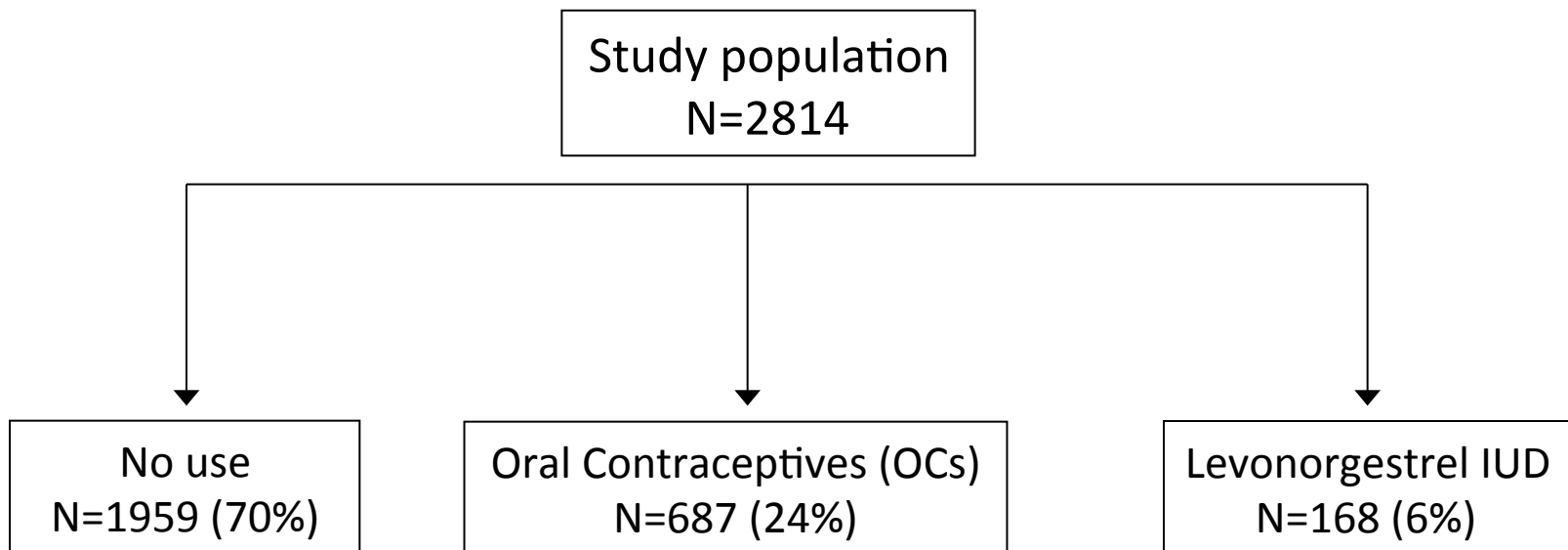
Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet ja sokerimetabolia

- Lopez et al 2009, Cochrane Review, ei-diabeetikot
 - Prospektiivisia randomoituja tutkimuksia
 - 43 tutkimusta, joissa sokeriaineenvaihdunta mukana
 - Huonolaatuisia tutkimuksia
 - Metodologia
 - Mikään tutkimuksista ei huomionnut mm. BMI:n vaikutusta

Yhteenveto:

- Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät mainittavasti vaikuta sokeriaineenvaihduntaan ei-diabeetikoilla
- Ei merkittäviä eroja eri valmisteiden välillä
- Hankala tehdä luotettavaa yhteenvetoa näiden tutkimusten perusteella

Morin-Papunen et al. HR 2009, NFBC66



- Tulokset vakioitu BMI:n, tulojen, paikkakunnan ja alkoholin käytön suhteen

Tulokset

	OCP	LNG-IUD	
WHR	-	-	
HOMA-s	↓	-	Ei OGTT
HDL	↑	↓	
Trigly	↑	-	
LDL	↓	-	
CRP	↑	-	
Leuk	↑	↑	
RR	↑	-	

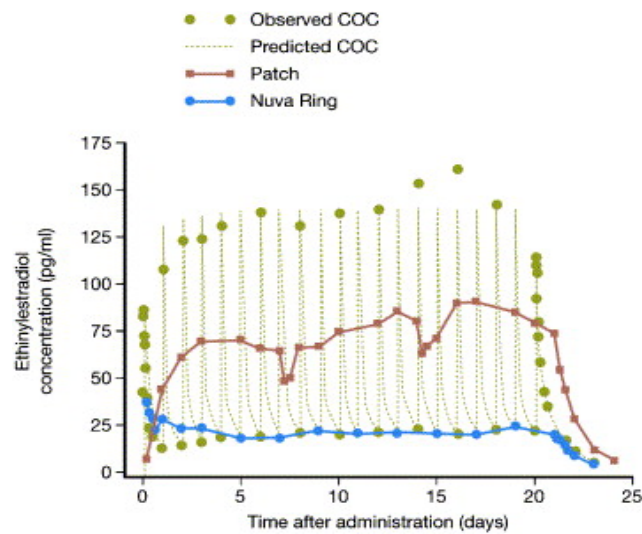
- Ala-analyysi: III- vs. II-polven yhdistelmäehkäisyvalmisteet :
 - korkeammat insuliinit, matalampi sokerinsieto
- Ala-analyysi POC vs. LNG-IUD/no use
 - Ei eroa

Yhdistelmäehkäisyvalmisteet ja sokerimetabolia 2010-

Study	Subj	Drug	Admin	Age	BMI	GT OGTT HOMA	IS Clamp ivGTT
Cheang F&S 2011	Normal 15 14	EE 35 ug Norgestimate 0.18-0.25 mg	Cyclic 6 cycles	21.4 22.6	21.3 37.1	<-> ↓	<-> ↓
Beasley Contraception 2012	Normal 71 38	EE/LNG 20/100 30/ 150 ug	Cyclic 3 cycles	24.5 25.4	22.2 34.3	↓ ↓	
Wiegratz Horm Met Res 2010	Normal 59	EE DNG	13 cycles Ext 84 d			↓ ↓	
Piltonen HR 2012	Normal 13 15 14	EE 20/DSG 150 ug EE 20/norelgest 150 EE 15/etonogest120	Ext 9 wks	23.5 24.3 24.1	22.0 21.6 22.4	↓ ↓ ↓	

EE, annostelureitin vaikutus

	Oral	Transdermal	Vaginal	ANOVA
Valmiste	EE 20 µg desogestrel 150µg (Mercilon®)	EE 20 µg norelgestromin 150µg (Ortho Evra®)	EE 15µg etonorgestrel 120µg (NuvaRing®)	
Potilasmäärä	13	15	14	
Ikä (vuosia)	23.5 ± 3.1	24.3 ± 3.5	24.1 ± 3.7	NS
BMI (kg/m ²)	22.0 ± 2.2	21.6 ± 2.3	22.4 ± 2.2	NS



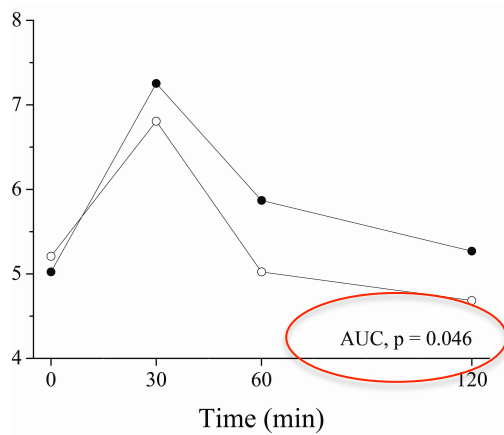
	Oral	Transdermal	Vaginal
AUC ₀₋₂₁ EE (ngxh/ml)	21.7	35.4	10.4

van den Heuvel et al. 2005

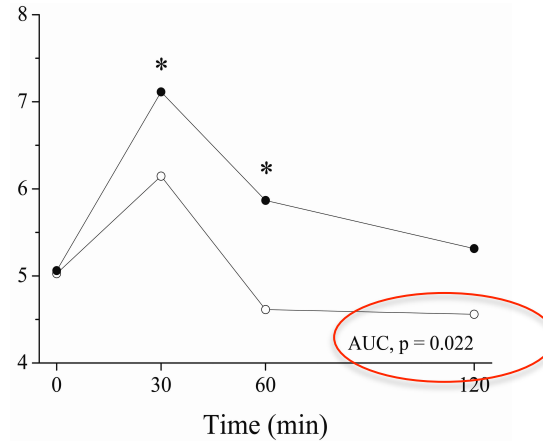
OGTT

Glukoosi

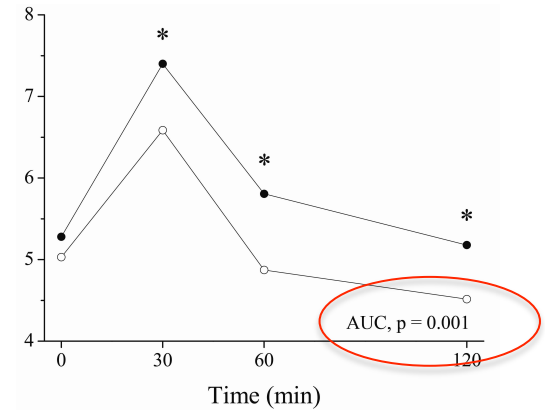
oral



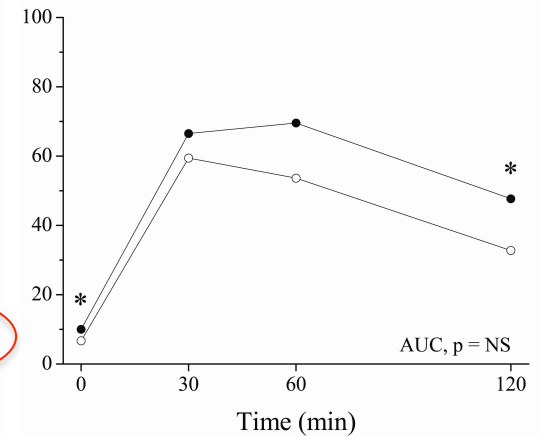
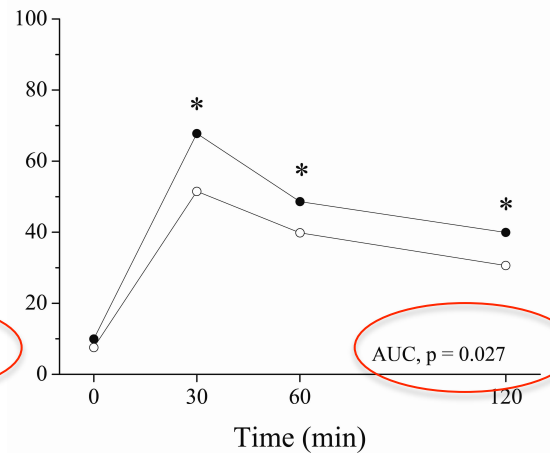
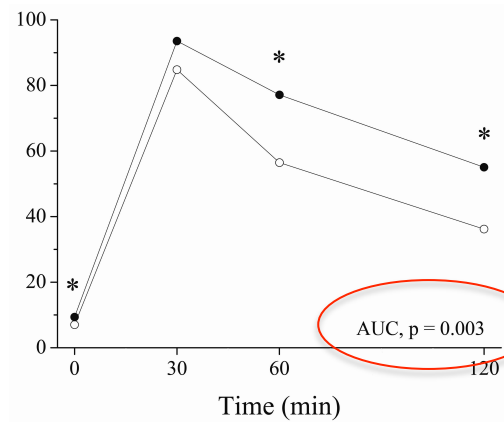
transdermal



vaginal

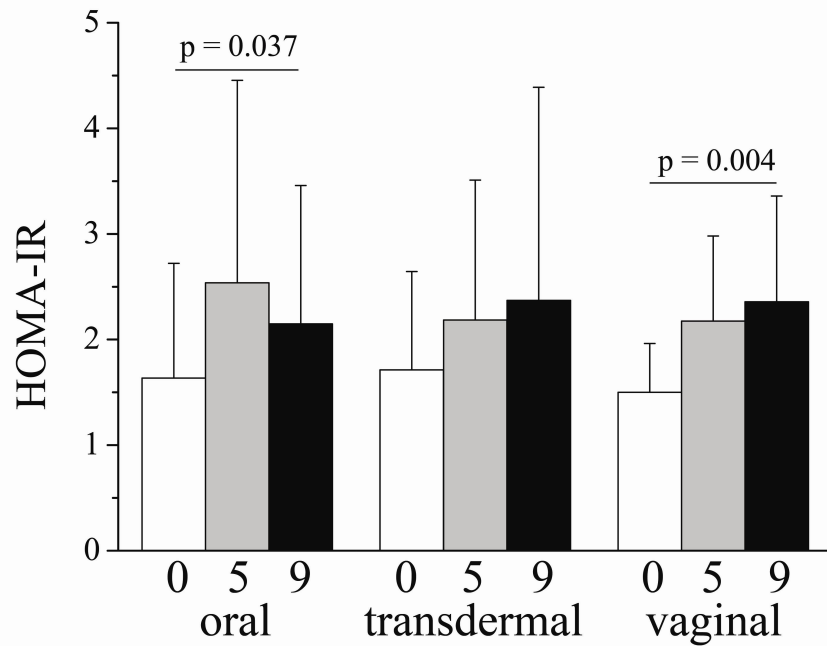


Insuliini

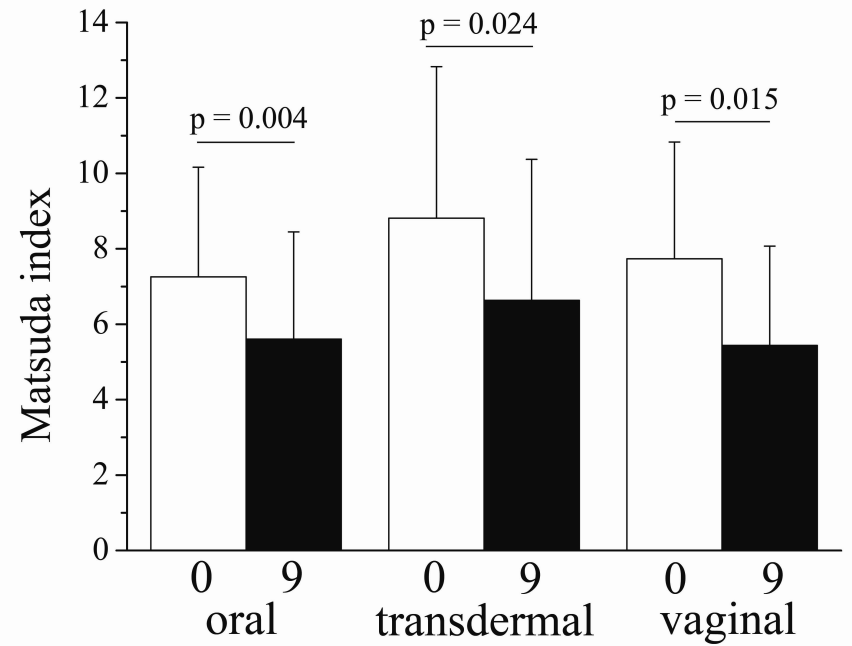


Sokerimetabolia

Insuliiniresistenssi



Insuliinisenitiivisyys



LNG-IUD ja sokerimetabolia

- *Morin-Papunen, kohorttitutkimus HR 2008*
 - LNG-IUD ei eroa HOMA-s arvossa vs ei-käyttäjät
- *Kayikcioglu et al Contraception 2006*
- 48 tervettä premenop. naista (44.34 ± 7.6 v),
 - 33 seurattu ad 1 v
 - Ei tietoa painoindeksistä tai ehkäisymenetelmästä ennen IUD:n laittoa
 - Paastoverensokeri nousi merkitsevästi vuoden kuluttua
 - Sokeriarvo nousi eniten niillä naisilla, joilla oli korkein glukoosiarvo lähtötilanteessa
- $\Rightarrow$ Jos T2DM:n riski $\uparrow$: B-Glukoosi/OGTT ennen laittoa ja seuranta??

Päätetapahtumana diabetes

- Kim et al., Diabetes Care 2002
 - n=1940 women 18-30v. → 10 vuoden seuranta; e-pillerin käyttö
 - matalampi paastoglukoositaso
 - korkeampi paastoinsuliini
 - Ei lisääntynyttä riksiä diabetekselle
- II-tyypin diabeteksen riski ei näyttäisi lisääntyvän
(Rimm, Diabetologia 1992, Chasan-Taber, Diabetes Care 1997, Rosenthal Coontraception 2004)

Rasvametabolia

Yhdistelmäehkäisyvalmisteet ja rasvametabololia

Study	Subj	Drug	Admin	Age	BMI	LDL	Trig	HDL
Cheang F&S 2011	Normal 15 14	EE 35 ug Norgestimate 0.18-0.25 mg	Cyclic 6 cycles	21.4 22.6	21.3 37.1	↑ ↑	↑ <->	↑ ↑
Beasley Contraception 2012	Normal 71 38	EE/LNG 20/100 30/ 150 ug	Cyclic 3 cycles	24.5 25.4	22.2 34.3	↑↓	↑	↓
Piltonen HR 2012	Normal 13 15 14	EE 20/DSG 150 ug EE 20/norelgest 150 EE 15/etonogest120	Ext 9 wks	23.5 24.3 24.1	22.0 21.6 22.4	↑ <-> <->	↑ ↑ ↑	<-> ↑ ↑
Junge 2011	Normal 30 28	E2V 1-3mg DNG 2-3mg EE 30-40ug LNG 50-125ug	Cyclic 7 cycles	18-50	-	↓ ↓		↑ ↓

Tulokset

	OCP	LNG-IUD
WHR	-	-
HOMA-s	↓	-
HDL	↑	↓
Trigly	↑	-
LDL	↓	-
CRP	↑	-
Leuk	↑	↑
RR	↑	-

Ei OGTT

Rasvametabolia

- Yleensä EE-sisältäviin valmisteisiin liittyy HDL ja Trigly nousua
- Joissain tutkimuksissa LDL nousee
- EE annoksen lasku, E2V suosiminen parantaa rasvaprofilia (*Endrikat et al., Contraception 2002, Skouby et al. Contraception 2005, Parke et al., ObGyn and HR, 2008*)
- II-polven progestiineilla edullisempi rasvaprofiili mitä III-polven? (*Morin-Papunen, HR 2008*)
- Dienostestillä ja drospirenonilla (antiandrogeenisia) voi olla edullisempia vaikutuksia lipidiprofiiliin verrattuna II ja III-polven progestiineihin (*Gaspard 2004, Parke et al. 2008, Junge 2011*)
- POC ei merkittävää vaikutusta rasvametaboliaan

Inflammatio

Inflammaatio

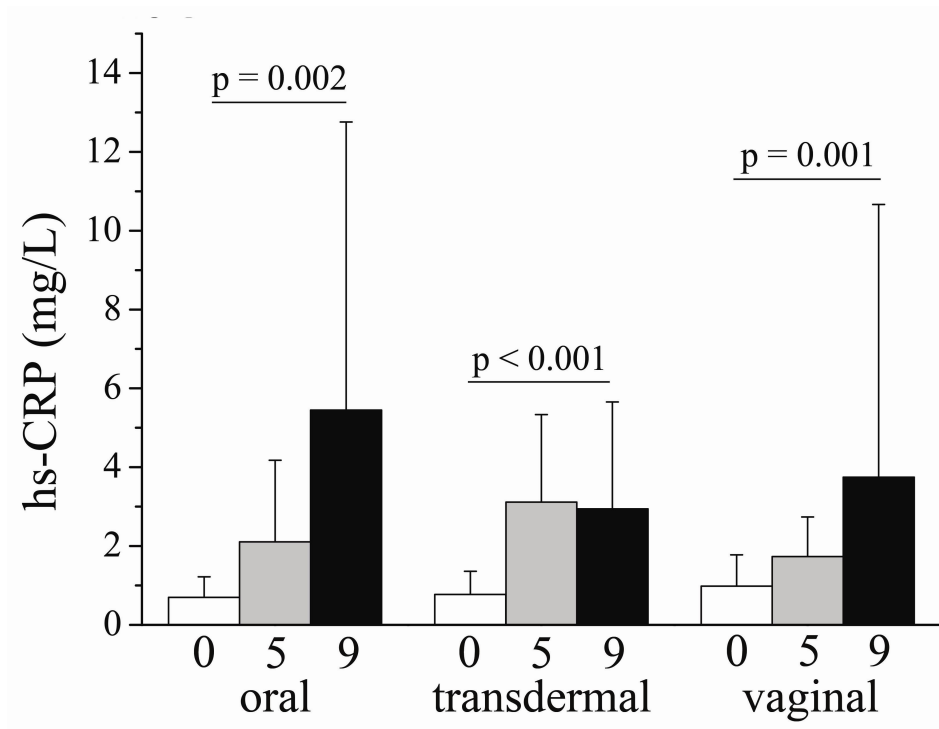
- hs-CRP
 - yhdistelmäpillerit nostavat ad 2-3x
 - Estrogeenivaikutus
 - Ei havaittavaissa POC:llä
 - Vaikutus maksasynteesin kautta?
 - Antoreitti?
- Leukosytoosi

	OCP	LNG-IUD
WHR	-	-
RR	↑	-
HOMA-s	↓	-
HDL	↑	-
Trigly	↑	-
CRP	↑	-
Leuk	↑	↑

Morin-Papunen et al. HR, 2009

Inflammaatio

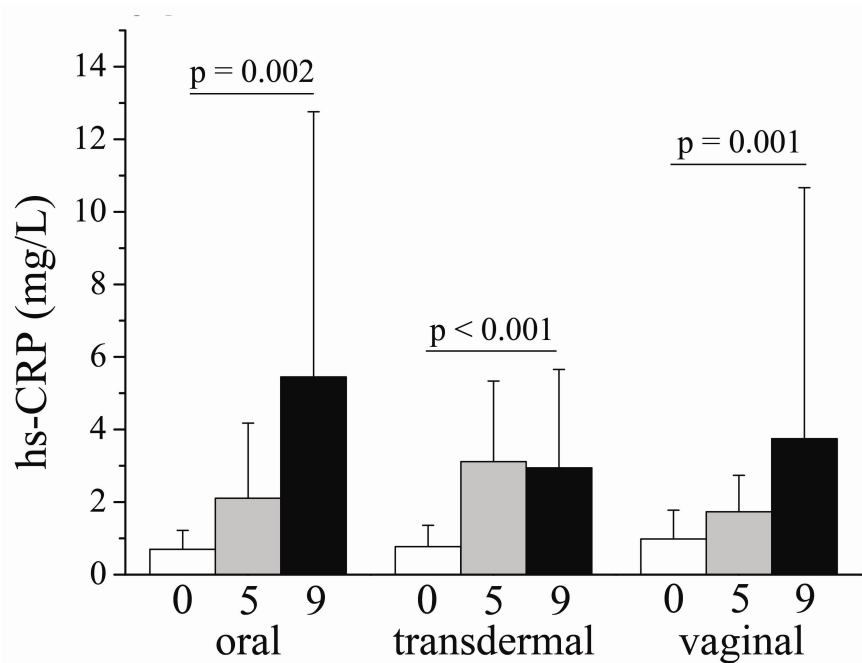
hs-CRP ↑



•Tuotetaan maksassa

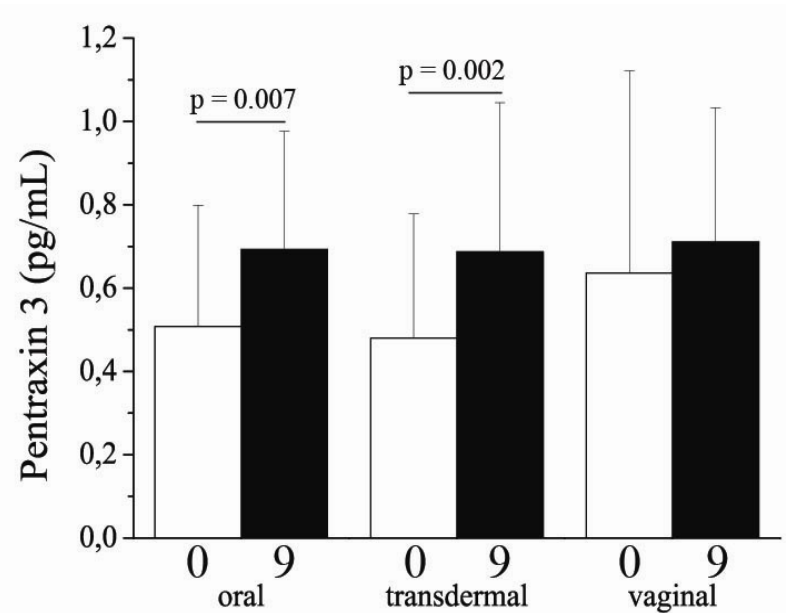
Inflammaatio

hs-CRP ↑



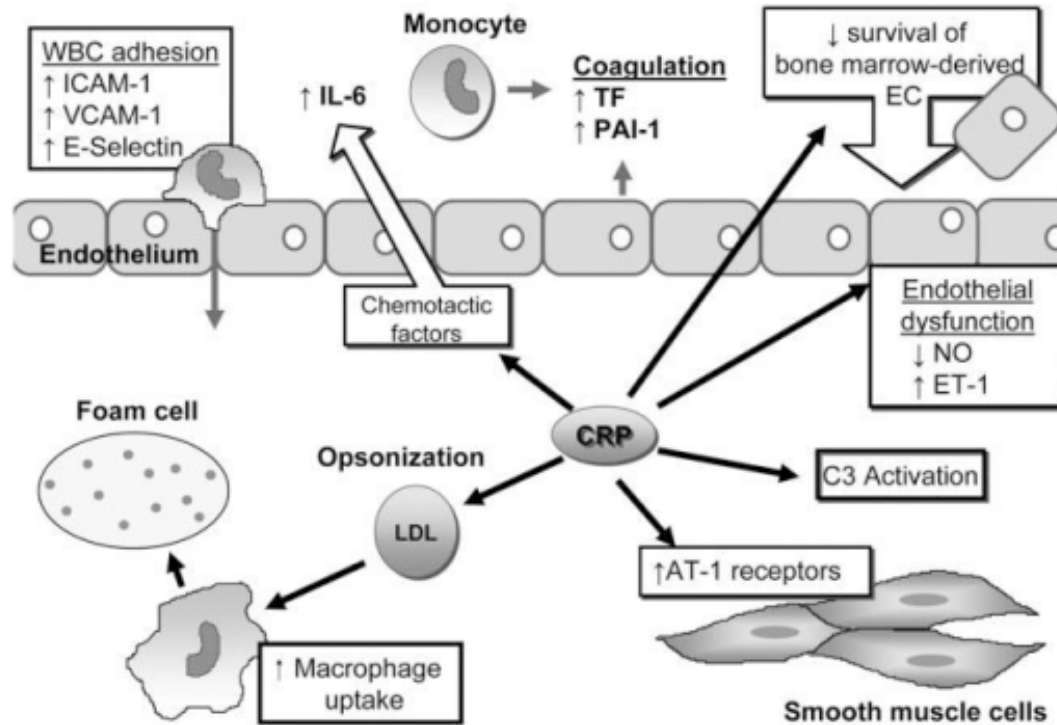
•Tuotetaan maksassa

pentraxin 3 ↑



•Tuotetaan perifeerisissä kudoksissa

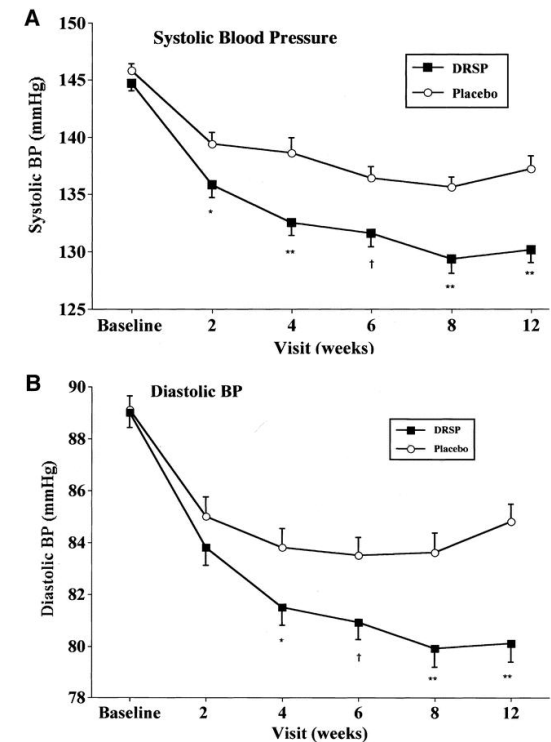
CRP ja ateroskleroosin synty



Vaskulaarivaikutukset

RR

- Keskimäärin syst. RR $\uparrow$ n. 5 mmHg ja diast 2-3 mmHg
 - 5%:lla RR nousee >140/90 mmHg
 - RR palaa viimeistään vuoden sisällä normaaliksi kun lopetetaan
- Diastolisen verenpaineen noustessa 7.5 mmHg aivohalvausvaara nousee 46% ja sydäninfarktivaara 29% (*Wolf, Lancet 1998*)
- Drospirenonilla on antihypertensiivinen vaikutus (*White et al. Circulation 2005*)
- POC valmisteilla ei vaikutusta verenpaineeseen

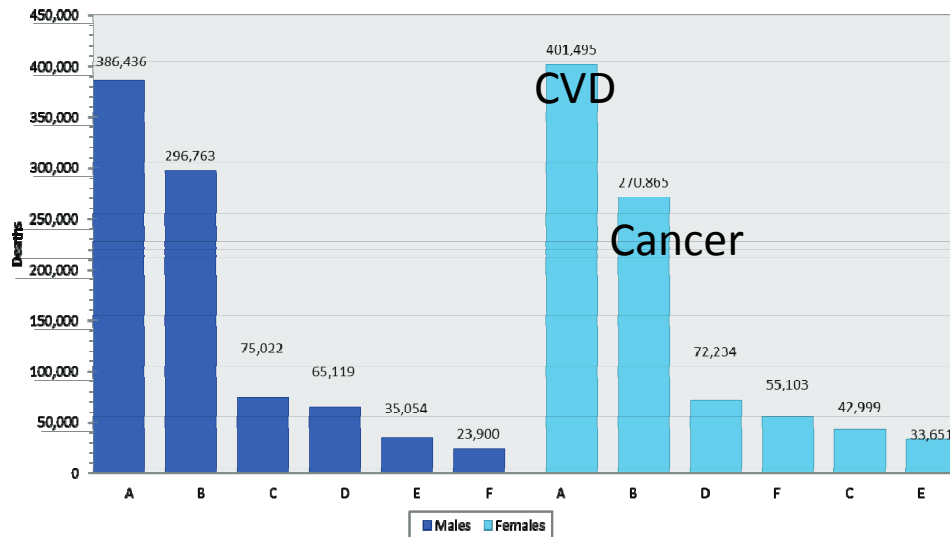


VTE

- Lihavilla naisilla on 3x riksi saada VTE
- EE lisää VTE vaaraa annosvasteen mukaan
- Pelkillä progestiineilla ei suoria vaskulaarivaikutuksia
 - Vaikutus estrogeenimodulaation kautta
- Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjien VTE-riski /10 000 naista
 - 3.01 ei-käyttäjät
 - n. 10 raskaanaolevat
 - 6.29 käyttäjät(Lindegård et al., 2009)
- III ja IV-polven yhdistelmäehkäisyvalmisteilla (drospirenon, etonogestrel, norgestromaatti) voi olla lisääntynyt tromboosivaikutus II-polven valmisteisiin verrattuna

Päätetapahtumana vaskulaaritauti
(infarkti)

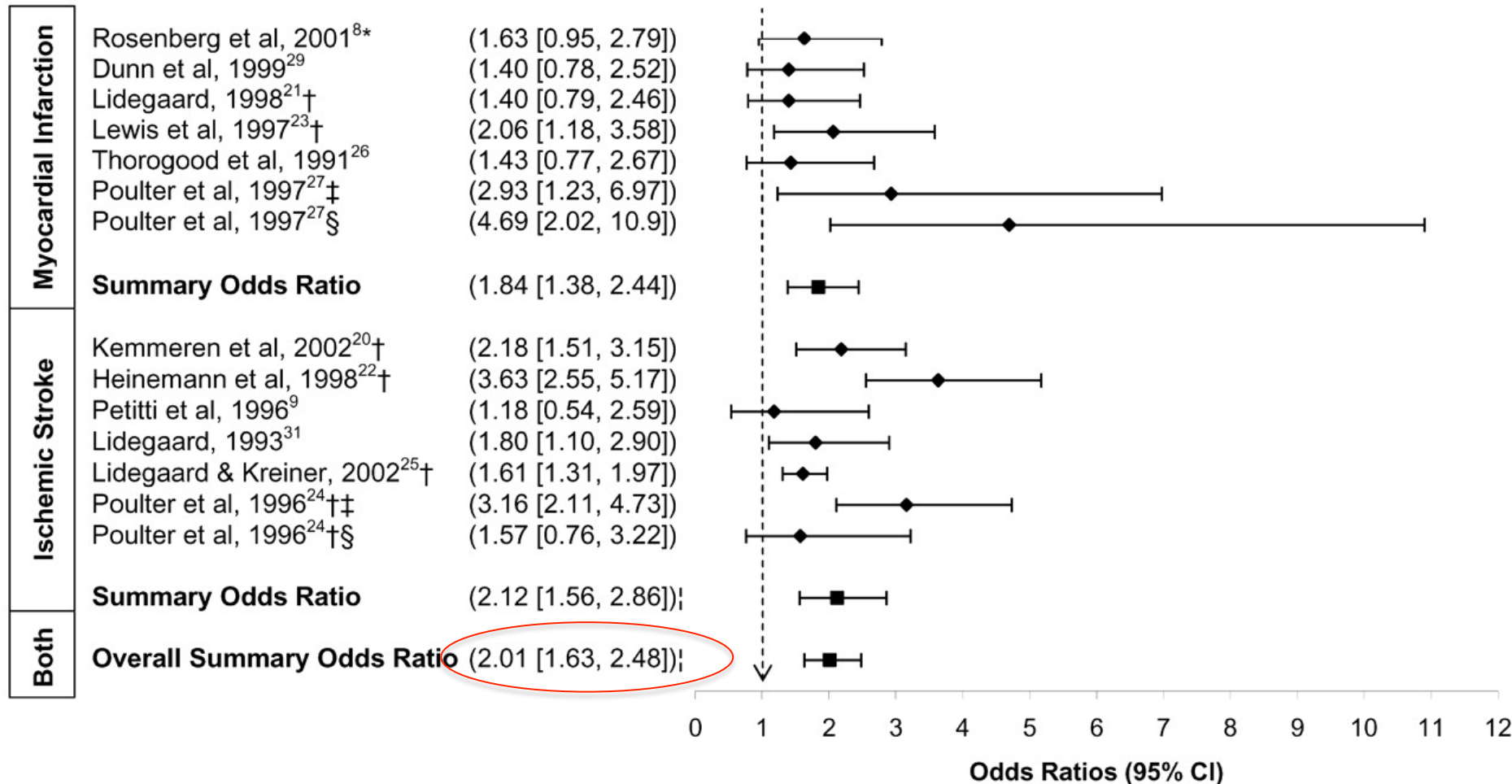
Naisten kuolleisuus



A indicates cardiovascular disease plus essential cardiovascular disease (CVD 10-100-100-100-100) B cancer (C00-000) C cancer (C00-000) D cancer (C00-000) E cancer (C00-000) F cancer (C00-000)

American Heart Association 2009

CV tapahtuman riksi matala-annoksisten COC-käyttöön liittyen (meta-analyysi)



ORIGINAL ARTICLE

Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception

Øjvind Lidegaard, Dr. Med. Sci., Ellen Løkkegaard, Ph.D., Aksel Jensen, M.Sc., Charlotte Wessel Skovlund, M.Sc., and Niels Keiding, M.Sc.

ABSTRACT

BACKGROUND

Although several studies have assessed the risk of venous thromboembolism with newer hormonal contraception, few have examined thrombotic stroke and myocardial infarction, and results have been conflicting.

METHODS

In this 15-year Danish historical cohort study, we followed nonpregnant women, 15 to 49 years old, with no history of cardiovascular disease or cancer. Data on use of hormonal contraception, clinical end points, and potential confounders were obtained from four national registries.

RESULTS

A total of 1,626,158 women contributed 14,251,063 person-years of observation, during which 3311 thrombotic strokes (21.4 per 100,000 person-years) and 1725 myocardial infarctions (10.1 per 100,000 person-years) occurred. As compared with nonuse, current use of oral contraceptives that included ethinyl estradiol at a dose of 30 to 40 μ g was associated with the following relative risks (and 95% confidence intervals) for thrombotic stroke and myocardial infarction, according to progestin type: norethindrone, 2.2 (1.5 to 3.2) and 2.3 (1.3 to 3.9); levonorgestrel, 1.7 (1.4 to 2.0) and 2.0 (1.6 to 2.5); norgestimate, 1.5 (1.2 to 1.9) and 1.3 (0.9 to 1.9); desogestrel, 2.2 (1.8 to 2.7) and 2.1 (1.5 to 2.8); gestodene, 1.8 (1.6 to 2.0) and 1.9 (1.6 to 2.3); and drospirenone, 1.6 (1.2 to 2.2) and 1.7 (1.0 to 2.6), respectively. With ethinyl estradiol at a dose of 20 μ g, the corresponding relative risks according to progestin type were as follows: desogestrel, 1.5 (1.3 to 1.9) and 1.6 (1.1 to 2.1); gestodene, 1.7 (1.4 to 2.1) and 1.2 (0.8 to 1.9); and drospirenone, 0.9 (0.2 to 3.5) and 0.0. For transdermal patches, the corresponding relative risks were 3.2 (0.8 to 12.6) and 0.0, and for a vaginal ring, 2.5 (1.4 to 4.4) and 2.1 (0.7 to 6.5).

CONCLUSIONS

Although the absolute risks of thrombotic stroke and myocardial infarction associated with the use of hormonal contraception were low, the risk was increased by a factor of 0.9 to 1.7 with oral contraceptives that included ethinyl estradiol at a dose of 20 μ g and by a factor of 1.3 to 2.3 with those that included ethinyl estradiol at a dose of 30 to 40 μ g, with relatively small differences in risk according to progestin type. (Funded by the Danish Heart Association.)

From the Gynecologic Clinic 4232, Rigshospitalet (Ø.L., C.W.S.), the Department of Obstetrics and Gynecology, Hillerød Hospital (E.L.), and the Department of Biostatistics (A.J., N.K.) — all at the University of Copenhagen, Copenhagen. Address reprint requests to Dr. Lidegaard at Copenhagen University Hospital, Clinic of Gynecology 4232, Blegdamsvej 9, Copenhagen DK-2100, Denmark, or at lidegaard@rh.regionh.dk.

Drs. Lidegaard and Løkkegaard contributed equally to this article.

N Engl J Med 2012;366:2257-66.

Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

- 1,626 158 naista
- EE 30/40ug vs. EE 20ug
- I-IV polven progestiineja
- POC

→ valtimotukokset ja sydäninfarktit

Table 2. Incidence Rates and Adjusted Relative Risks of Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction among Users of Different Types of Hormonal Contraception, as Compared with Nonusers.*

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke			Myocardial Infarction		
		No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†
		<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>			<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>		
None	9,336,662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Ethinyl estradiol, 50 µg							
Norethindrone	43,234	9	20.8	1.27 (0.66–2.45)	11	25.4	2.74 (1.51–4.97)
Levonorgestrel	54,474	32	58.7	2.26 (1.59–3.20)	36	66.1	4.31 (3.09–6.00)
Ethinyl estradiol, 30 to 40 µg							
Norethindrone	126,984	28	22.1	2.17 (1.49–3.15)	14	11.0	2.28 (1.34–3.87)
Levonorgestrel	460,559	144	31.3	1.65 (1.39–1.95)	91	19.8	2.02 (1.63–2.50)
Norgestimate	453,536	78	17.2	1.52 (1.21–1.91)	28	6.2	1.33 (0.91–1.94)
Desogestrel	313,560	99	31.6	2.20 (1.79–2.69)	43	13.7	2.09 (1.54–2.84)
Gestodene	1,318,962	285	21.6	1.80 (1.58–2.04)	133	10.1	1.94 (1.62–2.33)
Drospirenone	286,770	52	18.1	1.64 (1.24–2.18)	18	6.3	1.65 (1.03–2.63)
Cyproterone acetate	187,145	29	15.5	1.40 (0.97–2.03)	12	6.4	1.47 (0.83–2.61)
Ethinyl estradiol, 20 µg							
Desogestrel	695,603	105	15.1	1.53 (1.26–1.87)	40	5.8	1.55 (1.13–2.13)
Gestodene	564,268	88	15.6	1.70 (1.37–2.12)	21	3.7	1.20 (0.77–1.85)
Drospirenone	23,056	2	8.7	0.88 (0.22–3.53)	0	0	0 (0.00–12.99)
Progestin only							
Norethindrone	85,874	28	32.6	1.35 (0.93–1.96)	9	10.5	0.81 (0.42–1.56)
Levonorgestrel	8,556	1	11.7	0.44 (0.06–3.12)	0	0	0 (0.00–35.01)
Desogestrel	29,185	9	30.8	1.37 (0.71–2.63)	4	13.7	1.46 (0.55–3.90)
Levonorgestrel IUD	184,875	45	24.3	0.73 (0.54–0.98)	31	16.8	1.02 (0.71–1.46)
Implant	24,954	3	12.0	0.88 (0.28–2.72)	3	12.0	2.14 (0.69–6.65)
Other							
Patch	4,748	2	42.1	3.15 (0.79–12.60)	0	0	0 (0.00–63.10)
Vaginal ring	38,246	12	31.4	2.49 (1.41–4.41)	3	7.8	2.08 (0.67–6.48)

* IUD denotes intrauterine device.

† Relative risks were adjusted for age, educational level, calendar year, and risk factors.

Table 2. Incidence Rates and Adjusted Relative Risks of Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction among Users of Different Types of Hormonal Contraception, as Compared with Nonusers.*

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke			Myocardial Infarction		
		No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†
		<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>			<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>		
None	9,336,662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Ethinyl estradiol, 50 µg							
Norethindrone	43,234	9	20.8	1.27 (0.66–2.45)	11	25.4	2.74 (1.51–4.97)
Levonorgestrel	54,474	32	58.7	2.26 (1.59–3.20)	36	66.1	4.31 (3.09–6.00)
Ethinyl estradiol, 30 to 40 µg							
Norethindrone	126,984	28	22.1	2.17 (1.49–3.15)	14	11.0	2.28 (1.34–3.87)
Levonorgestrel	460,559	144	31.3	1.65 (1.39–1.95)	91	19.8	2.02 (1.63–2.50)
Norgestimate	453,536	78	17.2	1.52 (1.21–1.91)	28	6.2	1.33 (0.91–1.94)
Desogestrel	313,560	99	31.6	2.20 (1.79–2.69)	43	13.7	2.09 (1.54–2.84)
Gestodene	1,318,962	285	21.6	1.80 (1.58–2.04)	133	10.1	1.94 (1.62–2.33)
Drospirenone	286,770	52	18.1	1.64 (1.24–2.18)	18	6.3	1.65 (1.03–2.63)
Cyproterone acetate	187,145	29	15.5	1.40 (0.97–2.03)	12	6.4	1.47 (0.83–2.61)
Ethinyl estradiol, 20 µg							
Desogestrel	695,603	105	15.1	1.53 (1.26–1.87)	40	5.8	1.55 (1.13–2.13)
Gestodene	564,268	88	15.6	1.70 (1.37–2.12)	21	3.7	1.20 (0.77–1.85)
Drospirenone	23,056	2	8.7	0.88 (0.22–3.53)	0	0	0 (0.00–12.99)
Progestin only							
Norethindrone	85,874	28	32.6	1.35 (0.93–1.96)	9	10.5	0.81 (0.42–1.56)
Levonorgestrel	8,556	1	11.7	0.44 (0.06–3.12)	0	0	0 (0.00–35.01)
Desogestrel	29,185	9	30.8	1.37 (0.71–2.63)	4	13.7	1.46 (0.55–3.90)
Levonorgestrel IUD	184,875	45	24.3	0.73 (0.54–0.98)	31	16.8	1.02 (0.71–1.46)
Implant	24,954	3	12.0	0.88 (0.28–2.72)	3	12.0	2.14 (0.69–6.65)
Other							
Patch	4,748	2	42.1	3.15 (0.79–12.60)	0	0	0 (0.00–63.10)
Vaginal ring	38,246	12	31.4	2.49 (1.41–4.41)	3	7.8	2.08 (0.67–6.48)

* IUD denotes intrauterine device.

† Relative risks were adjusted for age, educational level, calendar year, and risk factors.

Table 2. Incidence Rates and Adjusted Relative Risks of Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction among Users of Different Types of Hormonal Contraception, as Compared with Nonusers.*

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke			Myocardial Infarction		
		No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†
			<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>			<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	
None	9,336,662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Ethinyl estradiol, 50 µg							
Norethindrone	43,234	9	20.8	1.27 (0.66–2.45)	11	25.4	2.74 (1.51–4.97)
Levonorgestrel	54,474	32	58.7	2.26 (1.59–3.20)	36	66.1	4.31 (3.09–6.00)
Ethinyl estradiol, 30 to 40 µg							
Norethindrone	126,984	28	22.1	2.17 (1.49–3.15)	14	11.0	2.28 (1.34–3.87)
Levonorgestrel	460,559	144	31.3	1.65 (1.39–1.95)	91	19.8	2.02 (1.63–2.50)
Norgestimate	453,536	78	17.2	1.52 (1.21–1.91)	28	6.2	1.33 (0.91–1.94)
Desogestrel	313,560	99	31.6	2.20 (1.79–2.69)	43	13.7	2.09 (1.54–2.84)
Gestodene	1,318,962	285	21.6	1.80 (1.58–2.04)	133	10.1	1.94 (1.62–2.33)
Drospirenone	286,770	52	18.1	1.64 (1.24–2.18)	18	6.3	1.65 (1.03–2.63)
Cyproterone acetate	187,145	29	15.5	1.40 (0.97–2.03)	12	6.4	1.47 (0.83–2.61)
Ethinyl estradiol, 20 µg							
Desogestrel	695,603	105	15.1	1.53 (1.26–1.87)	40	5.8	1.55 (1.13–2.13)
Gestodene	564,268	88	15.6	1.70 (1.37–2.12)	21	3.7	1.20 (0.77–1.85)
Drospirenone	23,056	2	8.7	0.88 (0.22–3.53)	0	0	0 (0.00–12.99)
Progestin only							
Norethindrone	85,874	28	32.6	1.35 (0.93–1.96)	9	10.5	0.81 (0.42–1.56)
Levonorgestrel	8,556	1	11.7	0.44 (0.06–3.12)	0	0	0 (0.00–35.01)
Desogestrel	29,185	9	30.8	1.37 (0.71–2.63)	4	13.7	1.46 (0.55–3.90)
Levonorgestrel IUD	184,875	45	24.3	0.73 (0.54–0.98)	31	16.8	1.02 (0.71–1.46)
Implant	24,954	3	12.0	0.88 (0.28–2.72)	3	12.0	2.14 (0.69–6.65)
Other							
Patch	4,748	2	42.1	3.15 (0.79–12.60)	0	0	0 (0.00–63.10)
Vaginal ring	38,246	12	31.4	2.49 (1.41–4.41)	3	7.8	2.08 (0.67–6.48)

* IUD denotes intrauterine device.

† Relative risks were adjusted for age, educational level, calendar year, and risk factors.

Table 2. Incidence Rates and Adjusted Relative Risks of Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction among Users of Different Types of Hormonal Contraception, as Compared with Nonusers.*

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke			Myocardial Infarction		
		No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	No. of Events	Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†
		<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>			<i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>		
None	9,336,662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Ethinyl estradiol, 50 µg							
Norethindrone	43,234	9	20.8	1.27 (0.66–2.45)	11	25.4	2.74 (1.51–4.97)
Levonorgestrel	54,474	32	58.7	2.26 (1.59–3.20)	36	66.1	4.31 (3.09–6.00)
Ethinyl estradiol, 30 to 40 µg							
Norethindrone	126,984	28	22.1	2.17 (1.49–3.15)	14	11.0	2.28 (1.34–3.87)
Levonorgestrel	460,559	144	31.3	1.65 (1.39–1.95)	91	19.8	2.02 (1.63–2.50)
Norgestimate	453,536	78	17.2	1.52 (1.21–1.91)	28	6.2	1.33 (0.91–1.94)
Desogestrel	313,560	99	31.6	2.20 (1.79–2.69)	43	13.7	2.09 (1.54–2.84)
Gestodene	1,318,962	285	21.6	1.80 (1.58–2.04)	133	10.1	1.94 (1.62–2.33)
Drospirenone	286,770	52	18.1	1.64 (1.24–2.18)	18	6.3	1.65 (1.03–2.63)
Cyproterone acetate	187,145	29	15.5	1.40 (0.97–2.03)	12	6.4	1.47 (0.83–2.61)
Ethinyl estradiol, 20 µg							
Desogestrel	695,603	105	15.1	1.53 (1.26–1.87)	40	5.8	1.55 (1.13–2.13)
Gestodene	564,268	88	15.6	1.70 (1.37–2.12)	21	3.7	1.20 (0.77–1.85)
Drospirenone	23,056	2	8.7	0.88 (0.22–3.53)	0	0	0 (0.00–12.99)
Progestin only							
Norethindrone	85,874	28	32.6	1.35 (0.93–1.96)	9	10.5	0.81 (0.42–1.56)
Levonorgestrel	8,556	1	11.7	0.44 (0.06–3.12)	0	0	0 (0.00–35.01)
Desogestrel	29,185	9	30.8	1.37 (0.71–2.63)	4	13.7	1.46 (0.55–3.90)
Levonorgestrel IUD	184,875	45	24.3	0.73 (0.54–0.98)	31	16.8	1.02 (0.71–1.46)
Implant	24,954	3	12.0	0.88 (0.28–2.72)	3	12.0	2.14 (0.69–6.65)
Other							
Patch	4,748	2	42.1	3.15 (0.79–12.60)	0	0	0 (0.00–63.10)
Vaginal ring	38,246	12	31.4	2.49 (1.41–4.41)	3	7.8	2.08 (0.67–6.48)

* IUD denotes intrauterine device.

† Relative risks were adjusted for age, educational level, calendar year, and risk factors.

Hormonal Contraceptives and Arterial Thrombosis — Not Risk-free but Safe Enough

Diana B. Petitti, M.D., M.P.H.

The link between combined estrogen–progestin oral contraceptives and venous and arterial thrombosis was made soon after these products were marketed, in the early 1960s.^{1–3} By 1970, the doses of estrogen in combined estrogen–progestin oral contraceptives had already been lowered on the basis of epidemiologic data showing that formulations with higher estrogen doses were associated with increased vascular risks.⁴ Studies published in 1995 and 1996 showed that increases in the risk of venous thromboembolism were greater with newly marketed estrogen–progestin oral-contraceptive formulations containing desogestrel and gestodene than with formulations

Riskiryhmät kasvavat

- Nuorten naisten tupakointi on lisääntynyt
- Naisista 38 % on ylipainoisia
- 30% 35 -64 -vuotiaista naisista on kohonnut verenpaine

EE 35 ug/norgestimaatti 6 syklin ajan HOMA-S (BMI 21 vs. 37)

TABLE 2

Effects of the combined oral contraceptive pill on glucose metabolism, blood pressure, and lipid parameters in lean and obese women

Parameter	Lean women (n = 15)		Obese women (n = 14)	
	Baseline	6 mo	Baseline	6 mo
Glucose metabolism				
Fasting glucose (mg/dL)	81 ± 4.0	82 ± 5.2	85 ± 4.8	86 ± 5.1
Fasting insulin (μIU/mL)	3.6 ± 1.25	3.7 ± 3.40	7.3 ± 5.99	8.7 ± 3.28
Incremental AUC insulin ₀₋₁₂₀ (μIU/mL • min) ^d	3,762 ± 2,453.1	3,439 ± 2,501.5	4,274 ± 2,370.0	4,301 ± 2,416.7
Incremental AUC glucose ₀₋₁₂₀ (mg/dL • min) ^d	2,917 ± 2,274.3	4,208 ± 2,325.0	2,686 ± 2,197.1	2,676 ± 2,246.2
Fructosamine (μmol/L)	319 ± 79.7	302 ± 75.8	270 ± 94.0	320 ± 65.7 ^e
Si (min ⁻¹ /mIU/L) ^f	6.62 ± 3.69	8.23 ± 3.30	4.36 ± 2.32	3.82 ± 3.12
AI _{Rg} (mIU • L ⁻¹ • min) ^f	341.6 ± 209.85	313.5 ± 381.34	803.7 ± 411.82	801.4 ± 346.65
Sg (1,000 • min ⁻¹) ^{ψf}	29.2 (22.6–37.8)	26.4 (18.8–36.9)	25.8 (19.6–33.9)	18.1 (13.1–25.1)
Disposition index (AI _{Rg} • S _i) ^f	2,062 ± 1,336.1	2,080 ± 1,657.1	3,077 ± 1,905.9	2,591 ± 1,558.9
ISI HOMA ^g	1.56 ± 0.501	2.05 ± 0.705	1.01 ± 0.574	0.63 ± 0.659 ^h
Matsuda index ^d	11.8 ± 5.02	13.2 ± 4.79	7.7 ± 3.80	6.0 ± 4.54
Cardiovascular and anthropometric risk factors				
Systolic blood pressure (mm Hg)	105.7 ± 8.6	106.5 ± 12.2	122.1 ± 3.2	123.5 ± 11.7
Diastolic blood pressure (mm Hg)	68.0 ± 3.7	66.5 ± 6.8	74.4 ± 1.8	73.4 ± 6.6

EE 20-30ug/LNG 100-150 3 syklin ajan HOMA-R (BMI 22 vs. 34)

Table 3

Baseline and exit metabolic markers of consistent OC users by BMI group

	Baseline ^a		Exit ^a	
	Normal weight	Obese	Normal weight	Obese
Carbohydrate				
Glucose	87.2±8.6	90.2±7.1	89.8±8.5	92.7±10.5
Insulin	8.4±4.3	13.6±7.3**	9.3±5.3	17.5±13.4**
log HOMA	0.47±0.54	0.96±0.59**	0.61±0.51	1.2±0.67**
Lipid				
Total cholesterol	171.4±25.9	177.0±27.2	172.3±27.3	170.4±35.8
LDL cholesterol	96.4±23.2	111.3±22.7**	100.1±25.3	106.3±33.9
HDL cholesterol	62.2±13.1	50.2±10.9**	58.3±12.6	47.9±10.7**
Triglycerides	64.8±32.1	78.7±41.0	70.0±38.1	81.3±40.8

Values are shown as mean±SD.

^a *t* Test between normal-weight and obese participants.

^b Paired *t* test between baseline and exit values.

* *p*<.05; ** *p*<.01.

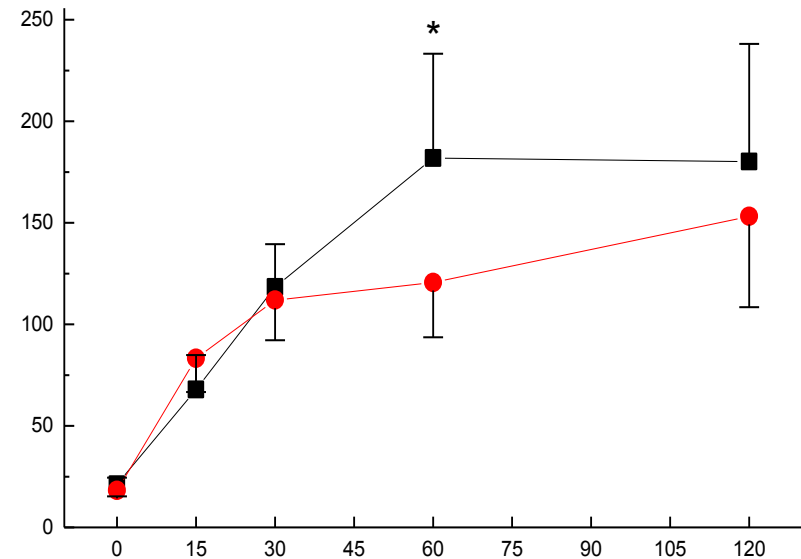
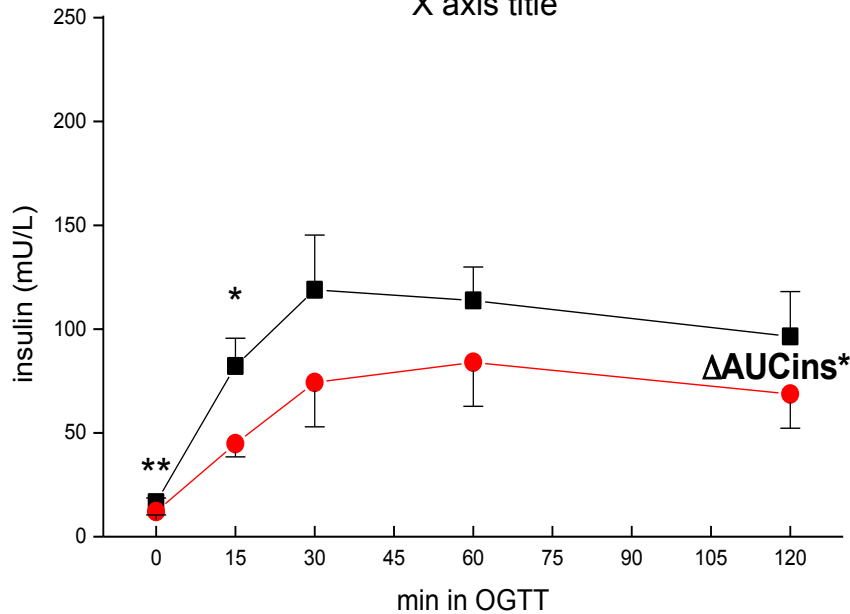
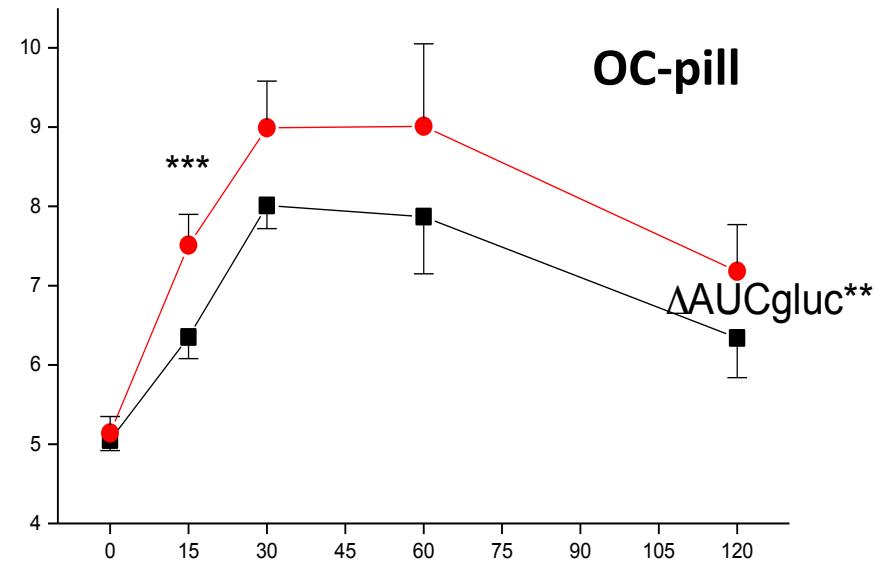
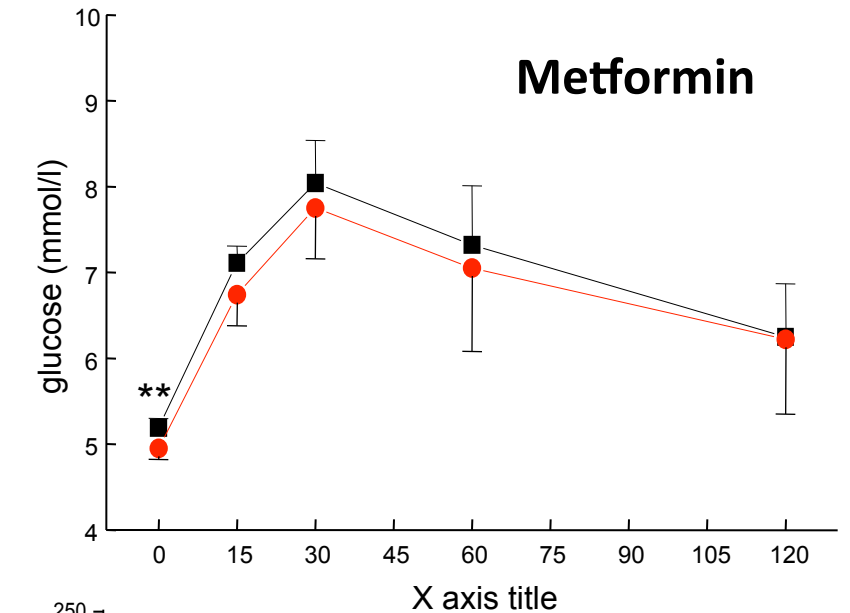
Diabeetikot

- Tarvitsevat luotettavan ehkäisyn
- Diabeetikot ehkäisevät vähemmän mitä muut naiset
 - Riski, että ei ehkäisyä käytössä: OR 2.61 [95% CI 1.22–5.58] (Vahratian et al. 2009)
- **Mikrovaskularitaudin paheneminen?**
- Garg et al. 1994 (seuranta 1 vuosi), Klein et al. Diabetes Care 1999 (seuranta 10/6v)
 - Ei merkittävää retinopatiaa
- **Sokerimetabolian paheneminen?**
- Visser et al. Cochrane database 2013, Seuranta 6-12kk
 - 4 randomoitua tutkimusta (ainoastaan yhdessä hyvä metodologia)
 - Ei eroa LNG-IUD ja Cu-IUD välillä
 - 30EE/75gestodeeni aiheutti liveän sokerianeenvahdunnan heikkenemisen.
 - Ei riittävästi dataa tekemään johtopäätöksiä
- MUISTA WHO-KONTRAINDIKAATIO!

PCOS

- Rotterdam 2/3, heterogeeninen populaatio
 - PCO
 - Hyperandrogenismi
 - Oligo/Amenorrhea
- Obesiteetti ja insuliiniresistenssi osa patogeneesiä
- Lisääntynyt riski II-tyypin diabetekselle ja GDM:lle
- CVD-riski?
- Halperin et al., HR 2011
 - COCn vaikutus metabolisiin tekijöihin PCOS-naisilla
 - HDL ja Trigly nousee PCOS-naisilla
 - Muissa metabolisissa tekijöissä ei selvää eroa
 - Suuri heterogeenisyys tutkimusten välillä

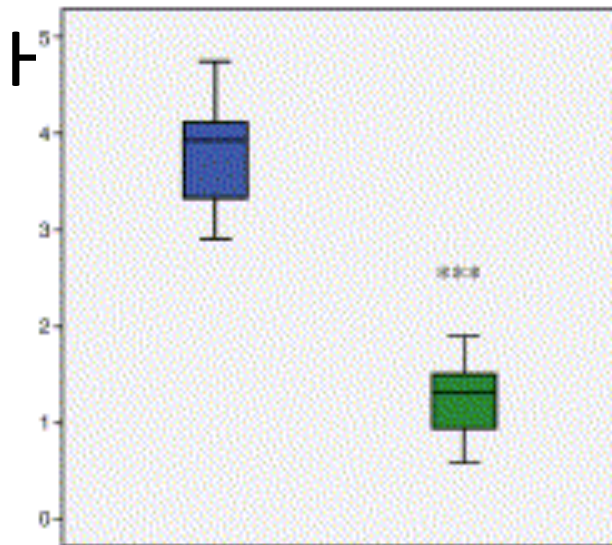
Serum glucose and insulin concentrations during OGTT



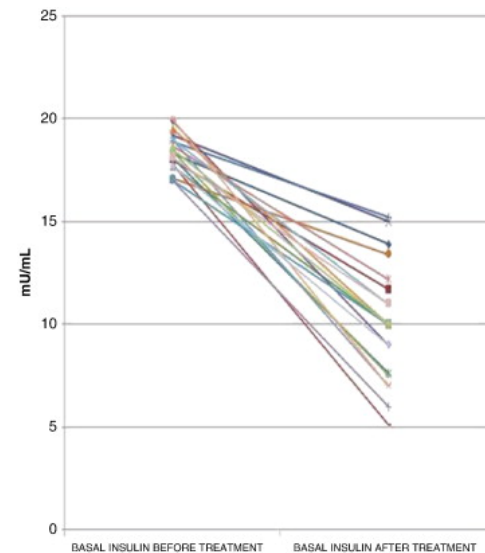
(Morin-Papunen et al, JCEM 2000)

E2V/DNG 3 kiertoa PCOS-naisilla

HOMA-IR



Basal Insulin



De Leo et al. Contraception 2013

- E2V/DNG vs. EE/LNG
 - Lipidiprofiili ja CRP-profiilit edullisemmat kontroleilla (Junge et al. 2011)

Lopuksi

- Hormonaalinen ehkäisy on tarpeellista ja sillä on useita terveyttä ja elämänlaatua edistäviä vaikutuksia
- Yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on metabolisia vaikutuksia
 - Heikentää sokerinsietokykyä
 - Ei lisää diabeteksen ilmaantumista
 - Trigly, krooninen inflammaatio ja verenpaine nousevat lisäten verisuonivaurion riskiä
 - Lisäävät riskiä vaskulaaritapahtumille
 - EE olemassaolo ja määrä vaikuttavat
 - Annostelureitillä ei näytä olevan väliä

Lopuksi

- Huomioi metaboliset riskiryhmät:
 - tupakka, obesiteetti, MBS, PCOS, RR-tauti, DM, ikä
 - Yksilöllinen riskiarvio ja informointi tärkeää
 - Riski voi olla kasvanut terveisiin naisiin nähden
- EE annos?
- E2V metabolisesti turvallisempi mitä EE?
- Progestin only
 - p.o. progestiini- ja valmisteet vähemmän metabolisia vaikutuksia mitä yhdistelmäehkäisyvalmisteilla
 - LNG-IUD metabolisesti turvallinen ja sopii riskipopulaatiolle

Tulevaisuudennäkymiä

- Luonnolliset estrogeenit uusissa valmisteissa/kehityksen alla
 - E2V, 17 β -estradiol, estetrol (E4)
- Tutkimuksia paljon, mutta sekoittavia tekijöitä myös paljon
 - Tarve lisätutkimuksille
 - Prospektiivisia tutkimuksia
 - Randomoituja tutkimuksia
 - Riittävä n
 - Riskipopulaatioanalyysit (mm. obeesit, diabeetikot, PCOS, tupakoijat)
 - Progestin-only valmisteet vs. uudet yhdistelmäehkäisyvalmisteet

Kiitos

Kontraindikaatiot yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytölle

Absoluuttiset kontraindikaatiot

- < 6 vkoa synnytyksestä
- >35v. tupakoitsija (>15 savuketta/pvä)
- HTA (BPS> 160mmHg/BPd > 100mmHg)
- VTE anamneesi
- Iskeeminen sydänsairaus
- Aivojen trauma
- Vaikea läppävika
- Aurallinen migreeni
- Rintasyöpä
- Diabetes, jossa kohde-elinvaurio
- Maksakirroosi
- Maksakasvain

Relatiiviset kontraindikaatiot

- >35v. tupakoitsija (<15 savuketta/pvä)
- Hallinnassa oleva HTA
- >35v. nainen, jolla migreeni
- sappikivitauti
- Lievä maksakirroosi
- Ehkäisyvalmisteliitännäinen kolestaasi
- Muut lääkkeet, joilla yhteisvaikutuksia

World Health Organization, 2001