

Tanja Leppäranta

HORMONAALINEN YHDISTELMÄEHKÄISY KEUHKOEMBOLIAN RISKITEKIJÄNÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2020

Tanja Leppäranta

HORMONAALINEN YHDISTELMÄEHKÄISY KEUHKOEMBOLIAN RISKITEKIJÄNÄ

Lääketieteellinen tiedekunta

Syyslukukausi 2020

Vastuhenkilöt: dosentti Pia Salo

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

LEPPÄRANTA, TANJA: Hormonaalinen yhdistelmäehkäisy keuhkoembolian riskitekijänä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 29 s.
Sisätaudit
Joulukuu 2020

Syventävien opintojen kirjallisen työni aiheena on kirjallisuuskatsaus keuhkoembolian riskitekijöistä hormonaaliseen yhdistelmäehkäisyyn painottuen. Materiaalina käytin Duodecimin oppikirjoja ja PubMedin artikkeleita, joista valikoin parhaiten aiheeseen sopivat otsikon, abstraktin ja julkaisuvuoden perusteella.

Keuhkoembolia on keuhkoverenkierron sairaus, jonka ilmenemismuoto vaihtelee täysin oireettomasta hengityksen ja verenkierron romahduttavaan sokkiin, ja jonka seurauksena saattaa olla jopa äkkikuolema. Suurin osa keuhkoembolioista aiheutuu syvästä laskimotukoksesta, ja tautitilojen ajatellaankin olevan jatkumoa toisistaan.

Laskimotukosriski kasvaa iän myötä ja nuorien ihmisten riski saada syvä laskimotukos tai keuhkoembolia ilman altistavia riskitekijöitä on hyvin pieni. Keuhkoembolian ja syvän laskimotukoksen yksi tunnettu riskitekijä on estrogeenilisiä. Estrogeenia on mm. laajasti käytössä olevissa hormonaalisissa yhdistelmäehkäisyvalmisteissa. Hedelmällisessä iässä olevien naisten laskimotukoksissa isolla osalla taustalla onkin hormonaalisen yhdistelmäehkäisyyn käyttöä, ilmiön korostuessa erityisesti nuorimmissa ikäryhmissä.

Tutkimuksissa ollaan yksimielisiä estrogeenin annosriippuvaisesta yhteydestä kohonneeseen laskimotukosriskiin. Suositeltavinta laskimotukosriskin pienentämisen kannalta onkin valita ehkäisyvalmiste, jonka estrogeenipitoisuus on mahdollisimman pieni ja suosia estrogeenisilta vaikutuksiltaan heikompaa luonnollista estrogeenia sisältäviä valmisteita etinyyliestradiolin sijaan.

Progестиinien vaikutus laskimotukosriskiin on kiistellympi aihe. Nykykäsityksen mukaan yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ero laskimotukosriskissä eri progестиinien välillä johtuu progестиinien vaihtelevasta kyvystä vastustaa estrogeenikomponentin stimuloimaa hyytymistekijöiden ja maksaproteiinien tuotantoa. Tutkimusten mukaan progестиineista levonorgestreeli on suositeltavin valinta yhdistelmäehkäisyvalmisteeseen, koska sillä on voimakkain estrogeenivaikutusten vastustuskyky ja siten progестиineista pienin laskimotukosriski. Käyttäjien kannalta negatiivisena piirteenä levonorgestreelissa on sen mahdolliset androgeeniset sivuvaikutukset.

Ehkäisyrenkaan ja ehkäisylaastarin laskimotukosriskin arviointi vaatii lisätutkimuksia.

Avainsanat: keuhkoembolia, laskimotukos, yhdistelmäehkäisy

Sisällys

1 JOHDANTO	5
2 KEUHKOEMBOLIA JA SYVÄLASKIMOTUKOS.....	6
2.1 YLEISTÄ.....	6
2.2 TROMBIN SYNTYMINEN JA HYYTYMISJÄRJESTELMÄ.....	8
2.3 OIREET.....	9
2.4 DIAGNOSTIIKKA.....	11
2.5 RISKITEKIJÄT	11
3 HORMONAALINEN YHDISTELMÄEHKÄISY.....	16
4 TULOKSET	19
4.1 YLEISTÄ.....	19
4.2 ESTROGEENIN OSUUS LASKIMOTUKOKSISSA	21
4.3 PROGESTIININ OSUUS LASKIMOTUKOKSISSA.....	23
4.4 EHKÄISYRENKAAN JA EHKÄISYLAASTARIN LASKIMOTUKOSRISKI	25
4.5 TUKOSRISKIN ARVIOINTIA SEKOITTAVAT TEKIJÄT	27
5 PÄÄTELMÄT	28
LÄHTEET.....	30

1 JOHDANTO

Keuhkoembolia on oirekuvaltaan hyvin vaihteleva ja potentiaalisesti kuolettavakin sairaus, jonka oireet sekoitetaan helposti muihin sairauksiin, mikä hidastaa diagnoosin saantia. Keuhkoembolian oireet vaihtelevat täysin oireettomasta hengityksen ja verenkierron lamaan ja äkkikuolemaan. (Keuhkosairaudet, Duodecim 2013). Keuhkoembolian diagnostiikka on vaikeaa ja itsessään osittain riskejä lisäävääkin (mm. TT-kuvauksen säderasitus). Päätös tarkempien tutkimusten tekemisestä perustuukin usein erilaisten ennakkotodennäköisyys- ja riskipistearvioiden avulla tehtyihin päätelmiin, jolloin riskitekijöiden tuntemisen merkitys kasvaa (Gibson ja työtoverit 2008, Ks. Kruger ja työtoverit 2019).

Laskimotukosriski kasvaa iän myötä ja nuorien ihmisten riski saada laskimotukos tai keuhkoembolia ilman altistavia riskitekijöitä on hyvin pieni. Keuhkoembolian ja syvän laskimotukoksen yksi tunnettu riskitekijä on estrogeenilisä. Estrogeenia on mm. laajasti käytössä olevissa hormonaalisissa yhdistelmäehkäisyvalmisteissa ja hormonikorvaushoidossa. Hedelmällisessä iässä olevien naisten laskimotukoksissa isolla osalla taustalla onkin hormonaalisen yhdistelmäehkäisyyn käyttöä, ilmiön korostuessa erityisesti nuorimmissa ikäryhmissä. Onkin pohdittu, onko nuorien terveiden ihmisten altistaminen pienellekään tukos- ja äkkikuolemariskin kasvulle järkevää.

Syventävien opintojen kirjallisen työni aiheena on kirjallisuuskatsaus keuhkoembolian riskitekijöistä erityisesti hormonaalisiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin keskittyen. Materiaaleina käytin Duodecimin oppikirjoja ja PubMedista poimittuja artikkeleita. PubMedin hakulausekkeiden pohjana käytin:

```
((embol* OR thromb*) AND (pulmon* OR lung*)) OR "Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "venous thrombos*") AND ("contraceptive pill*" OR p-pill* OR preventivpiller* OR "Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR "sex hormon*")
```

sekä yleisempään tiedonhakuun:

(embol* OR thromb*) AND (pulmon* OR lung*) OR "Pulmonary Embolism"[Mesh]

Hakutuloksista valikoin otsikon ja abstraktin perusteella parhaiten soveltuvia artikkeleita tarkasteltavakseni. Keskityn työssäni pääasiassa naisten tukosriskiin ja tromboottisen keuhkoemboliamuodon käsittelemiseen. Riskitekijöistä keskityn pääasiassa hormonaalisten yhdistelmäehkäisytablettien aiheuttamaan laskimotukos riskiin.

2 KEUHKOEMBOLIA JA SYVÄLASKIMOTUKOS

2.1 YLEISTÄ

Keuhkosairaudet- oppikirjan (Duodecim 2013) mukaan keuhkoembolia on keuhkoverenkierron sairaus, jonka ilmenemismuoto vaihtelee täysin oireettomasta hengityksen ja verenkierron romahduttavaan sokkiin. Pahimmillaan keuhkoembolian seurauksena saattaa olla jopa äkkikuolema. Äkkikuoleman lisäksi keuhkoembolian mahdollisia vakavampia jälkiseurauksia ovat uusiutuvat laskimotukokset, krooninen laskimoiden vajaatoiminta ja kohonnut keuhkoverenkierron paine (Beckman ja työtoverit 2010, ks. Hans ja Jensen 2015). Hoitamattomana keuhkoembolia johtaa kuolemaan jopa 30 %:ssa tapauksista (Carson ja työtoverit 2007, Ks. Rali ja Criner 2018).

Keuhkoemboliassa verihyytymä tai muu aines aiheuttaa keuhkovaltimoon tukoksen, embolian. Keuhkoembolioista 90 % aiheutuu syvästä laskimotukoksesta (Moser ja LeMoine 1981 ja Moser ja työtoverit 1994, ks. Soo Hoo 2013). Keuhkoembolialle altistava syvä laskimotukos sijaitsee yleisimmin alaraajojen ja lantion alueen syvissä laskimoissa. Trombit voivat kuitenkin saada alkunsa myös ylärajaalaskimoista. (Eichinger ja työtoverit 2013). Tromboottisen embolian lisäksi embolia voi harvemmin koostua myös mm. kaasusta, lapsivedestä tai rasvasta taikka aiheutua tuumorin

vuoksi (Montagnana ja työtoverit 2010). Tässä työssä keskitytään tromboottiseen keuhkoemboliaan.

Keuhkoembolioista valtaosa johtuu siis syvästä laskimotukoksesta. Tromboottisen keuhkoembolian ja syvän laskimotukoksen ajatellaankin olevan jatkumoa samasta sairaudesta; syvässä laskimotukoksessa laskimoon kehittyy verihyytymä, joka liikkeelle lähtiessään ja keuhkovaltimoon kiilautuessaan aiheuttaa keuhkoemboliaksi kutsutun tromboottisen tukoksen. (Kardiologia, Duodecim 2016). Raajojen syvissä laskimoissa syntyvät trombit saavat alun perin alkunsa laskimoläpistä, joihin ne kehittyvät verenkierron hidastuessa ja staasin eli niin kutsutun verentungoksen luodessa paikallisella hypoksiolla ja veren sakeutumisella (hemokonsentraatiolla) hyytymistä suosivan mikroympäristön (McLachilin ja työtoverit 1960, Sevitt 1974 ja Hamer ja työtoverit 1981, ks. Soo Hoo 2013). Trombin synty ja siihen vaikuttavat tekijät on kuvattu tarkemmin luvussa 2.2.

Laskimotromboembolia on yhteiskäsite, joka kattaa sekä syvän laskimotukoksen että keuhkoembolian (Plu-Bureau ja työtoverit 2013). Laskimotukos voi alaraajojen syvien laskimoiden lisäksi ilmetä myös pinnallisena laskimotulehduksena (tromboflebiittinä) tai verihyytymä eli trombi voi esiintyä maksan, pernan tai munasarjojen laskimossa. Laskimotukos voi ilmetä myös tukoksena sinus cavernousissa (Crous-Bou ja työtoverit 2016). Tässä työssä laskimotukoksesta tai laskimotromboosista puhuessani viittaan sekä syvään laskimotukokseen että keuhkoemboliaan.

Keuhkoembolian ja syvän laskimotukoksen käsittelemistä yhdessä puoltaa *saman sairauden jatkumo* -käsitteen lisäksi myös se, että taudit esiintyvät useissa tapauksissa yhtäaikaaisesti: 70 %:lla keuhkoemboliapotilaista on todettavissa samanaikainen syvälaskimotukos (Keuhkosairaudet Duodecim 2013). Ja toisaalta 38–58 %:lla tapauksista syvälaskimopotilaalle kehittyy myös keuhkoembolia. Keuhkoembolian todennäköisyys kasvaa sitä suuremmaksi mitä proksimaalisemman laskimon tukoksesta on kyse; lantion alueen tukoksissa keuhkoembolian todennäköisyys on 77 %,

proksimaalisessa syvässä alaraajatukoksessa 67 % ja distalisemmassa 47 %. (Mostbeck 1999, ks. Eichinger ja työtoverit 2013).

Euroopassa keuhkoembolian tai syvän laskimotukoksen vuotuinen esiintyvyys on noin 1/1000 asukasta valkoihoisen väestön keskuudessa. Afrikkalaistaustaisella väestöllä esiintyvyys vaikuttaisi olevan hieman suurempi ja aasialaistaustaisella väestöllä riski taas hieman pienempi. (Heit 2006, ks. Eichinger ja työtoverit 2013). Tummaihoisten laskimotromboosi riskin uskotaan olevan etnisistä ryhmistä suurin (Buckner ja Key 2012, ks. Crous-Bou ja työtoverit 2016). Noin 60 % laskimotromboemboliapotilaista sairastaa vain syvää laskimotukosta ja lopuilla 40 %:lla on keuhkoembolia joko yksinään tai yhdessä syvänlaskimotukoksen kanssa (Crous-Bou ja työtoverit 2016). Suurimmassa osassa laskimotukostapauksista taustalta löytyy altistava tekijä, mutta 15–40 % tukoksista on idiopaattisia (Kardiologia, Duodecim 2016).

2.2 TROMBIN SYNTYMINEN JA HYYTYMISJÄRJESTELMÄ

Kumarin ja työtoverien Robbins Basic Pathology – oppikirjan (2013) mukaan trombin syntymään vaikuttavia asioita ovat suonien seinämä, verihutaleet ja hyytymiskaskadi. Tässä luvussa esitellään oppikirjan mukaan trombin syntyminen ja hyytymisjärjestelmä lyhyesti.

Endoteelillä eli verisuonten seinämällä on tärkeä rooli hyytymistasapainon säätelyssä. Normaalityössä endoteeli inhiboi verihutaleiden ja hyytymistekijöiden aktivaatiota mm. estämällä verihutaleiden kiinnittymistä ja ilmentämällä pintamolekyylejä, jotka aiheuttavat trombiinin inaktivaatiota antitrombiini II:lla sekä muokkaavat trombiinin toimintaa aktivoimaan antikoagulantti proteiini C:tä fibrinogeenin pilkkomisen sijaan. Aktivoitu proteiini C puolestaan inhiboi hyytymistä suosivia faktori V ja VIII:aa yhdessä endoteelin syntetisoiman proteiini S:n kanssa. Lisäksi endoteelin ilmentämä kudosisvälitteisen kaskadin inhibiittori TFPI inhiboi kudostekijän ja hyytymistekijä VII:n muodostamaa kompleksia sekä faktori X:aa. Endoteeli myös aikaansaa trombin hajotusta aktivoimalla plasminogeenista fibriiniä pilkkovaa plasmiinia.

Suonen seinämän vaurio tai esimerkiksi sytokiinit aikaansaavat endoteelisolujen toiminnan muuttumisen verihiutaleiden kiinnittymistä ja aktivoitumista suosivaksi. Samalla endoteeli alkaa tuottaa hyytymistä aktivoivia kudostekijöitä sekä vähentää hyytymistä estävien sekä trombia hajottavien tekijöiden ilmentämistä.

Verihiutaleet aktivoituvat kiinnittyessään endoteelin alta paljastuneisiin von Willebrand -tekijä proteiineihin. Aktivoituessaan verihiutaleet vapauttavat lisäksi hyytymistekijöitä sekä toisten verihiutaleiden aktivoitumista lisääviä tekijöitä.

Hyytymiskaskadi jakautuu kahteen toistensa kanssa faktori 10 aktivaation kohdalla yhtyvään ketjuun. Ketjut koostuvat aktivoinnin vaativista entsyymeistä, jotka aktivoituttuaan puolestaan aktivoivat ketjun seuraavan entsyymin johtaen lopulta trombiinin aktivaatioon ja sitä kautta fibriinin muodostumiseen. Trombiini vaikuttaa useassa kohdassa ketjua ja aktivoi fibrinogeenin lisäksi mm. faktori XII:a, joka muodostaa fibriiniketjujen välille sidoksia. Muodostuneeseen fibriiniverkkoon takertuessaan verihiutaleet ja muut verisolut muodostavat trombin. Niin kutsuttu ulkoinen reitti vaatii solun ulkoisen ärsyksen, yleisimmin endoteelivaurion seurauksena ilmentyvän tromboplastiini kudostekijän. Sisäinen reitti aktivoituu faktori XII:n ilmentyessä. Ulkoinen ja sisäinen reitti johtavat molemmat hyytymiskaskadin ”kolmannen ketjun” aktivoitumiseen, jonka seurauksena varsinainen fibriinin muodostuminen tapahtuu.

(Robbins Basic pathology 2013).

2.3 OIREET

Keuhkoembolian oireisto vaihtelee täysin oireettomasta hengityksen ja verenkierron romahtamiseen ja äkkikuolemaan. Oireisto on epäspesifinen ja sekoittuu helposti muihin sairauksiin. (Keuhkosairaudet, Duodecim 2013). Vaikka laskimotromboembolia on sydäninfarktin ja aivohalvauksen jälkeen yleisin kardiovaskulaarinen diagnoosi, keuhkoembolia on silti yleisimpiä alidiagnosoituja tiloja (Schiff ja työtoverit 2009 ja Weinberg ja työtoverit

2019, ks. Ishaaya ja Tapson 2020). Erotusdiagnostisesti olennaisia sairauksia ovat erityisesti sydän ja keuhkosairaudet, kuten sydäninfarkti ja pneumonia.

Keuhkoembolioita on eri kokoisia. Lähinnä hemodynamiikan vaarantavat isot emboliat aiheuttavat kuolleisuutta ja sairastavuutta (Doherty 2017). Keuhkoembolian mahdolliset oireet ja niiden vakavuus vaihtelevatkin embolian aiheuttaman keuhkoverenkierron tukkeuma-asteen sekä sydämen ja verenkierron kuormituksen mukaan (Kruger ja työtoverit 2019). On arvioitu, että keuhkoembolioista jopa 50 % on oireettomia (Goldhaber ja työtoverit 1999, ks. Kruger ja työtoverit 2019) ja noin 10 % keuhkoembolioista ja syvistä laskimotukoksista löydetäänkin sivulöydöksenä (Keuhkosairaudet, Duodecim 2013). Oireiston toisena ääripäänä 20–25 % keuhkoembolioista ilmenee yhtäkkisenä kuolemana (Heit 2008, Ks. Hans ja Jensen 2015). Syvän laskimotukoksen saaneista potilaista arviolta 1/100 kuolee keuhkoembolian vuoksi (Ramzi ja Leeper 2004, ks. Eichinger ja työtoverit 2013).

Keuhkoembolian oireita ovat yleisyysjärjestyksessä: hengenahdistus (82 %), yhtäkkinen pleuriittinen tai keskellä rintaa tuntuva kipu (49 %), yskä (20 %), pyörtyminen (14 %) ja veriyskä (7 %). Lisäksi oireina voi olla takykardia, syanoosi, tihentynyt hengitys, matala kuume sekä oikean kammion toimintahäiriön merkit. (Belohlavek ja työtoverit 2013, Goldhaber ja työtoverit 1999, ks. Kruger ja työtoverit 2019). Kellerin ja työtoverien kohorttitutkimuksen mukaan (2019) miehillä keuhkoembolia esiintyy naisia useammin provosoitumattomana tai syövän yhteydessä. Oireistoltaan naisilla esiintyi miehiä useammin hengenahdistusta ja miehillä taas enemmän veriyskää, muuten miesten ja naisten oireistoissa ei havaittu eroa.

Syvä laskimotukos on keuhkoembolian tärkein aiheuttaja, ja sen ilmeneminen voi viitata keuhkoemboliankin olemassaoloon tai kehittymiseen, joten syvän laskimotukoksen oireiden tunnistaminen on tärkeää. Syvän laskimotukoksen mahdollisia oireita ovat alaraajan turpoaminen, punoitus ja kipu, jalan poikkeuksellinen väsyneisyys, laajentuneet pinnalliset laskimot, pohkeen kireys ja kuoppaturvotus.

Laskimotukos voi usein olla myös täysin oireeton. (Eichinger ja työtoverit 2013).

2.4 DIAGNOSTIIKKA

Diagnoosin teossa käytetään esitietoja, statuslöydöksiä, laboratorionkokeita ja kuvantamistutkimuksista laskimoiden UÄ-kuvantamista sekä keuhkoembolian TT-angiografiaa. Kliinisesti ja riskitekijöiden perusteella arvioidun ennakkotodennäköisyyden ollessa pieni tai kohtalainen, D-dimeerimääritys riittää laskimotukoksen poissulkemiseen. D-dimeerin nousu ei ole kuitenkaan spesifinen syvälle laskimotukokselle tai keuhkoembolialle, ja erityisesti laskimotukoksen ennakkotodennäköisyyden ollessa suuri, siirrytään suoraan kuvantamistutkimuksiin. (Laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypähoito-suositus 2016; www.kaypahoito.fi)

Keuhkovaltimoiden tietokonekuvantaminen on sensitiivinen ja spesifinen keino löytää keuhkoembolia. Kuitenkin kuvantamispäätöstä tehdessä pitää punnita säde- ja varjoainerasituksen mahdolliset negatiiviset vaikutukset: mm. munuaishaitat ja syöpäriskin lisääntyminen (Stein ja työtoverit 2006, Mettler ja työtoverit 2009, Shauer ja Linton 2009, Berrington de Gonzalek ja työtoverit 2009, Davenport ja työtoverit 2013 ja Gomez-Outes ja työtoverit 2015, ks. Richardson ja työtoverit 2019). Pienimpien hyytymien kohdalla huomattavaa on, että pienien verihyytymien suodattaminen kuuluu keuhkojen normaaleihin tehtäviin, eikä niiden esiintyminen siis ole aina merkki sairaudesta. Nykyisillä tarkoilla kuvantamismenetelmillä pystytään havaitsemaan hyvinkin pieniä tukoksia, ja kuolleisuus tällaiseen pieneen emboliaan muuten terveellä avohoitopotilaalla, jonka fysiologia toimii normaalisti, on lähes 0 %. Pienten embolioiden kohdalla keuhkoembolian diagnostiikkaan ja hoitoon liittyvä riski voikin siis nousta suuremmaksi mahdolliseksi kuolemanriskiksi kuin itse tukos. (Newman ja Schringer 2011, ks. Doherty 2017).

2.5 RISKITEKIJÄT

Laskimotromboembolian klassisia riskitekijöitä ovat synnynnäinen tai hankittu hyperkoagulaatiotila, suonien seinämän vauriot ja veren

hidastuneen virtauksen tai mekaanisen virtausesteen aiheuttama staasi (Duodecim Keuhkosairaudet 2013, Soo Hoo 2013). Osa riskitekijöistä on geneettisiä ja pysyviä, osa taas hankittuja tai ohimeneviä tiloja (Jaffer 2008, ks. Elchinger ja työtoverit 2013). Lisääntynyt tukosalttiustila syntyy, kun hyytymistasapainoon vaikuttavien komponenttien määrässä tapahtuu muutos tai laskimossa tapahtuu muu tromboosiriskiä lisäävä muutos (Franco ja Reitsma 2001 ja Rosendaal ja Reitsma 2009, ks. Soo Hoo 2013).

Laskimotromboosin tärkeimpiä riskitekijöitä ovat: perimä, ikä, maligniteetti, raskaus, yhdistelmäehkäisyvalmisteet, hormonikorvaushoito, ylipaino, immobilisaatio, trauma, leikkaukset ja aiemmat laskimotukokset (Soo Hoo 2013). Lisäksi riskitekijöitä ovat tupakointi, tulehdukselliset sairaudet (mm. krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet, IBD), vaikeat infektiot, diabetes, nefroottinen oireyhtymä, uremia ja hematologiset sairaudet (Keuhkosairaudet, Duodecim 2013). Crous-Boun ja työtoverien artikkelissa (2016) mainitaan mahdollisiksi laskimotukosriskitekijöiksi myös kortikosteroidit ja ilmansaasteet. Samassa artikkelissa pohditaan statiinien käytön mahdollisesti laskevan laskimotukos riskiä. Artikkelin mukaan tutkimustulokset olivat kuitenkin ristiriitaisia. Lidegaardin ja työtoverien (2009) artikkelissa todettiin myös alhaisemman koulutustason liittyvän suurempaan laskimotukosriskiin.

Perinnölliset tekijät ovat aiheuttajina yli 25 %:ssa ensikertalaisten laskimotukoksissa. (Beckman ja työtoverit 2010, Heinemann ja Dinger 2007 ja Lidegaard ja työtoverit 2012, ks. Han ja Jensen 2015). Laskimotukoksille altistaa geneettisistä syistä johtuva puute luonnollisista antikoagulanttiproteiineista (antithromboonista, proteiini C:sta tai S:sta), hyytymistä edistävä faktori V Leiden- tai prothrombiinimutaatio taikka kohonnut määrä protrombiinia, faktori VII, IX ja XI:aa (Eichinger ja työtoverit 2013). Tällä hetkellä tunnetaan kaikkiaan seitsemän geneettistä riskitekijää thrombofilialle. Faktori V Leiden on tunnetuin perinnöllisen trombofilian aiheuttaja ja sen esiintyvyys väestössä on noin 4–5 % luokkaa. (Folsom ja työtoverit 2002 ja Dowling ja työtoverit 2003, ks. Crous-Bou ja työtoverit

2016). Protrombiinin geenimutaatio on seuraavaksi yleisin geenivirhe, jonka esiintyvyys on noin 2–4 % ja jonka aiheuttama laskimotromboosiriski on hetero- tai homotsygoottisuudesta riippuen 2–10-kertainen normaaliväestöön verrattuna. (Herrington ja työtoverit 2002, De Stefano ja työtoverit 1998, Hillarp ja työtoverit 1997, Poort ja työtoverit 1996 ja Rosendaal ja työtoverit 1998, ks. Crous-Bou ja työtoverit 2016). Etnisiäryhmiä verratessa Faktori V Leiden sekä protrombiinin geenimutaatiot ovat tummaihoisessa väestössä valkoihoista väestöä harvinaisempia (Buckner ja Key 2012 ja Zakai ja McClure 2011, ks. Crous-Bou ja työtoverit 2016).

Syvät laskimotukokset yleistyvät iän kasvaessa; 15–19-vuotiaiden naisten vuosittainen laskimotromboosi riski on noin 0,7/10 000, kun taas 45–49-vuotiaiden naisten riski on moninkertaistunut vuositasolle 5,8/10 000. (Lidegaard ja työtoverit 2012, ks. Han ja Jensen 2015). Toisen lähteen mukaan 25-vuotiaiden naisten laskimotukosriski on 51/100 000 ja riski tuplaantuu tasolle 123/100 000 50 vuoden ikään mennessä. 50 vuoden iän jälkeen riskin kasvu kiihtyy selvästi: 60 vuoden ikään mennessä riski on 207/100 000 ja 80 vuoden ikään mennessä 703/100 000. Vastaava riskin kasvaminen iän mukaan on nähtävissä myös miehillä. (Naess ja työtoverit 2007, ks. Elchinger ja työtoverit 2013). Hedelmällisessä iässä olevien naisten riski syvään laskimotukokseen on selvästi suurempi kuin miesten. Kuitenkin iän kasvaessa riskin suuruus muuttuu: jo 60–69-vuotiaiden ikäryhmässä miesten syvälaskimotukostapausten määrä ylittää selvästi naisten tukosmäärän (3,3/1000 vs. 2,2/ 1000). (Nordström ja työtoverit 1992, ks. Eichinger ja työtoverit 2013). Iän mukana faktori VII, VIII ja IX määrä kasvaa ja proteiini C:n tasot laskevat tukostaipumusta lisäten. Toisaalta iän lisääntyessä samalla usein myös muiden riskitekijöiden ilmeneminen lisääntyy aktiivisuuden vähetessä ja maligniteetti riskin kasvaessa, mikä voi osaltaan selittää riskin kohoamista. (Lowe ja työtoverit 1997 ja Silverstein ja työtoverit 2007, ks. Soo Hoo 2013).

Ylipaino nostaa laskimotromboosi riskiä 2–3-kertaiseksi normaalipainoisiin naisiin verrattuna (Edelman ja Jensen 2012, Edelman 2009, Shapiro ja Dinger 2010, ks. Han ja Jensen 2015). Riskiä nostavaksi ylipainoksi lasketaan BMI yli 30 (Eichinger ja työtoverit 2008, Allman-Farinelli 2011, ks. Soo Hoo 2013). Kohonnut riski vaikuttaisi liittyvän ylipainosta johtuvaan mahdolliseen laskimostaasiin, hyytymistä suosivien tekijöiden määrän kasvuun sekä fibrinolyttisen aktiivisuuden pienenemiseen. Ylipaino nostaa laskimotukosriskiä molemmilla sukupuolilla, mutta ylipainoisten naisten riski on miehiä suurempi. Tanskalaisessa tutkimuksessa tutkittiin vartalon rasvan jakautumisen vaikutusta laskimotromboosiriskiin ja todettiin kaikkien varianttien kohottavan riskiä; korkean BMI:n lisäksi assosiaatio kohonneeseen laskimotukosriskiin löydettiin sekä painon, vyötärön ja lantion ympärysmittan että vartalon rasvaprosentin kanssa. (Allman-Farinelli 2011 ja Stein ja työtoverit 2005 ja Severinsen ja työtoverit 2009, ks. Eichinger ja työtoverit 2013).

Raskauden aiheuttama tukosriski on vuositasolla noin 20/10 000 naista. (Sitruk-Ware ja työtoverit 2016). Toisen lähteen mukaan raskauden aikainen laskimotukosriski on kohonnut 4–5-kertaiseksi ja jopa 20-kertaiseksi synnytyksen jälkeisen kolmen kuukauden lapsivuodekauden, puerperiumin aikana. Laskimotromboosiriski kohoaa siis koko raskauden ajan. Raskauden aikana laskimotromboosi ilmenee tyypillisesti syvänä laskimotukoksena vasemmassa iliofemoraalilaskimossa, ja synnytyksen jälkeen keuhkoemboliatkin yleistyvät. (Heit ja työtoverit 2005, James 2009, James ja työtoverit 2005, James ja työtoverit 2006, ks. Soo Hoo 2013). Normaaliin raskauteen kuuluu hyytymisherkkyuden lisääntyminen; trombiinin muodostus lisääntyy, samoin fibrinolyysi (Eichinger ja työtoverit 1999, ks. Eichinger ja työtoverit 2013). Faktori V, VII, VIII, IX, X ja XII sekä Von Willebrand -antigeenin tasot nousevat ja toisaalta proteiini S:n, faktori XI ja verihiutaleiden määrä pienenee raskauden aikana. Lisäksi resistenssi proteiini C:lle lisääntyy. (Hellgren 2003, Eichinger ja työtoverit 2013).

Maligniteetti kohottaa laskimotukosriskiä vähintään seitsemänkertaiseksi. Maligniteettityyppi vaikuttaa tukosriskin suuruuteen: suurin riski on haima- ja kolorektaalisyövän sekä aggressiivisten, metastasoineiden ja korkean graduksen tuumorien kohdalla. (Bloom ja työtoverit 2005, Chew ja työtoverit 2006, Ahlbrecht ja työtoverit 2012, ks. Soo Hoo 2013). Toisen artikkelin mukaan korkea laskimotukosriski on haima- ja paksusuolensyövän lisäksi aivo-, haima-, munasarja-, vatsa-, keuhko-, munuais- ja luusyövässä (Chew ja työtoverit 2006 ja Blom ja työtoverit 2006, ks. Heit ja työtoverit 2016). Useat tuumorit yli-ilmentävät hyytymiskaskadia aktivoivaa kudostekijää, minkä ajatellaan olevan mahdollinen syy lisääntyneeseen tukosriskiin. Lisäksi kasvaimen solukalvo, kasvaimen usein aiheuttama paikallinen hypoksia ja sytokiinit lisäävät hyytymisaktiivisuutta. Itse tuumorin lisäksi syöpähoidotkin lisäävät laskimotromboosiriskiä mm. leikkausten ja sädehoidon aiheuttaman riskin kautta. (Sousou ja Khorana 2009, Tesselaar ja työtoverit 2007, Khorana ja Connolly 2009, ks. Soo Hoo 2013). Artikkelin mukaan erityisesti immunosuppressiiviset syöpähoidot ja kemoterapia kohottavat laskimotukosriskiä (Heit ja työtoverit 2000 ja Blom ja työtoverit 2006, ks. Heit ja työtoverit 2016).

Hormonikorvaushoito vaihdevuosien jälkeen lisää syvän laskimotukoksen riskiä 2–4-kertaiseksi (Rosendaal ja työtoverit 2003, Eichinger ja työtoverit 2013). Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ja eksogeenisen estrogeenin laskimotukosriskistä kerrotaan enemmän luvussa 3.2.

Laskimotromboosin sairastaneista potilaista 30 %:lla tukos uusiutuu 10 vuoden sisällä (Heit, 2006, ks. Eichinger ja työtoverit 2013). Uusiutumiskasvu on suurempi provosoimattomissa ja idiopaattisissa tukoksissa. Uusiutumiskasvu lisää mm. maligniteetti, laskimotukoksen proksimaalinen sijainti ja lyhyt antikoagulanttihoito. (Hansson ja työtoverit 2000, Heit ja työtoverit 2000, Kyrle ja työtoverit 2010, ks. Soo Hoo 2013). Myös miessukupuoli altistaa laskimotromboosin uusiutumiselle (Kyrle ja työtoverit 1997, Ks. Eichinger ja työtoverit 2013). Toisen tutkimuksen mukaan laskimotromboemboliaa uusii 11,2 %:lla jo kahden viikon sisällä

ensimmäisestä tukoksesta huolimatta antikoagulanttihoidosta (Heit ja työtoverit 2017, ks. Rali ja Criner 2018).

Viimeaikainen suuri leikkaus nostaa laskimotukosriskiä noin viisinkertaiseksi johtuen pitkittyneestä immobilisaatiosta ja inflammaatiota suosivien tekijöiden sekä hyytymisjärjestelmän aktivoitumisesta (Desciak ja Martin 2011, ks. Ishaaya ja Tapson 2020). Tutkimuksen mukaan 50 % leikkauksen aiheuttamista syvistä laskimotukoksista saa alkunsa jo leikkauksen aikana ja 30 % kehittyy seuraavan 48 tunnin aikana (Nicolaides ja työtoverit 1972, ks. Soo Hoo 2013). Ortopediset leikkaukset aiheuttavat leikkauksista suurimman riskin laskimotukoksen kehittymiselle (Soo hoo 2013). Laskimotukosriskiä kohottava immobilisaatio voi johtua muustakin kuin leikkauksesta; tyypillisenä esimerkkinä pitkä lentomatka tai vuodelepoa vaativa sairastelu. Immobilisaatio kohottaa laskimotukosriskiä aiheuttamalla laskimostaasia (Desciak ja Martin 2011, ks. Ishaaya ja Tapson 2020).

Laskimo- ja valtimotukossairauksilla on runsaasti yhteisiä hyperkoagulaatiotilaan liittyviä riskitekijöitä. Kiistanalaista vielä on, ovatko taudit itsessään toistensa riskitekijöitä ja voisiko esimerkiksi statiineja hyödyntää laskimotromboosin ennaltaehkäisyssä. (Prandoni 2020). Mahdolliseksi taustamekanismiksi tautien väliseen yhteyteen on ehdotettu endoteelin toimintahäiriötä ja inflammaatioreaktiota. (Migliacci ja työtoverit 2007 ja Simes ja työtoverit 2018, ks. Prandoni 2020).

3 HORMONAALINEN YHDISTELMÄEHKÄISY

Ensimmäiset hormonaaliset yhdistelmäehkäisytabletit kehitettiin 1950-luvun loppupuolella (Soo Hoo 2013). Suomessa e-pillereitä on ollut käytössä 1962 alkaen. (Naistentaudit ja synnytykset, Duodecim 2019). Laajalti käytössä olevia hormonaalisia yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään raskauden ehkäisyyn lisäksi mm. aknen ja kuukautiskipujen hoitoon (Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives 2010, ks. Dulicek ja työtoverit 2018). Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ovat yhdistelmäehkäisytabletit, ehkäisykannus ja ehkäisyrenkas.

Hormonaaliset yhdistelmäehkäisyvalmisteet koostuvat kahdesta komponentista; estrogeenista ja syntetisoidusta progestiinista (Han ja Jensen 2015). Yhdistelmäehkäisyvalmisteita voidaan luokitella estrogeeniannoksen, progestiinityypin tai antoreitin mukaan (Plu-Bureau ja työtoverit 2013). Eri komponenttimäärien ja -yhdistelmien vuoksi yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ominaisuudet vaihtelevat sivuvaikutuksiltaan ja tukosriskiltään.

Estrogeenikomponentin tärkein tehtävä ehkäisytabletteissa on kohdun limakalvon ylläpito (Kaaja ja työtoverit 1999), jolla ehkäistään välivuotoja. Yleisimmin yhdistelmäehkäisyvalmisteissa käytössä oleva estrogeeni on etinyyliestradioli. Vuosien saatossa ja pillerien kehittyessä etinyyliestradiolin määrää on pienennetty nykyiseen 20–30 µg tasoon (Stegeman ja työtoverit 2017). Nykyisin vaihtoehtona on myös luonnollista estradiolia sisältäviä tabletteja, jotka ovat estrogeenisiltä vaikutuksiltaan etinyyliestradiolia lievempiä (Junge ja työtoverit 2011, ks. Sitruk-Ware 2016).

Progestiiniosan tehtävänä on varsinainen raskauden ehkäisy estämällä ovulaatio (Kaaja ja työtoverit 1999). Progestiineja voidaan jaotella mm. kemiallisen rakenteen, ominaisuuksien tai kehitysajankohdan mukaan. Kemiallisen rakenteen perusteella progestiineja voidaan jaotella testosteroni- ja progesteronijohdannaisiin sekä edelleen tarkempiin alaryhmiin tiettyjen hiiliketjun hiilien metyloinnin ja asetyloinnin perusteella (Stanczyk ja työtoverit 2013, ks. Han ja Jensen 2015). Sukupolvien mukaisessa jaottelussa progestiinit jaotellaan kolmeen eri ryhmään progestiinien kehitysajankohdan mukaan: ensimmäinen sukupolvi on kehitetty 1960-luvulla, toinen 1970-luvulla ja kolmas sukupolvi 1980–1990-luvuilla. Lisänä on vielä aiempaan luokitteluun kuulumattomat antiandrogeeninen syproteroniasetaatti ja antimineralokortikoidinen drospirenoni. (Rosendaal ja työtoverit 2002 ja FSRH Statement Venous Thromboembolism (VTE) and hormonal contraception 2014, ks. Gialeraki ja työtoverit 2018). Taulukossa 1 on esitetty progestiinien sukupolvijaottelu

pohjautuen Kaajan ja työtoverien (1999) sekä Stegemanin ja työtoverien (2013) artikkeleista kerättyyn tietoon.

Taulukko 1:

1. sukupolvi	2. sukupolvi	3. sukupolvi	Luokittelemattomat
- Noretisteroni - Lynestrol	- Levonorgestreeli - Norgestimaatti (metaboloituu levonorgestreeliksi)	- Desogestreeli - Gestodeeni	- Drospirenoni - Syproteroniasetaatti

Progестиinit eroavat kemialliselta rakenteelta toisistaan ja niiden pintaproteiinit ovat erilaiset. Progестиinireseptoreihin sitoutumisen lisäksi progестиinit voivat pintaproteiineistaan riippuen sitoutua myös muihin reseptoreihin: progестиinit voivat sitoutua androgeeni-, estrogeeni-, glukokortikoidi- tai mineralokortikoidireseptoreihin aiheuttaen mahdollisia agonistisia tai antagonistisia vaikutuksia. (Stanczyk ja työtoverit 2013, Conneely ja Lydon 2000, ks. Sitruk-Ware ja työtoverit 2016).

Eri progестиineilla on siis erilaiset sivuvaikutusprofiilit, mikä osaltaan vaikuttaa yhdistelmäehkäisytablettien valintaan. Suurin osa progестиineista aktivoi androgeeni- ja glukokortikoidireseptoreja (Sasagava ja työtoverit 2008, ks. Sitruk-Ware ja työtoverit 2016). Androgeenisia sivuvaikutuksia ovat mm. akne, painon nousu ja lipidimuutokset (Stanczyk ja Archer 2014)). Etinyliestradiolin on havaittu nostavan HDL-tasoa. Progестиinit sen sijaan vaikuttavat päinvastaiseen suuntaan, lipidivaikutuksen vaihdellen progестиinin androgeenisuusteen mukaan. Yhdistelmäehkäisyvalmisteet saattavat myös lisätä insuliiniresistenssiä ja vaikutuksen voimakkuuden uskotaan olevan myös yhteydessä progестиinin androgeenisuuteen estrogeenin lisäksi. (Skouby ja työtoverit 1990, ks. Stanczyk ja Archer 2014). Negatiivisten sivuvaikutusten välttämiseksi kolmanteen ja niin kutsuttuun neljanteen sukupolveen kuuluvien progестиinien ominaisuudet on kehitetty aiempia progестиineja vähemmän androgeenisiksi.

Yhdistelmäehkäisytablettit metaboloituvat maksan kautta ja metaboloituminen alkaa jo heti imeytyessä maksan ensikierron kautta. Metaboliaan kuuluvia vaiheita ovat konjugaatio ja hydroksylaatio, jotka

inaktivoivat yhdisteitä ja muokkaavat niitä vesiliukoisiksi ja munuaisten tai sapen kautta erittyviksi. (Stegeman ja työtoverit 2017).

4 TULOKSET

4.1 YLEISTÄ

Naisten vuosittainen laskimotukosriski ilman riskitekijöitä ja hormonaalisen yhdistelmäehkäisyyn käyttöä on 0,48 %. Perinnöllistä trombofiliaa sairastavien naisten kohdalla perusriskitaso on selvästi suurempi: 4,6 %. (Van Vlijmen ja työtoverit 2007, ks. Blanco-Molina ja Monreal 2010).

Hormonaalisen yhdistelmäehkäisyyn käyttäjien laskimotukosriski on keskimäärin noin nelinkertainen ei-käyttäjiin verrattuna: vuosittain tukoksen saa arviolta 7/10 000 naista. (Heit ja työtoverit 2016, ks. Sitruk-EsWare ja työtoverit 2016). Kuolettavan keuhkoembolian riski hormonaalisten yhdistelmävalmisteiden käyttäjillä on vuosittain noin 10,5/1 000 000 naista (Parkin ja työtoverit 2000, ks. Blanco-Molina ja Monreal 2010).

Hormonaaliset yhdistelmäehkäisyvalmisteet ovat yleisin taustasy syy hedelmällisessä iässä olevien naisten laskimotrombooseihin (WHO scientific group 1998 ja Battaglioli ja Martinelli 2007, ks. Blanco-Molina ja Monreal 2010). Blanco-Molinan ja työryhmän 2009 tekemässä tutkimuksessa analysoitiin riskitekijöitä ja laskimotukoksen kliinistä ilmenemää laskimotukokseen sairastuneilla alle 50-vuotiailla. Tutkimuksessa todettiin alle 50-vuotiaiden naisten laskimotukostapauksista 1/3 tapahtuvan hormonaalisen yhdistelmäehkäisyyn käyttäjille ja yhteys korostui alle 25-vuotiaiden ikäryhmässä, jossa tukoksista jopa 70 % oli ehkäisyyn käyttäjillä. Lisäksi ilman muita riskitekijöitä ilmenneistä tukoksista 48 %:lla taustalta löytyi yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä. (Blanco-Molina ja työryhmä 2009, ks. Blanco-Molina ja Monreal 2010).

Riskin suuruus vaihtelee yhdistelmäehkäisyvalmisteen komponenteista ja hormoniannoksista riippuen. (Martinez ja työtoverit 2012, de Bastos ja työtoverit 2014 ja Dinger ja työtoverit 2007, ks. Beyer-Westendorf ja työtoverit 2018). Myös yhdistelmävalmisteen antoreitillä, hormonaalisen

yhdistelmäehkäisyyn käytön kestolla sekä muiden kuin ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvien riskitekijöiden määrällä on vaikutusta laskimotromboosiriskin suuruuteen (ks. Blanco-Molina ja Monreal 2010). Yhdistelmäehkäisyyn käyttäjistä ylipainoisilla, tupakoivilla ja perinnöllistä trombofiliaa sairastavilla on suurin laskimotromboosiriski (Eichlinger ja työtoverit 2013). Dulicekin ja työtoverien kohorttitutkimuksessa (2018), jossa tutkittiin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien muiden laskimotukosriskitekijöiden vaikutusta laskimotukoksen syntyyn, saatiin samansuuntainen tulos. Tutkimuksessa 700 laskimotukoksen saanutta naista valittiin tarkasteltaviksi: kaikista tapauksista 44,7 %:lla taustalta löytyi trombofilia ja 25 % tukoksen saaneista oli tupakoijia.

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aiheuttama laskimotromboosiriski on suurimmillaan ensimmäisen kolmen kuukauden aikana aloituksesta: ensimmäisen kolmen kuukauden ajan riski on 4,1-kertainen. Riski lievenee ajan kuluessa: ensimmäiseen vuoteen asti riski on 2,1-kertainen ja vielä neljään vuoteen saakka 1,9-kertainen. (Lidegaard ja työtoverit 2011, ks. Beyer-Westendorf ja työtoverit 2018). Kohonnut laskimotromboosiriski normalisoituu kolmen kuukauden kuluttua yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen (Gomes ja Deitcher 2004 ja Lidegaard ja työtoverit 2002 ja Bloemenkamp ja työtoverit 2000, ks. Gialeraki ja työtoverit 2018).

Joidenkin tutkimuksien mukaan aiemmin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneillä on tauon jälkeen suurentunut laskimotukosriski samaa pilleriä aloittaessa. Ero voi kuitenkin selittyä myös ajan mukana tapahtuneissa muutoksissa perusriskitasossa (mm. ikä). Myös pillerien vaihtaminen ehkäisyrenkaaseen, ehkäisytablettiin tai toisiin pillereihin kohottaa tukosriskiä – riippumatta siitä siirrytäänkö toisen sukupolven pillereistä kolmanteen vai toiseen suuntaan. Ilmiön taustasyynä ajatellaan olevan uudenlaisen hormonikombinaation aiheuttama lievä muutos maksan hyytymistekijätasapainossa. (Suisa ja työtoverit 2000, Jensen ja työtoverit 2008, ks. Han ja Jensen 2015).

Estrogeenit, progestiinit ja androgeenit vaikuttavat toinen toisiinsa sekä maksan metaboliaan (Ansbacher 2001 ja Canonico ja työtoverit 2007, ks. Han ja Jensen 2015). Maksan metaboliaan vaikuttamalla estrogeenit ja progestiinit vaikuttavat samalla laskimotukostaipumukseen. Yhdistelmäehkäisyvalmisteet muuttavat hyytymistekijöiden ja antikoagulanttiproteiinien kuten proteiini S:n ja kudostekijäriippuvaisen hyytymisreitin inhibiittorien sekä fibrinolyyttisten tekijöiden määriä (van Hylckama Vlieg ja Middeldorp 2011, Ks. Eichinger ja työtoverit 2013). Emmersonin ja työtoverien tutkimuksessa (2018) tutkittiin kahden etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävän yhdistelmäehkäisytabletin vaikutusta veren viskositeettiin. Tutkimuksessa todettiin ehkäisytablettien aiheuttavan hyytymistasapainon siirtymistä hyytymistä suosivaan suuntaan, fibriinin ja verihiutaleiden spontaania aktivoitumista sekä punasolujen muodon muuttumista solukalvovaurion merkinä (Stocco ja työtoverit 2015, ks. Emmerson ja työtoverit 2018).

Muiden laskimotromboosien tapaan, myös yhdistelmäehkäisytablettien aiheuttama tukos ilmenee useimmiten syvänä laskimotukoksena alaraajassa tai keuhkoemboliana. Kuitenkin harvinaisina tapauksina tukos voi sijaita myös yläraajassa tai vatsaontelossa, ilmetä aivojen sinustromboosina tai esiintyä pinnallisena laskimotromboflebiittinä. (de Bastos ja työtoverit 2014, Ks. Gialeraki ja työtoverit 2018).

4.2 ESTROGEENIN OSUUS LASKIMOTUKOKSISSA

Suun kautta otettu estrogeeni kohottaa tromboosiriskiä lisäämällä trombiinin tuotantoa ja aiheuttamalla resistenssiä aktivoitua proteiini C:tä kohtaan (Soo Hoo 2013). Toisen lähteen mukaan hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden estrogeeni lisää tukosriskiä lisäämällä trombogeenisten hyytymistekijä I, II, VII, VIII ja X määriä sekä vähentämällä hyytymistä ehkäisevien kudospasminogeeniaktivaattorin, antiplasmiinin ja proteiini S:n määriä. (Oral contraceptive and hemostasis study group 2003, Vandenbrocke ja työtoverit 1994 ja Kemmeren ja työtoverit 2004, ks. Han ja Jensen 2015). Laskimotukosriski on annosriippuvainen: 50 µg etinyyliestradiolia sisältävät ehkäisytablettit aiheuttavat suuremman

tukosriskin kuin alle 35 µg sisältävät ja vastaavasti yli 30 µg sisältävät pillerit aiheuttavat suuremman tukosriskin kuin 20 µg sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (Bloemenkamp ja työtoverit 1999 ja Lidegaard ja työtoverit 2002, ks. Gialeraki ja työtoverit 2018). Lukemissani artikkeleissa, katsauksissa ja tutkimuksissa estrogeenilisan annosriippuvaisuudesta ja yhteydestä laskimotukosriskin kasvuun oltiin yhtä mieltä joka tutkimuksessa.

Tanskassa tehtiin tutkimus endogeenisen estradiolipitoisuuden vaikutuksesta laskimotromboosiriskiin. Arviossa oli mukana 4 658 naista, joilla ei ollut ulkoista estrogeenivalmistetta käytössä. Tutkimuksessa todettiin, että vaikka peroraalisella estrogeenilla on yhteys kohonneeseen laskimotukosriskiin, endogeenisinä korkeillakaan estradiolin konsentraatioilla ei havaittu olevan yhteyttä syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboliariskin kohoamiseen. Vanhetessa naisten estradiolitasot myös madaltuvat (yli 50-vuotiaiden ikäryhmä verrattuna alle 50-vuotiaisiin), vaikka laskimotukosriski päinvastoin kasvaa. (Holmegard ja työtoverit 2014). Toisaalta Machin ja Racnin artikkelissa (2020) mainitaan lisääntyneen endogeenisen estrogeenin ja progestiinin tuotannon raskauden, polykystisen munasarjasyndrooman tai hedelmöityshoitojen yhteydessä lisäävän tromboosiriskiä (James 2009 ja Westerlund ja työtoverit 2012, ks. Machin ja Racnin 2020).

Estrogeenit aktivoivat maksaglobuliinien synteesiä (Ansbacher 2001 ja Canonico ja työtoverit 2007, ks. Han ja Jensen 2015). Yleisimmin ehkäisytableteissa käytössä oleva synteettinen etinyyliestradioli on kemiallisen rakenteensa vuoksi metabolialtaan hidasta ja säilyy kudoksissa pitkään. (Goebelsmann ja työtoverit 1985, ks. Sitruk-Ware ja työtoverit 2016). Luonnolliset estrogeenit ovat heikompia estrogeeneja kuin etinyyliestradioli (Junge ja työtoverit 2011, Mueck ja Sitruk-Ware 2011, ks. Sitruk-Ware ja työtoverit 2016): Luonnollinen estrogeeni, estradioli, muokkaantuu jo maksan ensikierron aikana lievemmin vaikuttavaan muotoon, kun taas synteettinen etinyyliestradioli aktivoi maksaa vielä

ensikierron jälkeenkin (Ansbacher 2001 ja Canonico ja työtoverit 2007, ks. Han ja Jensen 2015). Luonnolliseksi estradioliksi metaboloituvan estrogeenikomponentin valinta etinyyliestradiolin sijaan vaikuttaisikin vähentävän laskimotukosriskiä. (Junge ja työtoverit 2011, Mueck ja Sitruk-Ware 2011 ja Agren ja työtoverit 2011, ks. Sitruk-Ware ja työtoverit 2016).

Yksilöiden välillä on myös geneettisiä eroja estrogeenin metaboliassa: Alankomaissa tehdyssä tutkimuksessa tutkittiin 11:tä etinyyliestradioliin metaboliaan osallistuvaa geeniä, joista kahdella havaittiin olevan yhteyttä laskimotukosriskiin (Stegeman ja työtoverit 2017). McDaidin ja työtoverien tutkimuksessa 2017 havaittiin myös vastaava ilmiö löydettyä yhteys yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien etinyyliestradiolin metaboliaan osallistuvan geenin ja laskimotukosriskin väliltä.

4.3 PROGESTIININ OSUUS LASKIMOTUKOKSISSA

Yksin annettuna progestiinit eivät lisää laskimotukosriskiä; pelkkään progestiiniin perustuvilla ehkäisytableteilla, minipillereillä, ei ole havaittu laskimotukosriskiä kohottavaa vaikutusta (Bergandal ja työtoverit 2008, ks. Plu-Bureau ja työtoverit 2013). Sama asia on todettu useissa muissakin artikkeleissa, mm. Lidegaardin ja työtoverien 2009 tehdyssä tanskalaisessa kohorttitutkimuksessa, jossa todettiin, ettei minipillereiden lisäksi myöskään kierukoilla ole laskimotromboosiriskiä nostavaa vaikutusta.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden eron laskimotukosriskissä eri progestiinien välillä ajatellaankin johtuvan progestiinien vaihtelevasta kyvystä vastustaa estrogeenikomponentin stimuloimaa hyytymistekijöiden ja maksaproteiinien tuotantoa. (Lidegaard ja työtoverit 2011 ja van Hylckama Vlieg ja työtoverit 2009, ks. Sitruk-Ware ja työtoverit 2016). Androgeenisten ominaisuuksien on ajateltu olevan olennainen tekijä vaikuttamassa estrogeenin toimintaan (Han ja Jensen 2015). Nyrkkisääntönä nykykäsityksen mukaan onkin, että mitä androgeenisempi progestiini yhdistelmäehkäisyvalmisteessa on käytössä, sitä parempi kyky sillä on vastustaa estrogeenin vaikutusta hemostaattiseen systeemiin ja sitä

pienempi on siis myös laskimotukosriski. (Raps ja työtoverit 2013, ks. Sitruk-Ware ja työtoverit 2016).

Laskimotromboosiriskin suuruuden arvioimiseen sopivaa markkeria ei ole vielä löydetty (Tchaikovski ja Rosing 2010, Odlind ja työtoverit 2002, ks. Han ja Jensen 2015). Kolmannen sukupolven progestiineilla on kuitenkin havaittu olevan korkeammat thrombogeneenisten tekijöiden määrät ja matalammat tukostaipumusta jarruttavien tekijöiden määrät verrattuna toiseen sukupolveen (oral contraceptive and hemostasis study group 2003, Vandenbroucke ja työtoverit 1994 ja Kemmeren ja työtoverit 2004; ks. Han ja Jensen 2015). Lisäksi kolmannen sukupolven kohdalla ilmenee myös toista sukupolvea enemmän aktivoituneen proteiini C:n resistenssiä sekä korkeampaa nousua hormonaalisesti säädellyin sukupuolihormoneihin sitoutuvan globuliinin (SHBG) tasossa. (Tchaikovski ja Rosing 2010, Odlind ja työtoverit 2002, ks. Han ja Jensen 2015). Luotettavan laskimotromboosiriskin suuruutta arvioivan markkerin puuttuessa, SHBG-pitoisuuden ajatellaan karkeasti kuvaavan estrogeenivaikutusten voimakkuutta, sillä estrogeenit lisäävät SHBG:n synteesiä, kun taas vastavaikuttavat progestiinit madaltavat SHBG-tasoa (Stegeman ja työtoverit 2017).

Useat case-control -tutkimukset osoittavat kolmannen sukupolven progestiineja sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien kohottavan laskimotromboosiriskiä 1,5–3-kertaiseksi toisen sukupolven levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisytablettireihin verrattuna. Case-control -tutkimusten lisäksi useat analyysit ja meta-analyysit vahvistavat pienen eron riskitasoissa. Sukupolviluokitteluun kuulumattomilla sypretoniasetaatilla ja drospirenonella vaikuttaisi olevan vastaava laskimotukosriski kuin kolmannen sukupolven progestiineilla. (Gomes ja Deitcher 2004 ja Suissa ja työtoverit 2000 ja Helmerhorst ja työtoverit 1997 ja Heinemann ja työtoverit 1996 ja Lewis ja työtoverit 1996 ja Bateson ja työtoverit 2016, Ks. Gialeraki ja työtoverit 2018). Samansuuntainen tulos saatiin myös Dragomanin ja työtoverien meta-analyysissä (2018), jossa

arvioitiin 22 matala-annoksisten yhdistelmäehkäisytablettien laskimotukosriskiä käsittelevää artikkelia. Analyysin tuloksena todettiin sypretoniasetaatilla, desogestrelillä, drospirenonella, gestodenellä ja lievimminkin dienogestillä olevan 1,5–2-kertainen laskimotukosriski levonorgestreeliä tai norgestimaattia sisältäviin tabletteihin verrattuna.

Progestiiniosan valinnan vaikutusta laskimotromboosiriskin puoltaa Ranskassa havaittu sairaalahoitoa vaativien keuhkoemboliatapauksen vähentyminen nuorten naisten keskuudessa (11,2 % lasku 15–49-vuotiailla ja 27,9 % lasku 15–19-vuotiailla) oletettuna korrelaationa samanaikaiseen muutokseen tiettyntyyppisten e-tablettien reseptien kirjoittamismäärissä; desogestrelä tai drospirenonia sisältävien yhdistelmien käyttö väheni 45 %:lla ja tutkimusten mukaan matalan laskimotukosriskin omaavien yhdistelmäehkäisytablettien käyttö nousi 30 %:lla. (https://www.arznei-telegramm.de/html/sonder/1505041_02.html ja <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etude-de-l-impact-de-la-modification-recente-des-methodes-de-contraception-sur-la-survenue-d-embolies-pulmonaires-chez-les-femmes-de-15-a-49-ans-Point-d-Information>, ks. Beyer-Westendorf ja työtoverit 2018).

4.4 EHKÄISYRENKAAN JA EHKÄISYLAASTARIN LASKIMOTUKOSRISKI

Suomessa käytössä olevia hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ehkäisytablettien lisäksi ovat ehkäisytabletti ja ehkäisyrenkas. Ulkomailta käytössä on pelkkää progestiinia sisältävän injektion lisäksi sekä estrogeenia että progestiinia sisältävä lihakseen injektioitava yhdistelmäehkäisyvaihtoehto (Tepper ja työtoverit 2017). Ehkäisytablettia ja ehkäisyrenkasta on tutkittu huomattavasti vähemmän kuin ehkäisytabletteja, ja kiistanalaista on, onko näillä vaihtoehtoisilla hormonaalisilla yhdistelmäehkäisyvalmisteilla suurempi, pienempi vai yhtä suuri laskimotukosriski kuin hormonaalisilla yhdistelmäehkäisytabletteilla.

Erona ehkäisytabletteihin ehkäisytablettissa ja ehkäisyrenkaassa estrogeenitaso pysyy koko ajan tasaisena ja estrogeenin maksimipitoisuus

on siis pillereitä pienempi. Ehkäisyrenkaan kohdalla estrogeenille altistuminen jää pillereitä pienemmäksi, mutta ehkäisylaastarin kohdalla altistuminen on hieman pillereitä suurempaa. (van den Heuvel ja työtoverit 2005, ks. Tepper ja työtoverit 2017).

Estrogeeni kohottaa laskimotukosriskiä ehkäisylaastarissa ja ehkäisyrenkaassakin käytettynä (Ansbacher 2001 ja Canonico ja työtoverit 2007, ks. Han ja Jensen 2015). Ehkäisylaastarin ja ehkäisyrenkaan on havaittu aiheuttavan vastaavat verihyytymän muodostumista suosivat muutokset kuin suun kautta otetut yhdistelmäehkäisytablettienkin. Havainto on ristiriidassa oletuksen kanssa, jonka mukaan yhdistelmäehkäisytablettien laskimotukosriski aiheutuu maksan metaboliaan vaikuttamisesta. Vaihtoehtoisesti taustasyynä laskimotukosriskin nousulle on mietitty endoteelisolujen tuottamia proteiini S ja TFP1:tä. (Tchaikovski ja Rosing 2010, ks. Gialeraki ja työtoverit 2017).

Tanskalaisessa historialliseen kansalliseen rekisteriin perustuvassa kohorttitutkimuksessa arvioitiin laskimotromboosiriskiä käytettäessä muita hormonaalisen ehkäisyn muotoja kuin ehkäisytabletteja. Ehkäisyrenkaan ja ehkäisylaastarin käyttäjien riskiä verrattiin hormonaalista ehkäisyä käyttämättömien sekä levonorgestreeliä sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien riskiin. Vertailussa huomioitiin ikä, vuodenaika ja koulutus. Tutkimuksessa todettiin ehkäisylaastarin käyttäjillä olevan 7,9-kertainen ja ehkäisyrenkaan käyttäjillä 6,5-kertainen laskimotukosriski hormoniehkäisyä käyttämättömiin samanikäisiin henkilöihin verrattuna. Verrattuna yhdistelmäehkäisytablettienkäyttäjiin, suhteellinen riski ehkäisylaastarin käyttäjillä käytön kesto huomioiden ja vastaavaa progestiinia (norgestimaattia) sisältäviin ehkäisytabletteihin verraten oli 2,2. Vastaavasti ehkäisyrenkaan käyttäjillä levonorgestreeliä sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjiin verratessa ja käytön pituus huomioiden suhteellinen riski oli 1,9. (Lidegaard ja työtoverit 2012).

Toisaalta Dingerin ja työtovereiden suuressa prospektiivisessä tutkimuksessa (2013) seurattiin 33 395 kohdetta 66 489 naisvuoden verran

ja tutkimuksissa todettiin, ettei ehkäisyrenkaan ja ehkäisytablettien laskimotukosriskissä ollut eroa. (Ks. Han ja Jensen 2015). Ristiriitaista tilannetta kuvaa hyvin Tepperin ja työtoverien systemaattinen katsaus (2017), jossa tarkasteltiin kuutta ehkäisytabletti- ja kolmea ehkäisyrenkastutkimusta. Käsitellyissä tutkimuksissa verrattiin ehkäisyrenkaan ja ehkäisytablettien laskimotukosriskiä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvään riskiin. Tutkimukset antoivat keskenään ristiriitaisen tuloksen ja katsauksessakin todettiin epäsuunkautta otettavien hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tromboosiriskiä olevan tarpeellista tutkia vielä lisää.

4.5 TUKOSRISKIN ARVIOINTIA SEKOITTAVAT TEKIJÄT

Kolmannen ja neljännen sukupolven progestiinien suurempi tukosriski verrattuna toisen sukupolven yhdistelmätablettien on kiistelty aihe. Case-control ja tietokantatutkimuksien mukaan uudemmilla sukupolvilla on kaksinkertainen tukosriski levonorgestreeliin eli toisen sukupolven progestiiniin verrattuna. Samaa tulosta ei kuitenkaan ole saatu näkyviin suuressa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa. (Han ja Jensen 2015).

Eri sukupolven yhdistelmäehkäisytablettien laskimotukosriskin arviointia hankaloittaa tukosriskin monitekijäisyys, jolloin kaikkien myötävaikuttavien tekijöiden vaikutusten standardointi on hyvin hankalaa. Esimerkiksi ylipainon, iän ja ensimmäisen käyttövuoden aiheuttamaa riskin kohoamista ei aina huomioida tarpeeksi vertailuissa (Pfeifer ja työtoverit 2017). Lisäksi väestön rakenne mm. ylipainon suhteen on ehkäisytablettien sukupolvien välillä muuttunut sekoittaen vertailuja (Han ja Jensen 2015).

Myös erot vertailuryhmien välillä aiheuttavat mahdollisesti virhettä arviointiin: Lidegaardin ja työtoverien 2009 tutkimuksen mukaan nuoret naiset tyypillisesti käyttävät iäkkäämpiä enemmän uudempien polvien yhdistelmäehkäisytabletteja, jolloin verrokkiryhmät eivät välttämättä vastaa toisiaan keskimääräiseltä iältään. Lisäksi terveiden verrokkiryhmästä saatetaan poistaa mm. aiemmin laskimotukoksen tai syövän sairastaneet madaltaen siis vertailuryhmän laskimotukosriskitasoa.

Ongelmana on myös, että tällä hetkellä tutkimukset ovat luotettavuudeltaan lähinnä Level II-2 -tasoa. Laskimotukoksen harvinaisuuden vuoksi tarvittaisiin suuria randomisoituja tutkimuksia eri yhdistelmäehkäisyvalmisteiden komponenttien tukosriskin arvioimiseksi luotettavasti. (Pfeifer ja työtoverit 2017).

Hyperandrogenisia oireita aiheuttavaa munasarjojen monirakkulaoireyhtymää (PCOS) on myös pohdittu mahdolliseksi itsenäiseksi riskitekijäksi laskimotromboosille, mikä vääristää vertailuja, sillä PCOS-potilaille suositetaan mahdollisimman matala-androgenisia eli uudemman polven ehkäisytabletteja. (Okoroh ja työtoverit 2012, Bird ja työtoverit 2013, ks. Han ja Jensen 2015). Tuoreemman artikkelin mukaan PCOS mainitaan jo itsenäiseksi riskitekijäksi, joka kohottaa laskimotukosriskiä noin 1,5–2-kertaiseksi (22,23,24, ks. Machin ja Racni 2020).

Ongelmana on myös laskimotromboosiriskin suuruuden arvioimiseen sopivan markkerin puuttuminen (Tchaikovski ja Rosing 2010, Odlind ja työtoverit 2002, ks. Han ja Jensen 2015). Vertailussa käytetään todettujen laskimotukosten määrää, jolloin vertailuharhaa eri ehkäisytablettisukupolvien välille luo myös teknologian kehittyminen; nykykehitys mahdollistaa aiempaa pienempien verihyytymien havaitsemisen, sekoittaen siis todettujen laskimotukosten määrien vertailua (Wells ja Anderson 2013, Ks. Han ja Jensen 2015).

5 PÄÄTELMÄT

Hormonaalinen yhdistelmäehkäisy nostaa laskimotukosriskiä ja merkittävää riskin suurenemisesta tulee, mikäli henkilöllä on ehkäisyn lisäksi muitakin laskimotukoksen riskitekijöitä. Riski kohoaa erityisesti perinnöllistä trombofiliata sairastavien kohdalla. Muita laskimotukosriskitekijöitä ovat mm. ikä, ylipaino ja tupakointi. Riskitekijät tulisi kartoittaa ennen yhdistelmäehkäisyn aloittamista. Hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn aiheuttama laskimotukos ilmenee useimmiten alaraajan syvänä laskimotukoksena taikka keuhkoemboliana.

Tutkimuksissa on selkeästi todettu hormonaalisen yhdistelmäehkäisyyn nostavan laskimotukosriskiä. Kuitenkin yhdistelmäehkäisyä käytettäessä raskauden ehkäisyyn, yhdistelmäehkäisyvalmisteiden aiheuttamaa laskimotukosriskiä tulee verrata raskauden aiheuttamaan riskin kohoamiseen; naisella, jolla ei ole laskimotukoksen riskitekijöitä, pillerien aiheuttama riski on hyvin pieni verrattuna raskauden ja lapsivuoteenaikaiseen tukosriskin nousuun. Muilla indikaatioilla aloitetun hormonaalisen yhdistelmäehkäisyyn kohdalla riskiä on arvioitava tarkemmin.

Tutkimusten mukaan estrogeenilla ja sen annoksella on selkeä yhteys laskimotukosalttiuteen. Suositeltavinta laskimotukosriskin kannalta onkin valita ehkäisyvalmiste, jonka estrogeenipitoisuus on mahdollisimman pieni, ja suosia luonnollista estrogeenia sisältäviä valmisteita etinyyliestradiolin sijaan. Progestiinin vaikutus laskimotukosriskiin on kiistellympi aihe. Tämän hetken tietämyksen mukaan progestiineista paras estrogeenivaikutusten vastustuskyky ja siten pienin laskimotukosriski olisi toisen sukupolven levonorgestreelilla. Levonorgestreelin haittapuolena käyttäjän kannalta on sen mahdolliset androgeeniset sivuvaikutukset.

Ehkäisyrenkaan ja ehkäisyalaastarin laskimotukosriskin arviointi vaatii lisätutkimuksia.

LÄHTEET

- Airaksinen, Juhani; Aalto-Setälä, Katriina; Hartikainen, Juha; Huikuri, Heikki; Laine, Mika; Lommi, Jyri; Raatikainen, Pekka; Saraste, Antti 2016: Keuhkoembolia. Teoksessa *Kardiologia. Duodecim*.
- Beyer-Westendorf, J., Bauersachs, R., Hach-Wunderle, V., Zotz, R. B., & Rott, H. (2018). Sex hormones and venous thromboembolism - From contraception to hormone replacement therapy. In *Vasa - European Journal of Vascular Medicine* (Vol. 47, Issue 6, pp. 441–450). Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000726>
- Blanco-Molina, Á., & Monreal, M. (2010). Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. In *Expert Review of Cardiovascular Therapy* (Vol. 8, Issue 2, pp. 211–215). <https://doi.org/10.1586/erc.09.175>
- Crous-Bou, M., Harrington, L. B., & Kabrhel, C. (2016). Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 42(8), 808–820. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592333>
- Doherty, S. (2017). *Pulmonary embolism: An update* (Vol. 46, Issue 11). www.mdcalc.com
- Dragoman, M. v., Tepper, N. K., Fu, R., Curtis, K. M., Chou, R., & Gaffield, M. E. (2018). A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. In *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (Vol. 141, Issue 3, pp. 287–294). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12455>
- Dulicek, P., Ivanova, E., Kostal, M., Sadilek, P., Beranek, M., Zak, P., & Hirmerova, J. (2018). Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females With Oral Contraceptives Use. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(5), 797–802. <https://doi.org/10.1177/1076029617727857>
- Eichinger, S., Evers, J. L. H., Glasier, A., la Vecchia, C., Martinelli, I., Skouby, S., Somigliana, E., Baird, D. T., Benagiano, G., Crosignani, P. G., Gianaroli, L., Negri, E., & Volpe, A. (2013). Venous thromboembolism in women: A specific reproductive health risk. *Human Reproduction Update*, 19(5), 471–482. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt028>
- Emmerson, O., Bester, J., Lindeque, B. G., & Swanepoel, A. C. (2018). The impact of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol and drospirenone on whole blood clot viscoelasticity and the biophysical and biochemical characteristics of erythrocytes. *Microscopy and Microanalysis*, 24(6), 713–728. <https://doi.org/10.1017/S1431927618015453>
- Gialeraki, A., Valsami, S., Pittaras, T., Panayiotakopoulos, G., & Politou, M. (2018). Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. In *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* (Vol. 24, Issue 2, pp. 217–225). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1076029616683802>
- Han, L., & Jensen, J. T. (2015). Does the Progestogen Used in Combined Hormonal Contraception Affect Venous Thrombosis Risk? In *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* (Vol. 42, Issue 4, pp. 683–698). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.07.007>

- Heit, J. A., Spencer, F. A., & White, R. H. (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *41*(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>
- Holmegard, H. N., Nordestgaard, B. G., Schnohr, P., Tybjaerg-Hansen, A., & Benn, M. (2014). Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *12*(3), 297–305. <https://doi.org/10.1111/jth.12484>
- Kaaja, R., Heikinheimo, O., & Rasi, V. (1999). Naisen hormonihoido ja tromboosi. *Duodecim*, *115*, 1235–1243.
- Kaartenaho, Riitta; Brander, Pirkko; Halme, Maija; Kinnula, Vuokko 2013: keuhkoembolia. Teoksessa keuhkosairaudet – Diagnostiikka ja hoito, Duodecim.
- Keller, K., Rappold, L., Gerhold-Ay, A., Hobohm, L., Hasenfuß, G., Konstantinides, S. v., Dellas, C., & Lankeit, M. (2019). Sex-specific differences in pulmonary embolism. *Thrombosis Research*, *178*, 173–181. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.020>
- Kruger, P. C., Eikelboom, J. W., Douketis, J. D., & Hankey, G. J. (2019). Pulmonary embolism: update on diagnosis and management. In *Medical Journal of Australia* (Vol. 211, Issue 2, pp. 82–87). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.5694/mja2.50233>
- Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Aster, John C. 2013: hemostasis and thrombosis teoksessa Robbins Basic Pathology 9. painos, Elsevier Saunders
- Laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypähoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen kardiologisen seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016.(viitattu 18.9.2020). Saatavilla internetistä; www.kaypahoito.fi
- Lidegaard, Ø., Løkkegaard, E., Svendsen, A. L., & Agger, C. (2009). Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ (Online)*, *339*(7720), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2890>
- Lidegaard, O., Nielsen, L. H., Skovlund, C. W., & Løkkegaard, E. (2012). Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *344*. <https://doi.org/10.1136/bmj.e2990>
- Machin, N., & Ragni, M. v. (2020). Hormones and thrombosis: risk across the reproductive years and beyond. In *Translational Research* (Vol. 225, pp. 9–19). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.011>
- McDaid, A., Logette, E., Buchillier, V., Muriset, M., Suchon, P., Pache, T. D., Tanackovic, G., Kutalik, Z., & Michaud, J. (2017). Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users. *PLoS ONE*, *12*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182041>
- Montagnana, M., Cervellin, G., Franchini, M., & Lippi, G. (2011). Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *31*(4), 436–444. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0519-8>
- Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., Fossum, G., Gracia, C., la Barbera, A., Mersereau, J., Odem, R., Penzias, A., Pisarska, M., Rebar, R., Reindollar, R., Rosen, M., Sandlow, J., Sokol, R., Vernon, M., & Widra, E. (2017). Combined hormonal contraception and the risk of venous

thromboembolism: a guideline. *Fertility and Sterility*, 107(1), 43–51.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.027>

Plu-Bureau, G., Maitrot-Mantelet, L., Hugon-Rodin, J., & Canonico, M. (2013). Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 27, Issue 1, pp. 25–34). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.002>

Prandoni, P. (2020). Is there a link between venous and arterial thrombosis? A reappraisal. In *Internal and Emergency Medicine* (Vol. 15, Issue 1, pp. 33–36). Springer.
<https://doi.org/10.1007/s11739-019-02238-6>

Rali, P. M., & Criner, G. J. (2018). Submassive pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(5), 588–598.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2302CI>

Richardson, S., Lucas, E., Cohen, S. L., Zhang, M., Qiu, G., Khan, S., & McGinn, T. (2020). Predictors of Overtesting in Pulmonary Embolism Diagnosis. *Academic Radiology*, 27(3), 404–408. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.04.018>

Sitruk-Ware, R. (2016). Hormonal contraception and thrombosis. In *Fertility and Sterility* (Vol. 106, Issue 6, pp. 1289–1294). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.039>

Soo Hoo, G. W. (2013). Overview and assessment of risk factors for pulmonary embolism. In *Expert Review of Respiratory Medicine* (Vol. 7, Issue 2, pp. 171–191).
<https://doi.org/10.1586/ers.13.7>

Stanczyk, F. Z., & Archer, D. F. (2014). Gestodene: A review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations. In *Contraception* (Vol. 89, Issue 4, pp. 242–252). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2013.12.003>

Stegeman, B. H., Vos, H. L., Helmerhorst, F. M., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H., & van Hylckama Vlieg, A. (2017). Genetic variation in the first-pass metabolism of ethinylestradiol, sex hormone binding globulin levels and venous thrombosis risk. *European Journal of Internal Medicine*, 42, 54–60.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.05.019>

Tapanainen, Juha; Heikinheimo, Oskari; Mäkikallio, Kaarin 2019: Luvussa perhesuunnittelu; raskauden ehkäisy ja sterilisaatio. Kappaleet ”Ehkäisyssä käytettävät steroidit” ja ”Hormonaalinen yhdistelmäehkäisy”. Teoksessa Naisten taudit ja synnytykset. Duodecim.

Tapson, V. F., & Ishaaya, E. (2020). Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. In *F1000Research* (Vol. 9). F1000 Research Ltd.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.21347.1>

Tepper, N. K., Dragoman, M. v., Gaffield, M. E., & Curtis, K. M. (2017). Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. In *Contraception* (Vol. 95, Issue 2, pp. 130–139). Elsevier USA.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.10.005>