

Uudet hormonaaliset ehkäisymenetelmät – joustavampia mahdollisuuksia raskaudenehkäisyyn

Hormonaalisten ehkäisyvälineiden saralla on 2000-luvulla tapahtunut paljon. Markkinoille on tullut uusia, entistä helppokäyttöisempiä ehkäisysteroidivalmisteita. Näitä ovat parenteraaliseen yhdistelmäehkäisyyn suunnitellut ehkäisyrengas ja -laastari. Lisäksi jo pidempään markkinoilla olleita menetelmiä on parannettu ja niiden käyttöaiheet ovat laajentuneet.

Tässä artikkelissa käydään pääpiirteittäin läpi 2000-luvulla markkinoille tulleet uudet hormonaaliset ehkäisymenetelmät ja aiempien menetelmien merkittävästi laajentuneet käyttöaiheet.

Keltarauhashormonit

Keltarauhashormonit on totunnaisesti jaettu kemiallisen rakenteensa perusteella testosteroni- ja progesteronijohdoksiin. Vuonna 2002 Suomen markkinoille tullut progestiini drospirenoni on kuitenkin sukua diureetti spironolaktonille, joten tehokkaiden progestiiniominaisuuksien lisäksi sillä on diureettinen vaikutus (Foidart ym. 2000). Drospirenonia sisältävä yhdistelmäehkäisytabletti sopiikin usein hyvin naiselle, jolla aiempien ehkäisytablettien käyttöön on liittynyt turvotuksia. Joissakin tutkimuksissa myös verenpaine on laskenut jonkin verran (Archer ym. 2005). Siten drospirenonia sisältävää yhdistelmätablettia voidaan kokeilla myös potilaalle, jonka verenpaine on lievästi kohonnut.

Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa drospirenonia sisältävä yhdistelmätabletti on todettu ehkäisyteholtaan ja haittavaikutuksiltaan sekä vuotojen hallinnan suhteen markkinoilla olevan desogestreelia sisältävän yhdistelmätable-

tin veroiseksi. Foidartin ym. (2000) tutkimuksessa koehenkilöiden keskimääräinen paino laski drospirenoniryhmässä ensimmäisen käyttövuoden aikana valmisteen diureettisen vaikutuksen johdosta. Drospirenonilla on myös antiandrogenisia ominaisuuksia: akneleesiot vähenevät samaan tapaan kuin syproteroniasetaattia sisältävien yhdistelmätablettien käytön aikana.

Parenteraalinen yhdistelmäehkäisy

Raskaudenehkäisyssä käytettyjen steroidien tehokas imeytyminen emättimestä havaittiin 1980-luvulla, ja steroidien käyttö ihon kautta on ollut rutiinia vaihdevuosisoireiden hormonihoitossa jo 1990-luvun alusta. Siten steroideja sisältävät ehkäisyrenkaat ja -laastarit ovat johdonmukainen askel pitkään jatkuneessa kehitystyössä.

Ehkäisyrengas. Etinyyliestradiolia (EE2) ja etonogestreeli-keltarauhashormonia vapauttava ehkäisyrengas (kuva 1) on ollut Suomen markkinoilla syksystä 2003 alkaen. Steroidit on pakattu renkaaseen, jonka paksuus on 4 mm ja halkaisija 5,4 cm. Päivittäin vapautuvan EE2:n määrä on 15 µg; etonogestreelia vapautuu vuorokaudessa 120 µg. Etonogestreeli on markkinoilla olevan desogestreeli-keltarauhashormonin



KUVA 1. Ehkäisyrenkas.



KUVA 2. Ehkäisylaastari.

aktiivinen metaboliitti. Markkinoilla olevat ehkäisytabletit sisältävät 20–30 µg EE2:ta yhdistettynä 150 µg:aan desogestreelia. Kaikkien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden – myös ehkäisyrenkaan – vaikutusmekanismi perustuu ovulaation estoon (Mulders ja Dieben 2001).

Ehkäisyrenkasta käytetään yhtäjaksoisesti kolmen viikon ajan. Tämän jälkeen pidetään taukoviikko, jolloin steroidivaikutuksen loppuminen johtaa tyhjennysvuotoon. Renkaan käyttöaikaa voidaan kuitenkin joustavasti pidentää neljään viikkoon. Oddsson ym. (2005) totesivat satunnaistetussa tutkimuksessaan renkaan ehkäisytehon yhdistelmäehkäisytabletin veroiseksi. Vuotojen hallinta oli ensimmäisten käyttökuukausien aikana renkasryhmässä parempi kuin tablettiehkäisyä käyttäneillä. Millerin ym. (2005) tuoreen tutkimuksen mukaan ehkäisyrenkasta voidaan käyttää myös ns. pitkän syklin periaatteen mukaan, esimerkiksi kaksi tai kolme rengasta peräkkäin ilman taukoviikkoa, jolloin vuotopäivien lukumäärä vähenee.

Tutkimuksissa ehkäisyrenkaan käyttöön on liittynyt valkovuodon lisääntynyt esiintyminen, ja tästä on syytä kertoa potilaalle. Teknisiä ongelmia, kuten vierasesineen tuntua, on ilmennyt 3–6 %:lla (Bjarnadóttir ym. 2002, Oddsson ym. 2005). Kuitenkin ehkäisyrenkas häiritsee yhdynnässä vain harvoin. Rengas voidaan tarvittaessa poistaa kolmen tunnin ajaksi ehkäisytehon kär-

simättä, mutta tätä ei kannata rutiinimaisesti suosittaa.

Ehkäisylaastari (kuva 2) on 4,5 x 4,5 cm:n kokoinen, ja se vapauttaa vuorokaudessa 20 µg EE2:ta ja 150 µg norelgestromiini-keltarauhashormonia. Norelgestromiini on markkinoilla olevan norgestimaatti-keltarauhashormonin aktiivinen metaboliitti. Laastari kiinnitetään reiteen, olkavarteen, pakaraan tai vartaloon, ei kuitenkaan rintojen alueelle. Ehkäisylaastari vaihdetaan viikon välein, ja kolmen laastariviikon jälkeen pidetään viikon tauko. Tyhjennysvuotoa voidaan tarvittaessa siirtää jatkamalla laastareiden käyttöä viikon jaksoina. Myös ehkäisylaastarin pitkän syklin käyttöä on tutkittu (Stewart ym. 2005).

Audet'n ym. (2001) satunnaistetussa tutkimuksessa ehkäisylaastarin ja -tabletin ehkäisyteho oli samanlainen. Vuotojen hallinta ensimmäisten käyttökuukausien aikana oli laastariryhmässä kuitenkin huonompi. Samoin ensimmäisten käyttökuukausien aikana laastarin käyttöön liittyi enemmän mastalgiaa ja dysmenorreaa. Kuitenkin syklikontrolli ja rintaoireet korjautuvat tablettiehkäisyyn veroiseksi jo kolmannen käyttökuukauden aikana. Laastarin käyttöön liittyi ihoärsytystä 20 %:lla potilaista, mutta se johti vain harvoin laastarin käytön lopetukseen. Noin 4 % laastareista irtosi kokonaan tai osittain. Irronnut laastari kiinnitetään uudelleen tai

TAULUKKO. 2000-luvun uudet hormonaaliset ehkäisy menetelmät ja vanhempien menetelmien merkittävät parannukset.

	Drospirenoni-yhdistelmä-tabletti	Parenteraalinen yhdistelmä-ehkäisy	Desogestreeli-progestiini-tabletti	Hormonikierukka	Ehkäisy-implantaatit
Tärkein vaikutusmekanismi	Ovulaation esto	Ovulaation esto	Ovulaation esto	Vaikutukset kohdun limakalvoon	Ovulaation esto (ETN-impl.) Vaikutukset kohdunkaulan limaan (LNG-impl.)
Pearlin luku ¹	0,41	1,18–1,23 (rengas) 1,24 (laastari)	0,41	0,09	0 (ETN-impl.), 0,2 (LNG-impl.)
Erityisetuja	Vähentää turvotuksia	Ei päivittäistä tabletin ottoa	Tablettiehkäisy, kun yhdistelmäehkäisy vasta-aiheinen	Vähentää vuodon määrää ja kipua	Vaivatonta ja varmaa jos myöntövyysongelmia
Sopivuus synnyttämättömille	Sopii	Sopii	Sopii	Mahdollinen, ei ensisijainen	Sopii
Yhdistelmäehkäisyn vasta-aiheisyys (esim. aiempi laskimotukos)	Vasta-aiheinen	Vasta-aiheinen	Sopii	Sopii	Sopii
Sopivuus aiemmin epäonnistuneen tablettiehkäisyn jälkeen	Harkittava tarkkaan	Harkittava	Harkittava tarkkaan	Hyvä	Hyvä
Vuotuiset kustannukset	Noin 135 €	Noin 135–155 €	Noin 115 €	Noin 31 € (157 €/ 5 vuodessa)	Noin 38–57 € (171 €/ 3 vuodessa tai 191 €/ 5 vuodessa)

¹ Pearlin luvut (raskauksia 100:aa naista kohti vuodessa) on kerätty kirjallisuusluettelon artikkeleista, eivätkä ne siten ole vertailukelpoisia

ETN-impl. = etonogestrelia vapauttava implantaatti, LNG-impl. = levonorgestrelia vapauttava implantaatti

tilalle vaihdetaan uusi. Samoin kuin tablettiehkäisyssä ehkäisy-laastarin teho saattaa olla jonkin verran heikentynyt ylipainoisilla (yli 90 kg) naisilla.

Onko uudesta antoreitistä hyötyä?

Ehkäisy steroidien haittavaikutusten minimointi on yksi parenteraalisen yhdistelmäehkäisyn kehittämisen syistä. Satunnaistetuissa tutkimuksissa ehkäisyrenkaan tai -laastarin käyttöön ei ole liittynyt vähäisempää määrää estrogeenin haitto-oireita, kuten päänsärkyä tai pahoinvoinnin tunnetta (Audet ym. 2001, Bjarnadóttir ym. 2002).

Tutkimuksissa on tullut esiin vain yksittäisiä laskimoveritulppia (Bjarnadóttir ym. 2002, Odds-son ym. 2005), joten tietoa laskimotukosten mahdollisesti erilaisesta esiintyvyydestä parenteraalisen yhdistelmäehkäisyn aikana saadaan vielä odottaa. On tärkeää muistaa, että sekä ehkäisyrengas että -laastari ovat yhdistelmäehkäisyä, joten yhdistelmäehkäisyn yleiset vasta-aiheet (Heikinheimo ja Lähtenmäki 2004) tulee huomioida näiden menetelmien käyttöä aloitettaessa.

Parenteraalisen ehkäisyn käyttöön liittyy vähemmän muistamista ja siten unohtamisen mahdollisuuksia. Raskaudenkeskeytykseen tulevasta

naisista noin 10 % on viime vuosina ilmoittanut käyttäneensä raskaaksi tullessaan tabletti-ehkäisyä (www.stakes.fi). Tärkeimpänä syynä epäonnistumiseen pidetään puutteellista hoitomyöntyvyyttä. Satunnaistetuissa tutkimuksissa parenteraalisen yhdistelmäehkäisyn hyväksyttyvyys on ollut hyvä, ja joissakin tutkimuksissa hoitomyöntyvyys on ollut parempi parenteraalisen ehkäisyn ryhmiin arvotuilla naisilla (Audet ym. 2001, Bjarnadottir ym. 2002). Kuitenkaan ei ole näyttöä siitä, että parenteraalisen yhdistelmäehkäisyn käyttöön liittyisi vähemmän ei-suunniteltuja raskauksia ja raskaudenkeskeytyksiä.

Huolimatta muihin vaihtoehtoihin nähden jonkin verran kalliimmasta hinnasta parenteraaliset yhdistelmäehkäisyvalmisteet ovat selvästi löytäneet paikkansa. Tätä kirjoitettaessa ehkäisyrenkas on maamme toiseksi eniten myyty yhdistelmäehkäisyvalmiste. Uudet menetelmät omaksutaan siis nopeasti.

YDINASIAT

- ▶ Vuoden 2000 jälkeen on markkinoille tullut uusia ehkäisyseroideja ja niiden parenteraalisia muotoja, kuten ehkäisyrenkas ja -laastari.
- ▶ Ehkäisyrenkas ja -laastari ovat yhdistelmäehkäisyä, joten yhdistelmäehkäisyn vasta-aiheet tulee huomioida.
- ▶ Drospirenonia sisältäviä yhdistelmätabletteja sekä ehkäisyrenkasta ja -laastaria voidaan käyttää ns. pitkän syklin periaatteella.
- ▶ Hormonikierukka sopii myös synnyttämättömille naisille ja sterilisaation vaihtoehdoksi.
- ▶ Parenteraalinen progestiiniehkäisy on kustannustehokkainta.

Uutta progestiiniehkäisyä

Pieniannoksiset keltarauhashormonitabletit, »minipillerit», ovat olleet markkinoilla 1970-luvulta lähtien. Niiden sisältämä hormonimäärä on pieni, eikä niiden ehkäisyvaikutukset välity ovulaation eston vaan ennen kaikkea kohdunkaulan limassa tapahtuvien muutosten kautta. Vuonna 2001 markkinoille tulleen, 75 µg desogestreeli-progestiinia sisältävän ehkäisytabletin vaikutusmekanismi perustuu kuitenkin ovulaation estoon (Benagiano ja Primiero 2003). Vanhemmista minipillereistä poiketen desogestreeli-tabletin oton ajankohta voikin viivästyä tehon kärsimättä jopa 12 tuntia.

Benagiano ja Primiero (2003) vertasivat desogestreelitablettia satunnaistetussa tutkimuksessaan 30 µg:n levonorgestreeliminipilleriin. Desogestreelin ehkäisyteho osoittautui hyväksi: Pearlin luku oli vain 0,41. Keltarauhashormoniehkäisylle tyypillisesti molempiin valmisteisiin liittyi vuotohäiriöitä, joiden takia noin 20 % koehenkilöistä molemmissa ryhmissä lopetti tutkimuksen kesken. Myös muiden haittavaikutusten esiintyvyys oli samanlainen.

Desogestreeli tarjoaa tehokkaan vaihtoehdon tablettiehkäisyyn, kun yhdistelmäehkäisy on vasta-aiheinen tai sopii huonosti. Lisäksi sitä voidaan käyttää imetyksenaikaiseen ehkäisyyn.

Yhden ja kahden ehkäisyimplantaatin vaihtoehdot

Implantaattiehkäisyn käyttö on ollut maassamme viime vuosina vähäistä. Kuitenkin myös implantaatit ovat kehittyneet miellyttävämmiksi käyttäjille. Markkinoilla on etonogestreeli-keltarauhashormonia vapauttava, kolmen vuoden käyttöön suunniteltu implantaatti ja levonorgestreeli-keltarauhashormonia vapauttava kahden implantaatin järjestelmä viiden vuoden käyttöön. Vaikutusmekanismeiltaan implantaatit eroavat toisistaan siten, että etonogestreeli-implantaatti estää ovulaation. Levonorgestreeli-implantaatti vaikuttaa pääasiassa kohdunkaulan limaan tehden sen siittiöitä läpäisemättömäksi. Molemmat implantaatit on pakattu kertakäyttöisiin asentimiin. Oikean asennustekniikan mer-

TAULUKKO 2. Ehkäisy menetelmän valinnassa huomioitavia asioita.

Onko potilaalla vasta-aiheita yhdistelmä- tai progestiiniehkäisylle?

Saavutetaanko jollakin menetelmällä erityistä terveyshyötyä?

Mitä ehkäisyä potilas on aiemmin käyttänyt ja millaisin kokemuksin?

Kuinka pitkäaikaista ehkäisyä tarvitaan?

Millainen potilaan hoitomyöntyvyys on?

Millaista ehkäisyä potilas haluaa?

Vaikuttaako hinta valintaan?

kitystä ei voi liikaa korostaa – oikein asennettu implantaatti tuntuu juuri olkavarren ihon alla, mistä se on myös helppo poistaa. Yksinkertaisen asentimen ja implantaattien vähäisen määrän takia asettamiseen ja poistamiseen kuluva aika on tutkimusten mukaan vain muutamia minutteja (Meirik ym. 2003).

Systeemiseen progestiiniehkäisyyn tyypillisesti liittyvä haitta ovat epäsäännölliset vuodot varsinkin käytön alkuvaiheessa. Näitä esiintyy jopa 50 %:lla ehkäisykapselin käyttäjistä. Ylimääräiset vuodot ovat kuitenkin lähinnä vain harmillisia – vaarallisia ne eivät ole. Vuodon määrä on myös vähäisempi kuin normaalin kuukautisvuodon aikaan. On tärkeää kertoa potilaalle vuotöhäiriöiden mahdollisuudesta ennen ehkäisyn aloittamista. Jos epäsäännölliset vuodot ovat kovin häiritseviä, voidaan niiden hoidoksi käyttää yhdistelmäehkäisytablettia muutaman kuukauden ajan (Meirik ym. 2003). Yhdistelmäehkäisyn vasta-aiheet tulee tällöin huomioida.

Parhaimmillaan implantaatti tarjoaa varman, huolettoman ja taloudellisen ehkäisyvaihtoehdon (taulukko 1). Siksi implantaatit tulisi pitää kaikkien ehkäisyasiakkaita hoitavien toimipisteiden valikoimassa.

Hormonikierukka sopii myös synnyttämättömälle ja sterilisaation vaihtoehdoksi

Kohdunsisäistä ehkäisyä on totunnaisesti suositeltu vakaassa parisuhteessa elävälle synnyttäneelle naiselle. Nuoren synnyttämättömän potilaan kierukkaehkäisyä on aiemmin pidetty lähes

vasta-aiheisena. Tämä liittyy kuparikierukan heikompaan ehkäisytehoon ja sisäsynnytintulehduksen lisääntyneeseen riskiin nuorissa ikäryhmissä. Hormonikierukkaa käytettäessä tämä ei pidä paikkaansa – ehkäisyteho on nuorillakin hormonikierukan käyttäjillä hyvä eikä tulehdusten esiintyvyys lisääny (Andersson ym. 1994).

Tuoreen suomalais-ruotsalaisen tutkimuksen mukaan hormonikierukka onkin käyttökelpoinen myös synnyttämättömillä naisilla. Hormonikierukan asennus arvioitiin helpoksi 85 %:ssa tapauksista, kun lääkäri oli kokenut (Suhonen ym. 2004). Vuoden seuranta-ajan jälkeen sekä hormonikierukka- että tablettiehkäisyä jatkoi yli 70 % tutkimukseen osallistuneista. Hormonikierukkaryhmässä esiintyi enemmän alavatsakipua, aknea ja turvotuksia. Tavallisin syy kierukkaehkäisyn lopettamiseen oli alavatsakipu, mutta vain 6 % hormonikierukoista poistettiin sen takia. Myös synnyttämättömät naiset voivat siis hyvin käyttää hormonikierukkaa, erityisesti jos yhdistelmäehkäisy on vasta-aiheinen, muun ehkäisyn käyttö on epäonnistunut tai vuodot ovat ongelmalliset.

Hormonikierukan hyvä ehkäisyteho ja vuoto- ja vähentävä vaikutus ovat arvokkaita ominaisuuksia myös hedelmällisen iän loppuvaiheessa olevan naisen ehkäisyä ajatellen. Hurskaisen ym. (2004) tutkimuksen mukaan kohdunpoistojen tarve väheni, kun vuotöhäiriöitä hoidettiin hormonikierukalla. Hormonikierukan lisääntynyt käyttö selittää osaltaan myös sterilisaatioiden vähenemistä (www.stakes.fi).

Kuinka menetelmä valitaan?

Ehkäisy menetelmän valinta on monitahoinen asia. Taulukossa 2 on esitetty joitakin menetelmän valinnassa huomioitavia seikkoja. Mahdolliset yhdistelmäehkäisyn vasta-aiheet – niistä tärkeimpänä sairastettu laskimotukos tai trombofilia – tulee huomioida (Heikinheimo ja Lähteenmäki 2004). Tällöin voidaan kuitenkin lähes aina käyttää progestiiniehkäisyä. Kokemukset aiemmin käytetyistä ehkäisy menetelmistä ja niiden tehosta ovat niin ikään tärkeitä. Esimerkiksi tablettiehkäisyn toistuva epäonnistuminen ohjaa menetelmän valinnan kohti parenteraalista eh-

käisyä. Osalla potilaista valmisteen hinta vaikuttaa menetelmän valintaan. Tällöin parenteraalinen progestiiniehkäisy on edullisin vaihtoehto, vaikka menetelmää ei käytettäisikään sen koko käyttöaikaan.

Tuoreissa eri ehkäisymenetelmien kustannustehokkuutta arvioineissa tutkimuksissa kohdunsisäinen ja implantaattiehkäisy osoittautuivat kustannustehokkaimmiksi (Chiou ym. 2003). Vaikka Suomessa yhteiskunta ei korvaakaan ehkäisyvälineiden potilaalle aiheuttamia kustannuksia, on eri menetelmien kustannustehokkuus syytä pitää mielessä, ja siitä voidaan kertoa myös potilaalle.

Kirjallisuutta

- Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49:56–72.
- Archer D, Thorneycroft I, Foegh M, ym. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005;12:716–27.
- Audet M, Moreau M, Koltun W, ym. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of transdermal contraceptive patch vs. an oral contraceptive. *JAMA* 2001;285:2347–54.
- Benagiano G, Primiero FM. Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen-free contraception. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:163–73.
- Bjarnadóttir R, Tuppurainen M, Killick S. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:389–95.
- Chiou C-F, Trussell J, Reyes E, ym. Economic analysis of contraceptives for women. *Contraception* 2003;68:3–10.
- Foidart J-M, Wuttke W, Bouw GM, Gerling C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:124–34.
- Heikinheimo O, Lähteenmäki P. Raskauden ehkäisy ja sterilisaatio. Kirjassa: Ylikorkala O, Kauppila A, toim. Naistentaudit ja synnytykset. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2004, s. 156–70.

Lopuksi

2000-luvun uudet valmisteet ovat arvokas lisä ehkäisymenetelmien valikoimaan. Uudet hormonit ja antomuodot tarjoavat alati joustavampia mahdollisuuksia raskaudenehkäisyyn. Yhdistelmäehkäisyn joustava, pitkän syklin käyttö lisää myös naisten elämänhallintaa ja parantaneesiten hoitomyöntyvyyttä. Kaikista parenteraalisista ehkäisymenetelmistä on tarjolla myös lumerasio potilaiden ja henkilökunnan opastukseen. Toivottavasti uusien ehkäisymenetelmien markkinoille tulo näkyy lopulta myös vähentyvinä raskaudenkeskeytlukuina.

- Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, ym. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004;291:1456–63.
- Meirik O, Fraser I, d'Arcangues C. Implantable contraceptives for women. *Hum Reprod Update* 2003;9:49–59.
- Miller L, Verhoeven C, in't Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2005;106:473–82.
- Mulders T, Dieben, T. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 2001;75:865–70.
- Oddsosn K, Leifels-Fischer B, Roberto de Melo N, ym. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005;71:176–82.
- Stewart F, Kaunitz A, LaGuardia K, Karvois D, Fisher A, Friedman A for the ORTHO EVRA extended regimen study group. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:1389–96.
- Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 2004;69:407–12.

OSKARI HEIKINHEIMO, dosentti, erikoislääkäri, kliininen opettaja
oskari.heikinheimo@helsinki.fi
HYKS:n naistenklinikka
PL 140, 00029 HUS