

14. Hormonbehandling och trombos

Marianne van Rooijen, Ragnhild Hjertberg, Karin Rova och Eva Östlund

Användning av läkemedel innehållande köns-hormoner är vanligt hos kvinnor i olika åldrar. Det beräknas att ca 500 000 kvinnor i Sverige använder hormonell antikonception, drygt hälften av dem har kombinationspreparat. Hormonell substitutionsbehandling (hormone replacement therapy, HRT) används i någon form av cirka 200 000 kvinnor i Sverige (enligt Socialstyrelsens läkemedelstatistik 2015). Eftersom preventivmedel och HRT i de flesta fall inte utgör behandling av ett sjukdomstillstånd är det extra viktigt att beakta de risker behandlingen innebär för kvinnan och att väga dem mot vinsten med behandlingen.

Hemostaseffekter

Direkta koagulationseffekter i samband med hormonell antikonception har framför allt studerats i samband med peroral tillförsel av etinylöstradiol (EE) tillsammans med gestagener. Effekterna är väsentligen likartade vid peroral HRT. Östrogeneffekten förefaller modifieras på skilda sätt beroende på gestagentyp. Mer androgent profilerade gestagener, till exempel levonorgestrel, motverkar vissa av östrogenets effekter, medan de mer östrogen profilerade gestagenerna, till exempel desogestrel, snarast förstärker östrogeneffekterna.

Peroral östrogentillförsel har en dosberoende påverkan på plasmakoncentrationen av merparten av proteiner involverade i koagulationssystemet. Man har visat att koagulationsfaktorerna II, VII, VIII och X samt von Willebrandfaktorn och fibrinogen ökar. Samtidigt minskar vissa hämmare som skyddar mot blodproppsbildning till exempel anti-

trombin och protein S. Förändringar i tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen, plasminogen activator 1 (PAI-1), D-dimer och plasmin anti-plasmin komplex (PAP) talar för att även det fibrinolytiska systemet är aktiverat (1). Förändringar i de enskilda faktorerna är dock i regel små, och väsentligen inom normalvariationen för fertila kvinnor. Den totala effekten på hemostasen har mätts med trombingenereringstest respektive test för funktionell APC-resistens (se Kapitel 2). Hos vissa kvinnor ses en så kallad förvärvad APC-resistens, vilken innebär en ökad risk för venös trombos likvärdig den vid ärftlig APC-resistens (2).

Studier av hemostasmarkörer visar att koagulations- och fibrinolysfaktorer påverkas i en mer "protrombotisk" riktning med tredje generationens p-piller jämfört med andra generationens (1). Den så kallade förvärvade APC-resistensen blir mer uttalad med tredje generationens preparat (3). Parenterala beredningar av kombinerad hormonell antikonception förefaller påverka hemostasen i samma riktning som peroral beredningar. APC-resistens mätt med funktionell metod visar förändringar i nivå med kombinerade p-piller (vaginal beredning) eller högre (transdermal beredning) (4).

För HRT med transdermal beredning, där östrogenkomponenten är det biologiskt mindre potenta 17-östradiol, påverkas inte hemostasen i nämnvärd utsträckning (5,6).

Riskmarkörer för arteriell kärlsjukdom

Den enskilt starkaste prediktiva faktorn för framtida kardiovaskulär sjukdom är förhöjt C-reaktivt protein (CRP), dock framför allt i kombination med förhöjda serumnivåer av low density lipoprotein (LDL) (7). Studier har visat att användning av HRT och kombinerade preventivmedel i perorala beredningar ökar serumkoncentration av CRP men sänker LDL-nivån. Parenteral tillförsel av kombinerade preventivmedel innehållande EE ger effekter på CRP och lipider på samma sätt som peroral tillförsel (8). Vid parenteral tillförsel av HRT har dessa förändringar inte kunnat påvisas. Ökningen av CRP i samband med östrogen-tillförsel är sannolikt inte ett svar på en inflammatorisk reaktion, utan en effekt av påverkan på proteinsyntesen i levern (9). Betydelsen av ökad CRP nivå är därför ännu oklar.

Andra etablerade riskmarkörer för arteriell trombos är till exempel interleukin 6 (IL-6) med flera inflammatoriska markörer samt apolipoproteiner a och b. Dessa faktorer sjunker vid användning av HRT, raloxifen och tibolon (10).

Riskfaktorer för trombos

För kvinnor under 60 år är livstidsrisken för venös trombos cirka 1- 2 procent. Vid förskrivning av kombinerade preventivmedel och HRT är anamnesen viktig som ett verktyg för att fånga de vanligaste riskfaktorerna för venös och arteriell trombos (se Kapitel 4).

En av de största riskfaktorerna för venös trombos (DVT) är att tidigare ha haft trombos. Risken för retrombos uppskattas i oselektade kohorter av kvinnliga trombospatienter till ca 5 procent årligen efter trombostillfället (11,12). Hos kvinnor med trombos relaterad till hormonell påverkan (preventivmedel, HRT, graviditet) är tiden till retrombos längre än för kvinnor med annan eller okänd utlösande orsak. Detta anses bero på att den utlösande riskfaktorn eliminerats (12). Kombinerad hormonell antikonception anses

kontraindicerad till kvinnor med tidigare trombos. Stark hereditet, som trombos hos förstagradssläkting (förälder, syskon, barn) före 50 års ålder, innebär också en så stor riskökning för kvinnan att man ska avstå från förskrivning av kombinerade p-piller.

Risken att insjukna i venös tromboembolism (VTE) i samband med kombinerade p-piller eller HRT är störst under första behandlingsåret (13). Detta anses bero på att kvinnor med ökad trombosbenägenhet, med ärftliga eller förvärvade riskfaktorer, insjuknar relativt tidigt efter att ytterligare en riskfaktor adderats. Riskökningen för VTE försvinner i samband med att hormonbehandlingen avslutas, och hemostasförändringar i blodet kan i allmänhet inte påvisas 4-8 veckor efter utsatt behandling.

Risken att insjukna i arteriell trombos är mycket liten för kvinnor i fertil ålder. Faktorer som ger skada på kärlväggen, till exempel rökning, hypertoni, hyperlipidemi och diabetes är riskfaktorer för arteriell trombos. Hos kvinnor utan kardiovaskulära riskfaktorer är risken att insjukna extremt liten. I en dansk studie från 1998 var incidensen akut hjärtinfarkt 1/100 000 hos kvinnor under 30 år, och mindre än 10/100 000 för kvinnor mellan 30 och 40 år. I samma studie var risken för stroke hos den yngre åldersgruppen 5/100 000 och hos de äldre omkring 25/100 000 (14).

APC-resistens

Resistens mot aktiverat protein C (APC) är en dominerande riskfaktor för venös trombos. APC-resistens är vanligen förknippat med mutation i genen för koagulationsfaktor V, så kallad faktor V- Leiden. Mutationen förekommer i både heterozygot och homozygot form. I Sverige har cirka 10 procent av befolkningen mutationen, endast 0,5 procent har den homozygota varianten. Vid användning av kombinerade p-piller har kvinnor med heterozygot form av faktor V-mutation en 8-faldigt ökad trombosrisk jämfört med kvinnor utan denna mutation. I jämförelse med kvinnor utan faktor V mutation som ej använder

p-piller är risken för trombos förhöjd 35 gånger hos dem med mutation och kombinerade p-piller (15). Kvinnor som är homozygota för mutationen och använder p-piller har ännu högre risk. Trots att APC resistens är så vanligt förekommande i Sverige har de flesta kvinnor som insjuknar i VTE i samband med p-pilleranvändning inte APC-resistens (16).

Screening för APC-resistens inför p-piller förskrivning rekommenderas inte.

Hormonell antikonception och trombos

Kombinerad hormonell antikonception, det vill säga p-piller, p-plåster och vaginala ringar, är säkra preventivmedel med många dokumenterade fördelar. Användning medför dock en ökad risk för sällsynta men allvarliga komplikationer i form av VTE och arteriella trombos (ATE). Risken för en kvinna i fertil ålder att insjukna i VTE är cirka 5-10/100 000. Vid användning av kombinerade p-piller ökar risken 3-6 gånger. Tio procent av dem som drabbas av VTE får lungemboli och någon procent av dessa avlider. I en svensk studie från 2004 rapporteras en incidens av 0,25 fall av letal lungembolism per 100 000 användarår hos kvinnor som använder kombinerade p-piller (17).

För att reducera trombosrisken har nya preparat med allt lägre östrogendos utvecklats. De ursprungliga preparaten innehöll >50 g EE. Dagens så kallade lågdoserade p-piller innehåller 20-30 g. För att behålla en god antikonceptiv effekt och samtidigt minska risken för oönskade bieffekter har parallellt med dosreduktion av EE nya gestagener tagits i bruk. I de första kombinationspreparaten ingick lynestrenol eller norethisteron. Dessa ersattes på 1970-talet framför allt av levonorgestrel ("andra generationen"). Under 80-talet lanserades "tredje generationens" p-piller innehållande desogestrel eller gestoden. De gestagener som introducerats senare, drospirenone, cyproteronacetat med flera är inte klassificerade enligt detta system.

I mitten av 1990-talet presenterades flera epidemiologiska studier som visade att risken för VTE i samband med användning av kombinerade p-piller är ca 20-30/100 000. Man såg en fördubblad risk med tredje generationens preparat jämfört med andra generationens preparat, 40/100 000 respektive 20/100 000 (18). Preparat som innehåller cyproteronacetat, i Sverige endast godkända för behandling av svår acne, medför en fyra gånger högre risk för VTE än andra generationens p-piller (19). Ingen ökad risk är påvisad för användare av drospirenoninnehållande preparat (20). Det finns inga säkra epidemiologiska data för beräkning av trombosrisk för lågdoserade preparat (20 µg EE/dag), övriga orala beredningar som innehåller estradiolvalerat istället för EE eller den vaginala beredningen NuvaRing. Divergerande resultat avseende trombosrisk har rapporterats för p-plåster. WHO klassificerar samtliga kombinerade preparat i samma riskkategori.

Risken för arteriell trombos i samband med användning av kombinerade p-piller ökar 1,6 gånger (21). I denna meta-analys tycktes p-piller med levonorgestrel och 30 µg EE vara det säkraste preparatet avseende trombos även med hänsyn tagen till risk för DVT. Den relativa risken att drabbas av hjärtinfarkt eller stroke var 1,6 hos användare av kombinerade p-piller jämfört med kvinnor utan p-piller. Dock är den reella risken mycket låg, se ovan.

Risken för ATE är starkt korrelerad till rökning, hypertoni och typ 2-diabetes. Risken att insjukna i hjärtinfarkt i samband med p-piller användning är störst för kvinnor som röker eller har högt blodtryck.

Preventivmedel med enbart gestagen

Det finns i nuläget inga vetenskapliga studier som entydigt talar för att preventivmedel innehållande enbart gestagener påverkar risken för venös eller arteriell trombos. I en systematisk översikt/meta-analys av 2245 artiklar där 8 studier blev kvar för utvärdering visades ingen riskökning vid peroral eller intrauterin administrering. Däremot noterades en 2,7 gånger

ökad risk för trombos vid injicerbara preparat (22).

Akut p-piller

Här avses så kallade ”dagen efter piller” med enbart gestagen (levonorgestrel) eller antiprogesteron (ulipristalacetat). Det fåtal studier på koagulationseffekter och risk för trombosjukdom i samband med akut p-piller som publicerats, har inte givit hållpunkter för ökad VTE-risk.

Hormonell behandling i klimakteriet och trombosrisk

Kombinationsbehandling med peroralt östrogen och gestagen ökar risken för venös trombos 2-3 gånger och risken är störst första behandlingsåret. Det är oklart huruvida olika gestagenkomponenter inverkar på riskökningen. Transdermalt tillförd HRT förefaller ha en lägre risk jämfört med peroralt tillförd HRT. Vid samtidig trombofili ökar risken troligen på motsvarande sätt som vid p-pilleranvändning. Eftersom basalrisken för VTE ökar med stigande ålder är den absoluta risken att insjukna högre hos kvinnor som använder HRT än hos preventivmedelsanvändare (23).

Äldre epidemiologiska studier har indikerat en kardioprotektiv effekt av östrogen. Studierna har dock brister och systematiska översikter visar divergerande resultat. HRT till kvinnor yngre än 60 år ökar inte risken för kardiovaskulär sjukdom. Transdermal behandling i standarddos ökar inte risken för VTE jämfört med icke-behandling. Oral behandling ökar risken. Kvinnor med ökad risk för VTE (inkluderande BMI >30) rekommenderas transdermal behandling. För kvinnor med hög risk bör koagulationist konsulteras. Om behandlingen startar före 60 års ålder ses inte någon riskökning.

Vid oral behandling ses en liten ökning i risk för stroke men bakgrundrisken är väldigt låg. (24). De flesta händelser inträffade första behandlingsåret (25).

Selektiva östrogenreceptormodulerare

De selektiva östrogenreceptormodulerarna (SERM) raloxifen och tamoxifen har antiöstrogena effekter på bröst och livmoderslemhinna men påverkar hemostasen delvis på samma sätt som östrogener. Placebokontrollerade studier har visat att båda preparaten ökar risken för DVT i samma utsträckning som HRT (26,27).

De data som finns gällande tamoxifen och kardiovaskulär sjukdom kommer från bröstcancerstudier. Studierna är små och resultaten är svårvärderade med tanke på underliggande sjukdom och visar divergerande resultat. Hittills finns inga säkra epidemiologiska data som visar att risken för kvinnor att insjukna i kardiovaskulär sjukdom påverkas av SERM (28). I dessa sammanhang likställs kardiovaskulär sjukdom med arteriell sjukdom.

Tibolon påverkar hemostasen i liten utsträckning och data från en nyligen publicerad studie talar för att risken för venös trombos inte påverkas i samband med behandling med tibolon. Studien, ursprungligen initierad för att studera läkemedlets effekter på frakturer, avbröts i förtid då risken för stroke var ökad i behandlingsgruppen (29). Det finns inga publicerade data avseende annan kardiovaskulär sjukdom och tibolon.

Vaginalt östrogen och trombos

Lågdos behandling med vaginalt östradiol eller östriol medför ingen ökad risk för tromboembolisk sjukdom. Systemkoncentrationen efter vaginal administrering av östradiol är jämförbar med koncentrationen hos obehandlade postmenopausala kvinnor (30).

FAKTARUTA 1

Rekommendationer för förskrivning av hormonell antikonception

- Kvinnor med ökad risk för venös trombos ska avrådas från kombinerad hormonell antikonception.
- Risken för venös trombos ökar 2-3 gånger vid användning av kombinerad hormonell antikonception.
- Risken för hjärtinfarkt och stroke är något ökad vid användning av kombinerad hormonell antikonception. Riskökningen är starkt korrelerad till diabetes mellitus, hypertoni och rökning.
- Kvinnor över 35 år med ovanstående riskfaktorer bör rekommenderas östrogenfri preventivmetod.
- Kvinnor med ökad risk för venös trombos kan använda hormonell antikonception med enbart gestagen.
- Screening av APC-resistens inför preventivmedelsförskrivning rekommenderas inte.
- I samband med nyförskrivning till kvinnor som inte tidigare haft kombinerad hormonell p-metod beaktas den förhöjda risken för VTE med p-piller som innehåller desogestrel och den osäkerhet som råder för nyare preparat (dienogest).
- Vid förstagsförskrivning av kombinerad hormonell antikonception rekommenderas i första hand ett monofasiskt preparat innehållande levonorgestrel, norgestimato eller noretisteron, eftersom preparat med dessa gestagener innebär lägst risk för VTE.
- Användning av minipiller, övriga gestageninnehållande p-piller och p-stav ökar inte risken för VTE.
- P-spruta är inte förstahandsval vid förekomst av riskfaktorer för VTE, då det inte kan uteslutas att p-spruta ökar risken för VTE.
- I samband med större operativa ingrepp som innebär immobilisering rekommenderas uppehåll med kombinerad preventivmedelsbehandling fyra veckor före till fyra veckor efter ingreppet. Erbjud alternativ prevention. Vid akuta ingrepp rekommenderas trombosprofylax.

FAKTARUTA 2

Hormonell substitutionsbehandling (HRT)

- Risken för DVT ökar 2-3 gånger vid användning av peroral hormonell kombinationsbehandling i klimakteriet.
- Kvinnor med ökad risk för venös trombos ska avrådas från peroral hormonell kombinationsbehandling i klimakteriet.
- Systemisk HRT är kontraindicerat vid tidigare eller pågående DVT eller lungemboli, samt vid tidigare eller pågående angina pectoris, hjärtinfarkt eller stroke.
- Transdermal HRT förefaller bättre än peroral beredning avseende riskökning för VTE.
- Vid HRT bör lägsta effektiva dos förskrivas och indikationen med jämna mellanrum omprövas

Referenser

1. Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost.* 1997;78: 315-26.
2. De Visser et al. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood.* 1999; 93:1271-6.
3. Rosing J et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation OCs. *Br J Haematol.* 1997;97:233-8.
4. Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Tchaikovski S, Helmerhorst FM. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res.* 2009;123(3):429-35.
5. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Hovatta O, Hamsten A, et al. Effects of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Inflammation and Serum lipids and Lipoproteins in Postmenopausal Women. *Thromb Haemost.* 2001; 85: 619-25.
6. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2006;13:643-50.
7. Ridker PM, Hennekens CH et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342: 836-843.
8. Sitruk-Ware RL, Menard J, Rad M, Burggraf J, de Kam ML, Tokay BA, Sivin I, Kluft C. Comparison of the impact of vaginal and oral administration of combined hormonal contraceptives on hepatic proteins sensitive to estrogen. *Contraception.* 2007; 75(6):430-7.
9. van Rooijen M, Hansson LO, Frostegård J, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J Thromb Haemost.* 2006;4:77-82.
10. Eilertsen AL, Sandvik L, Steinsvik B, Sandset PM. Differential impact of conventional-dose and low-dose postmenopausal hormone therapy, tibolone and raloxifene on C-reactive protein and other inflammatory markers. *J Thromb Haemost.* 2008;6:928-34.
11. Lijfering WM, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared to men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood.* 2009 Sep3;114(10):2031-6.
12. Laczkovics C, Grafenhofer H, Kaider A, Quehenberger P, Simanek R, Mannhalter C, et al. Risk of recurrence after a first venous thromboembolic event in young women. *Haematologica.* 2007;92:1201-07.
13. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med.* 2000;160:49-52.
14. Lidegaard Ö. Thrombotic diseases in young women and the influence from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Sep;179(3Pt2):62-7.
15. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet.* 1994; 334:1453-7.
16. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obst Gynecol.* 1995;173:210-3.
17. Hedenmalm K, Samuelsson E, Spigset O. Acta Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. *Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:576-85.
18. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: metaanalysis. *Br Med J.* 2001;323:131-4.
19. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet.* 2001;358:1427-9.
20. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007;75:344-54.
21. Rachel E.J. Roach, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OA. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of systematic reviews* 2015.
22. Mantha S, Karp C, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker J. Assessing the risk of venous thrombotic events in women taking progestin-only contraception: A meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e49-44.
23. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA.* 2002; 228(3): 366-8.
24. NICE Guideline no.23, 2015, Nov 12.

25. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280:605-613.
26. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 2008. Feb;99(2):338-42.
27. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4442-9.
28. Collins P, Mosca L, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, Amewou-Atisso MG, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation*. 2009;24;119:922-30.
29. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Eng J Med*. 2008;359:697-708.
30. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):556-62.