

Hormoner og venøs tromboemboli (udgave 29.04.2004)

Peri- og postmenopausal hormonterapi – guidelines.

Øjvind Lidegaard. Referent: Anette Tønnes Pedersen

Baggrund

Dyb venøs trombose og lungeemboli, tilsammen venøs tromboemboli (**VTE**) rammer omkring 2000 ikke gravide kvinder hvET år i Danmark. Andelen af kvinder med dyb venøs trombose, som udvikler lungeemboli angives til mellem 20 og 80%, og afhænger først og fremmest af sensitiviteten af anvendte diagnostiske procedurer. Derimod er lungeemboli (per definition) altid opstået et andet sted distalt i det venøse system. Epidemiologisk er det derfor ikke meningsfyldt at skelne mellem dyb venøs trombose og lungeemboli, fordi der ætiologisk og patogenetisk er tale om samme sygdom.

HT og VTE

Guidelines

Den efterfølgende gennemgang kan samles og integreres i følgende:

Konklusiv viden

- ⇒ HT øger risikoen blandt aktuelle brugere omkring tre gange (C).
- ⇒ ET indebærer mindre risiko end EPT (A)
- ⇒ Risikoen er størst det første år (RR 4). Efter første år er den relative risiko <2 (C).
- ⇒ HT og genetisk disposition til VTE er uafhængige risikofaktorer, hvilket i praksis indebærer, at kombinationen af disse to forhold medfører en samlet risiko svarende til en multiplikation af de respektive relative risici (C).
- ⇒ Den absolutte risiko for at udvikle VTE i aldersgruppen 50-65 år er 1/1000 per år. Dette tal dækker over et mindretal med en væsentligt større risiko og et flertal med en noget mindre risiko (C).
- ⇒ Der foreligger mange metaboliske studier over indflydelsen af hormoner på koagulation og fibrinolyse. Den biokemiske mekanisme med hvilken HT udløser VTE er for størstedelen i dag uforklaret (B).
- ⇒ I dag kan genetisk disposition konstateres hos omkring halvdelen af alle kvinder, som udvikler VTE (B).
- ⇒ Det er uafklaret, om transdermal applikation indebærer en lavere risiko end tabletbehandling.

Kliniske rekommandationer

- Det er for indeværende for dyrt og omstændeligt generelt at screene for trombofili forud for ordinationen af HT (A).
- I familier med ophobning af VTE i ung alder, kan det være relevant at foretage en koagulationsmæssig screening forud for ordination af hormoner (B).
- Tidligere VTE udgør en absolut kontraindikation imod HT i enhver form (C).

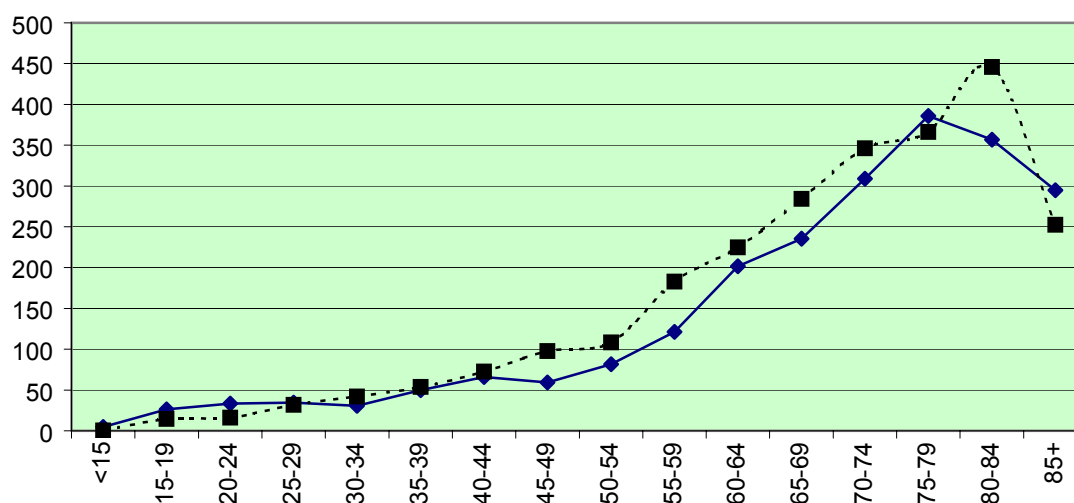
Dokumentation

VTE er en godartet sygdom med lav dødelighed. Case-fatality raten stiger med stigende alder fra omkring 2% hos yngre kvinder, over 4% omkring 50-års alderen til 8% blandt 80-årige.

Forekomsten af venøs trombose i Danmark

Den alders- og kønsspecifikke incidensrate af VTE i Danmark fremgår af nedenstående figur.

Incidensrate pr. 100.000 ikke gravide kvinder (solid) og mænd (stiplet) i Danmark i 1998.



Kilde: www.Lidegaard.dk/Oejvind/slides
Data udtrukket fra LPR

Det fremgår, at VTE ses helt ned i teenage alderen, og at der er tale om en let eksponentiel stigning med stigende alder frem til 80-års alderen. Endvidere at mænd har en højere incidensrate end kvinder i alle aldersgrupper mellem 30 og 75 år. Under 30 år har kvinder en højere hyppighed end mænd, som kan forklares fuldt ud ved deres brug af p-piller.

Det er bemærkelsesværdigt, at der i aldersgrupperne 50-65 år ikke er antydning i retning af, at forskellen mellem kvinders og mænds incidensrate mindskes. Der er altså ikke noget i incidensraterne, som umiddelbart tyder på, at kvinder i årene efter menopause skulle være eksponeret for faktorer, som øger deres risiko for VTE. Hvis HT indebærer en tre gange øget risiko for VTE, skulle man med 25% brugere i aldersgruppen 50-64 år forvente omkring en fordobling i incidensraten – alt andet lige. Det ser vi altså ikke, hvilket p.t. er uforklaret.

Det er selvsagt kun de postmenopausale tilfælde af VTE, som kan influeres af HT.

Der er gennem årene gennemført mindst 15 studier over sammenhængen mellem hormonbrug og risikoen for VTE (1-15). De første seks omfatter fire små case-kontrol studier (1-4), et kohorte studium (5) og en mindre randomiseret undersøgelse (6). Ingen af studierne kunne påvise nogen signifikant øget risiko for VTE blandt hormonbrugere.

Boston-studiet (1) fandt 14% hormonbrugere blandt 18 kvinder med VTE mod 8% blandt 774 kontroller, svarende til en aldersjusteret odds ratio på 1,9 (ns).

Petitti et al fulgte en kohorte på ca. 16.000 kvinder gennem godt 6 år (2). I alt 69 kvinder udviklede VTE, hvoraf 52 blev ekskluderet af analysen sfa forskellige risikofaktorer (tidligere venøs trombose, graviditet, malign sygdom, åreknuder osv) så der blev 17 ideopatiske tilfælde tilbage. I en case-kontrol analyse kunne man udregne en relativ risiko for ideopatisk VTE blandt østrogenbehandlede på 0,7 (0,2-2,5).

Devor et al samlede i perioden 1980-87 i alt 121 kvinder med VTE og matchede dem til 236 kontroller (3). Der var 6 (5,1%) hhv 14 (6,3%) østrogenbrugere i de to grupper. Der blev udregnet en odds ratio på 0,8 (0,3-2,1) for VTE blandt østrogenbrugere.

Quinn et al (4) analyserede 496 kvinder og 406 mænd med symptomer på lungeemboli i et prospektivt studie mhp andelen, som viste sig af have reel lungeemboli og mhp af korrelere dette til risikofaktorer. Blandt kvinder med mistænkt lungeemboli var 17 hormonbrugere. Samme andel af disse (5/17) viste sig at have lungeemboli som blandt resten af kvinderne og som blandt mænd. Konklusionen var, at HT ikke øger sandsynligheden for, at suspekt lungeemboli afspejler faktisk lungeemboli.

Hammond et al sammenlignede retrospektivt 301 postmenopausale kvinder, som var hormonbehandlet, med 309 kvinder, som ikke havde været hormonbehandlet (5). Kvinderne var blevet fulgt i praksis gennem fem år. Kvinderne var ikke randomiserede, og der var væsentlige forskelle på dem fra starten. I østrogengruppen udviklede 5 VTE mod 13 i gruppen uden østrogen, altså en signifikant beskyttelse af hormoner.

Nachtigall et al (6) randomiserede 168 kvinder til enten cyklisk kombinationssubstitution eller placebo og fulgte de 2x84 kvinder gennem 10 år. Der kunne (forventeligt) ikke konstateres nogen signifikant forskel i incidensen af VTE i de to grupper.

Der er som det vil fremgå tale om seks amerikanske studier, hvor de eksponerede kvinder helt overvejende havde anvendt konjugeret equint østrogen. Studierne er små og der er ringe eller ingen confounderkontrol.

I lyset af resultaterne af disse seks primære studier – deres mangler til trods - kom det derfor som noget af en overraskelse, da der i 1996 blev publiceret fire uafhængige studier i Lancet, som alle tydede på en øget risiko for VTE ved HT (7-10). Nøgledata fra de fire studier fremgår af Tabel 1.

Resultaterne af de fire studier tyder således nogenlunde samstemmende på at risikoen for VTE under hormonbehandling

- Er øget 2-3,5 gange under behandlingen
- Ingen øget risiko blandt ex-users
- Risiko som er proportional med hormondosis
- Inkonsistens vedr. risikoen ved ren østrogen versus østrogen-gestagen substitution.
- Mulig mindre risiko for VTE ved transdermal applikation end ved oral administration

Der er ikke metodologiske forhold i studierne, som invaliderer dem. Eneste principielle skepsis er det forhold, at mænd i Danmark har 25-35% højere incidensrate af VTE end kvinder i netop de aldersgrupper, hvor HT forekommer blandt omkring ¼ af kvinderne.

Tabel 1. *Risikoen for VTE blandt kvinder i hormonbehandling
Resultater fra fire nyere studier*

Studie ^{reference}	Daly UK ⁷	Jick ⁸	Grodstein ⁹	Daly, Oxford ¹⁰
Data sampling	93-94	80-94	76-92	82-93
Design	Case-kontrol	Kohorte	Kohorte	Kohorte
Analyse	Case-kontrol	Case-kontrol	Kohorte	Case-kontrol
Kvindernes alder	45-64	50-74	30-55	45-64
Cases	103	42	123	18
Kontroller	177	168	-	161
Diagnoser	VTE	VTE	Lungeemboli	VTE
<u>Resultater</u>	<u>OR (95% CI)</u>	<u>OR (95% CI)</u>	<u>RR (95% CI)</u>	<u>OR (95% CI)</u>
Current HT	3,5 (1,8-7,0)	3,6 (1,6-7,8)	2,1 (1,2-3,8)	2,3 (0,6-8,1)
Current ET	3,2 (1,4-7,4)	4,1 (1,8-9,3)	-	-
Current EPT	5,3 (1,9-15)	2,4 (0,8-7,3)	-	-
Lav dosis hormon	3,7 (1,3-10)	2,1 (0,4-11)	-	-
Middel dosis hormon	-	3,3 (1,4-7,8)	-	-
Høj dosis hormon	6,6 (2,2-20)	6,9 (1,5-33)	-	-
Tabletter	4,6 (2,1-10)	-	-	-
Transdermal	2,0 (0,5-7,6)	-	-	-

Året efter publicerede **Gutthann** et al resultaterne fra et engelsk kohortestudium (GPRD), hvor 347.253 postmenopausale kvinder var fulgt i op til tre år (11). Der blev registreret 280 tilfælde af VTE. I en case-kontrol analyse indebar current use en OR for VTE på 2,1 (1,4-3,2). Risikoen var kun til stede gennem første års brug, idet man fandt odds ratioer i perioden første ½ år, næste ½ år og efter et års hormonbrug på hhv 4,6, 3,0 og 1,1. Ren østrogensubstitution indebar en risiko på 2,1, kombinationsbehandling en relativ risiko på 2,4. Transdermal østrogenbehandling indebar samme odds ratio (2,1) som tabletbehandling.

I **HERS I** (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) blev 2.763 kvinder med middelalder på 67 år og iskæmisk hjertesygdom randomiseret til enten konjugeret østrogen + medroxyprogesteron eller placebo (12). Kvinderne blev fulgt i gennemsnit 4,1 år. Der blev registreret 34 tilfælde af VTE i hormongruppen mod 13 i placebogruppen, svarende til en OR for VTE blandt hormonbehandlede på 2,7 (1,4-5,0). Studiet påviste desuden, at aspirin-brugere havde en halveret risiko for VTE (OR 0,5 (0,2-0,8)).

I en senere follow-up (**HERS II**) fandtes stadig en 2-3 gange øget risiko for VTE blandt kombinationsbehandlede kvinder (13).

Else Høibraaten et al gennemførte et case-kontrol studium i Norge i perioden 1990-96 inkluderende 176 kvinder med VTE og 352 kontroller (14). HT (alle typer) indebar en 1,2 (0,8-1,9) gange øget risiko for VTE. Risikoen gennem første år var 3,6 (1,3-10,2) og kun 0,9 (0,5-1,8) efter et års brug af hormoner. Disse estimater er underestimeret på grund af en tidsforskydning mellem tidspunktet hvor cases hhv kontroller er etableret, idet der var en betydelig stigning i brugen af hormoner i Oslo i gennem studieperioden.

Varas-Lorenzo et al fandt 171 cases med VTE i en sydeuropæisk kohorte på 265,431 kvinder i alderen 45-79 år (15). I en case-kontrol analyse indebar hormonbrug en 2,3 (1,0-5,3) gange øget risiko for VTE sml. med ikke brugere af hormoner.

WHI studiet randomiserede 16.608 kvinder til hhv equit østrogen + MPA og placebo, og fandt en signifikant fordoblet (RR 2.1) risiko for VTE blandt kvinder i EPT armen (16).

Samtidig blev 10.739 hysterektomerede kvinder randomiseret til equit ET versus placebo, og fulgt i 6,8 år. Kvinder som var i ET havde en 33% ikke signifikant øget risiko for VTE sml med placebogruppen (17). Dette studium tyder således på, at det især er gestagenkomponenten der indebærer den øgede risiko for VTE ved HT:

HT til kvinder med tidligere VTE

Inden publikationen af de de fire studier i 1996 påbegyndte Høibraaten et al et prospektivt randomiseret studie hvor 140 kvinder med tidligere VTE blev randomiseret til estradiol + norethisteron (n=71) eller placebo (n=69)(18). Studiet måtte afsluttes før planlagt, efter at der i hormongruppen var opstået otte nye tilfælde af VTE mod et tilfælde i kontrolgruppen. Kvinderne blev fulgt i mindre end et år. I dette korte tidsrum havde mere end 10% i hormongruppen udviklet en ny venøs trombose. Konklusionen på dette modige studie er, at kvinder med tidligere VTE ikke bør hormonbehandles, at tidligere venøs trombose således udgør en absolut kontraindikation.

SERM og VTE

Cummings et al publicerede i 1999 resultaterne fra det randomiserede MORE (Multiple Outcome on Raloxifene Evaluation) studie over indflydelsen af raloxifen på risikoen for BC (19). Studiet rummer randomisering af 7.705 postmenopausale osteoporotiske kvinder til enten placebo eller to forskellige doser af raloxifen. Kvinderne blev fulgt i godt tre år. Ud over bryskkræftdata fremgår det af publikationen, at der var tre gange så mange som udviklede VTE i den behandlede gruppe (n=49) som i kontrolgruppen (n=8), svarende til at raloxifen øger risikoen for VTE med en faktor tre. Konklusionen er derfor, at SERM-produktet raloxifen øger risikoen for VTE i samme størrelsesorden som HT.

Tibolone og BC

Der findes ikke for indeværende valide epidemiologiske data, som kortlægger indflydelsen af tibolone substitution på risikoen for VTE. Studiet af Daly et al (7) fandt godt nok en OR for tibolone for VTE på 1,1 (0,8-6,1), men det var baseret på en bruger i case-gruppen og tre i kontrolgruppen.

Andre risikofaktorer

Det ligger udenfor kommissoriet for disse guidelines at gå i detaljer med andre risikofaktorer til VTE. Det kan imidlertid være relevant at sammenholde den risiko, som HT indebærer, med den risiko andre kendte risikofaktorer indebærer. I nedenstående Tabel 2 er nogle af disse risikofaktorer anført.

Mens overvægt øger risikoen for VTE 2-4 gange afhængig af, hvor meget overvægt kvinden har, øger cigaretrykning kun risikoen for VTE beskedent, og kun signifikant ved forbrug over 20 cigaretter om dagen.

Det er veldokumenteret, at p-piller øger risikoen for VTE 3-5 gange (20, 21). Man kan ikke umiddelbart drage en direkte analogi mellem p-piller og HT fordi p-piller dels indeholder det kunstige østrogen ethinylestradiol, og fordi doseringen i p-piller ligger betydeligt højere end ved HT.

Genetiske forhold

Omkring 5% af danske kvinder er heterozygot for mutation i faktor-V (Leiden faktor V). Denne mutation indebærer en otte gange øget risiko for udvikling af VTE. Sjældnere koagulationsdefekter omfatter mangel på eller nedsat aktivitet af antitrombin III, protein C og protein S. Jeg har i Tabel 2 anført nøgletal for forekomst af disse genetiske abnormiteter.

Tabel 2 *Andre risikofaktorer for venøs tromboemboli.
Relative risiko blandt aktuelt eksponerede*

Risikofaktor ^{reference}	Forekomst blandt kvinder efter menopausen	Relativ risiko for VTE
Brug af p-piller, 2. generation ^{20, 21}	0%	3
Brug af p-piller, 3. generation ^{20, 21}	0%	5
Leiden faktor V mutation, heterozygot ²³	5%	8
Leiden faktor V mutation, homozygot ²³	0,2%	64
Protein C mangel ²³	0,2%	15
Protein S mangel ²³	<0,1%	>10
Antitrombin III mangel ²³	0,02%	50
Protrombin 20210A ²³	2%	3
Hyperhomocysteinæmi (heterozygot) ²⁴	3%	3
Postmenopausalt BMI ≥26 versus <26 ¹¹	30%	2

ter, og den relative risiko for VTE blandt kvinder med disse mutationer (23). Billedet er mere komplekst end disse gennemsnitstal lader ane, fordi hver tilstand dækker over mange forskellige typer mutationer, som indebærer større eller mindre aktivitet af det protein, hvis gen er muteret, og derfor indebærer større eller mindre risiko. De, som helt mangler protein C, S eller antitrombin III, dør ofte og aborteres tidligt.

Screening for koagulationsdefekter

Det har været drøftet, om kvinder burde screenes for koagulationsdefekter forud for ordination af HT. For indeværende ville en sådan screening være for dyr til, at den kan anbefales generelt. Hvis der derimod er tale om forekomst af VTE i ung alder blandt nære

slægtninge, foreligger der en relativt god indikation for at gennemføre en koagulationsscreening. Hvis man tidligere har haft VTE, bør der ikke ordineres HT, hvorfor screening ud fra et HT synspunkt i den situation ikke er indiceret.

HT og koagulation

Der er gennemført et stor antal studier over ændringer i lipid og koagulationsparametre under hormonsubstitution. En nylig oversigtsartikel (22) og en netop forsvaret norsk disputats (23) har begge konkluderet, at vi ikke for indeværende har kunnet konstatere ændringer i koagulationsparametrene blandt hormonbehandlede, som kan forklare den i de epidemiologiske studier påviste øgede risiko for VTE. Specielt har Høibraaten påvist, at den mekanisme, vi tror kan forklare p-pillers tromboosedisposition, nemlig en ændring i APC-resistensen, ikke kan påvises hos hormonbrugere i et omfang, som forklarer de epidemiologiske fund (23). For indeværende har de små, ofte inkonsistente og tit modsatrettede ændringer, som kan registreres i visse koagulationsfaktorer og i fibrinolysesystemet blandt hormonbrugere, derfor ingen umiddelbar klinisk relevans, og vil af samme grund ikke være genstand for yderligere udredning i denne guideline-sammenhæng.

Koagulationsmæssig udredning af kvinder, som med eller uden HT udvikler VTE er en specialstopgave, som bør varetages af koagulationslaboratorium.

Referencer

1. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *N Engl J Med* 1974; 290(1):15-9.
2. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA* 1979; 242:1150-4.
3. Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D, Ramsdell J. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 1992; 92: 275-82.
4. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268:1689-96.
5. Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long-term estrogen replacement therapy. I. Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 525-36.
6. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54:74-9.
7. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
8. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
9. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.

10. Daly E, Vessey MP, Painter R. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 1027.
11. Gutthann SP, Garcia R, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796-800.
12. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
13. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. HERS II. *JAMA* 2002; 288: 58-66.
14. Høibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1218-21.
15. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalisation for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 292-3.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
17. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
18. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-7.
19. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
20. Kemmeren JK, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: Metaanalysis. *BMJ* 2001; 323: 131-4.
21. Lidegaard Ø, Schiødt AV, Poulsen EF. P-piller og trombose. *Ugeskr Laeger* 2001; in press.
22. Meade TW, Vickers MR. HT and cardiovascular disease. *J Epidemiology Biostatistics* 1999; 4: 165-90.
23. Høibraaten E. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism. Diss. University of Oslo 2001.
24. De Stefano V, Zappacosta B, Persichilli S, et al. Prevalence of mild hyperhomocysteinaemia and association with thrombophilic genotypes (factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999; 106: 564-8.