

# Vaginalt östradiol och venös trombos

Ingen ökad risk påvisad, men i det aktuella fallet bör andra alternativ övervägas



## Är det lämpligt att ge vaginalt östradiol till en kvinna som drabbats av venös trombos?

En kvinna i 80-årsåldern drabbades av portavenstombos och vena mesenterica-trombos. Inga

utlösande faktorer kunde påvisas, och såväl koagulations- som malignitetsutredning utföll negativt. På grund av torra slemhinnor och frekventa, recidiverande urinvägsinfektioner har patienten behandlats med vaginalt östradiol (Vagifem) i flera år. Frågan gällde om patienten ska fortsätta med detta, alternativt byta till vaginalt östriol (Oveterin). Enligt frågeställaren är det praxis att låta patienter med vaginal östrogenbehandling fortsätta med detta trots tromboembolisk sjukdom.

**JOSEPHINE MUHRBECK**, leg läk/YLVA **BÖTTIGER**, överläkare, klinisk farmakolog, Karolinc Stockholm, november 2012.

Drugline nr: 24331

Det är välkänt att östrogenhaltiga p-piller och oralt administrerad östrogensättning kan medföra en ökad risk för venös tromboembolism. Riskökningen förefaller vara dosberoende [1]. Både vaginalt administrerat östradiol och östriol anges som kontraindicerade vid venös tromboembolism enligt tillverkarna, men för båda substanserna anges i produktresumén att man inte förväntas se någon ökad risk för venös tromboembolism vid lokalbehandling med låg dos [2, 3]. En sökning i PubMed kring intravaginal administrering av östradiol respektive östriol och deras relation till venös tromboembolism genererar inga träffar.

I en tidigare Drugline-utredning bedöms risken för systembiverkningar ef-

ter vaginal östrogenadministrering minimal eftersom serumkoncentrationerna av östradiol efter vaginal administrering inte överstiger den för åldern (postmenopausal) normala hormonhalten på upp till 30 pg/ml [4, 5]. Östradiol absorberas väl av slemhinnan i vagina [6]. Vid dosen 10 mikrogram östradiol per dag vaginalt uppmättes i en studie maximala serumkoncentrationer efter 12 veckors behandling kring 20 pg/ml och AUC (area under kurvan) kring 260 h×pg/ml [7].

I produktresumén för Vagifem anges att AUC efter 12 veckors behandling ligger kring 45–111 h×pg/ml [2]. Dessa siffror kan ställas i relation till oralt administrerad östrogensättning, t ex Novofem (noretisteron och östradiol), där den maximala östradiolkoncentrationen ligger kring 30 pg/ml och AUC kring 360 h×pg/ml [8].

Inga cirkulationsbiverkningar av vaginalt administrerat östradiol eller östriol har rapporterats till Läkemedelsverkets biverkningsregister Swedis.

## »Vi finner inget stöd för att lågdos vaginal behandling med östradiol eller östriol skulle medföra en ökad risk för tromboemboliska händelser.«

**Resonemanget att olika** administrationsvägar av östrogen skulle medföra olika stark risk att insjukna i venös tromboembolism återfinns i flera studier. I en kohortstudie bland 1 023 postmenopausal kvinnor som genomgått förstagångstombos drabbades 77 av retrombos under de 6–9 år de följdes. Endast åtta av kvinnorna som drabbades av retrombos hade använt hormonell behandling.

Man beräknade multifaktoriella riskkvoter och fann att riskkvoten var ungefär sex gånger högre (95 procents konfidensintervall 1,5–27,3) bland de kvinnor som tog orala östrogen än bland de som använde transdermala östrogen. Dessa hade ingen högre riskkvot än de som inte använde östrogenpreparat [9]. En metaanalys beräknar den poolade oddskvoten till 2,5 (95 procents konfidensintervall 1,9–3,4) för orala östrogen och 1,2 (95 procents konfidensintervall 0,9–1,7) för transdermala östrogen [10].

I samma studie såg man också att risken för att insjukna i venös tromboembolism i samband med oral östro-

genbehandling verkar sjunka med ökande längd på östrogenbehandling. Under det första året av östrogenbehandling var den poolade oddskvoten 4,0 (95 procents konfidensintervall 2,9–5,7) för att sedan sjunka till 2,1 (95 procents konfidensintervall 1,3–9,8) ( $p < 0,05$ ) vid behandlingstider längre än ett år [10].

I det aktuella fallet, där inga andra orsaker till tromboserna hittats, rekommenderas en biverkningsrapport till Läkemedelsverket.

**Vi finner inget stöd för att** lågdos vaginal behandling med östradiol eller östriol skulle medföra en ökad risk för tromboemboliska händelser. Systemkoncentrationen av östradiol efter vaginal administrering förefaller också vara jämförbar med östrogennivåerna hos obehandlade kvinnor postmenopausal.

Den aktuella patienten har dock drabbats av allvarliga trombos utan annan känd orsak. Man bör därför överväga andra behandlingsalternativ för hennes återkommande urinvägsinfektioner. Detta blir särskilt viktigt om man avser avsluta pågående antikoagulantbehandling.

## REFERENSER

- Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2011;127 Suppl 3:S26-9.
- Produktresumé (SPC). Vagifem. <http://www.fass.se>
- Produktresumé (SPC). Oveterin. <http://www.fass.se>
- Drugline nr 23085; 2006.
- MedlinePlus. Estradiol test. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine; 2013. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003711.htm>
- Tourgeman DE, Gentzchein E, Stanczyk FZ, et al. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(6 Pt 1):1480-3.
- Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002;99(4):556-62.
- Produktresumé (SPC). Novofem. <http://www.fass.se>
- Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause.* 2011;18(5):488-93.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe G, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7655):1227-31.

**LÄS MER** Drugline finns numera som öppen databas på adressen <<http://www.lic.se>>. Frågor och svar publiceras där i sin helhet.

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska universitetssjukhuset av docent Mia von Euler och farmacie magister Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <<http://www.drugline.se>>.