

Ung kvinna med p-ring drabbad av armtrombos

Möjligt samband med mutation i protrombingenen

EVA SAMUELSSON, docent, distriktsläkare, Krokoms hälsocentral, Jämtlands läns landsting; allmänmedicin, Umeå universitet, Umeå
eva.samuelsson@jll.se
JOHAN HULTDIN, med dr, överläkare, klinisk kemi, laboriemedicin, Norrlands

universitetssjukhus, Umeå
KATARINA GROTH, AT-läkare, medicinkliniken och Brunflo Hälsocentral, Jämtlands läns landsting
KARIN HEDENMALM, med dr, avdelningsläkare, Läkemedelsverket, Uppsala



En tidigare frisk 20-årig kvinna sökte akut vid midnatt på grund av värk, svullnad och missfärgning av höger arm sedan knappt ett dygn. Armen hade en lätt blårröd marmorering, konsistensökade vener i armvecket och ömhet över kärlsträngen i överarmen. Den var inte värmeökad, och radialispulsen var normal. Kvinnan var normalviktig, icke-rökare och kände sig helt frisk. Hon hade ingen känd ärftlighet för venös trombos. Däremot hade farfar och flera av hans syskon haft arteriella trombos (hjärtinfarkt och stroke) i ung ålder. Det fanns inget trauma eller immobilisering i anamnesen. Dagen innan symtomen debuterade hade hon dock lyft en tung staty tillsammans med en vän men upplevde inget onormalt i samband med detta. Kvinnan använde p-ringen NuvaRing sedan tre månader. Hon började med kombinerade p-piller vid 17 års ålder och hade tidigare använt Follimin, Cilest och Yasmin. D-dimer var 0,24 mg/l (normalvärde <0,20). Övriga laboratorieprov inklusive blodgas var normala.

På misstanke om armtrombos fick hon 12 500 E Fragmin och återkom nästa morgon för flebografi höger arm, som visade totalt stopp i vena axillaris med flöde i kollateraler supraklavikulärt. Behandling inleddes polikliniskt med Fragmin och Waran. En DT-torax som gjordes efter några dagar för att utesluta komprimerande process visade inget patologiskt. Vid återbesök efter två månader var hon symtomfri, Waranbehandlingen avslutades efter sex månader. Armtrombosen anmäldes som misstänkt läkemedelsbiverkan.

Trombosutredning utfördes fyra månader efter trombosen under pågående Waranbehandling. Lupusantikoagulans och kardioproteinantikroppar var inte påvisbara. Koagulationshämarna protein C och fritt protein S hade normala nivåer under Waranbehandling, antitrombin var också normalt. Ingen ökad nivå av FVIII, vWF eller homocystein hittades. Inga hållpunkter framkom för paroxysmal nattlig hemoglobinuri vid immunfenotypning med flödescytometer. Det fanns inte heller någon mutation FV 1691G>A (FV Leiden) som ger APC-resistens. Enda patologiska fyndet var heterozygoti för 20210G>A i protrombingenen.

Venös trombos hos unga kvinnor

Incidens och mortalitet. Armtrombos är sällsynt och utgör 1–4 procent av all venös tromboembolism (VTE) [1, 2]. Incidensen av VTE under p-pilleranvändning beräknas till 2–4 fall per 10 000 användare och år [3, 4]. Risken för trombos är störst under det första användaråret, ca 7 per 10 000 användarår [5]. An-

vändningen av kombinerade p-piller i Sverige under 2005 motsvarade 333 000 helårsanvändare, vilket skulle innebära cirka 100 fall av trombos årligen. Om man inkluderar fall som inträffar hos p-pilleranvändare i samband med kirurgi, gipsning eller sjukdom kan antalet uppgå till det dubbla [6]. Av samtliga dödsfall i VTE bland kvinnor 15–44 år i Sverige under 90-talet var 28 dödsfall associerade med p-pilleranvändning. Detta motsvarar 7,5 dödsfall per miljon användarår [7].

Risikfaktorer. Den starkaste risikfaktorn för armtrombos är användning av central venkateter (CVK) [1, 8]. Andra specifika risikfaktorer är ovanligt armmuskulärbete och variationer i anatomin som orsakar venkompression i övre extremiteten [1, 2]. Nyligen publicerades resultaten från en fall-kontrollstudie där 179 fall av armtrombos och 2 399 kontroller i åldrarna 18–70 år inkluderats [8]. Knappt en fjärdedel hade fått sin trombos i samband med central venkateter, och dessa hade ofta samtidig malign grundsjukdom. När dessa exkluderats i analyserna fann man att de flesta faktorer som ökar risken för trombos i ben även ökar risken för trombos i arm. Det finns både ärftliga och förvärvade risikfaktorer för venös tromboembolism (VTE), se Fakta [9]. Risikfaktorerna kan ibland förstärka varandra på ett multiplikativt sätt. Användning av kombinerade p-piller är den vanligaste enskilda risikfaktorn för VTE bland kvinnor i åldern 15 till 44 år [6, 10]. När det gäller primär armtrombos finns få studier med tillräckligt antal unga kvinnor inkluderade.

Trombofiler

Enligt SBU-rapporten om venös tromboembolism 2002 [11] är 2 procent av befolkningen – med stora geografiska variationer – heterozygoter för mutationen 20210G>A i protrombingenen. Frekvensen är oftast högre i södra Europa. Riskökningen för venös tromboembolism har skattats till 2–3 gånger, och beror på att denna mutation ger en viss ökning av protrombin i blodet, vilket i sin tur underlättar koagulation. Detta kan jämföras med en frekvens av mutationen FV1691G>A (Faktor V Leiden) på ca

SAMMANFATTAT

En ung kvinna fick en trombos i vena axillaris under p-ring-användning. Trombosutredning påvisade heterozygoti för 20210G>A i protrombingenen, en mutation som kan ha särskild betydelse vid armtrombos.

Incidensen av trombos under p-pilleranvändning beräknas till 2–4 fall per 10 000 användarår. Inget talar för att kombinerad hormonell antikonception i form av vaginal ring eller plåster innebär lägre risk för

blodpropp. P-ringen marknadsförs med budskap om låga hormonnivåer, men betydelsen av detta är oklar, då den totala östrogeniteten är hög.

Fyra fall av blodpropp under NuvaRing-användning i Sverige har hittills rapporterats till biverkningsenheten. Ur rapporterna framgår det att p-ringen inte alltid uppfattas som ett systemiskt verkande hormonellt antikonceptionsmedel.

■ FAKTA. Riskfaktorer för djup ventrombos

Riskfaktorer för djup ventrombos att ta hänsyn till vid användning/förskrivning av kombinerad hormonell antikonception [9]

- Ålder > 35 år
- Obesitas
- Rökning
- Tidigare djup ventrombos
- Djup ventrombos hos föräldrar, syskon
- Förekomst av koagulations- eller fibrinolytisk rubbning, såsom:
 - antitrombinbrist
 - protein C-brist
 - protein S-brist
 - faktor V Leiden-mutation
 - APC-resistens utan FV

Leiden

- Protrombinmutation
- Dysfibrinogenemi
- höga nivåer av faktor VIII
- hyperhomocysteinemi
- Hjärtsvikt, hjärtsjukdom
- Cerebrovaskulär sjukdom
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Lupusantikoagulans
- Antifosfolipidsyndrom
- Inflammatorisk tarmsjukdom
- Myeloproliferativa tillstånd
- Malignitet
- Polycythaemia vera
- Kirurgi
- Immobilisering

5–11 procent med stora variationer och en riskökning för VTE på ca 8 gånger för heterozygoter. I en nyutkommen metaanalys [12] studerades bland annat riskökning av en kombination av hormonell antikonception och protrombin 20210G>A-mutationen. Bland kvinnor var den kombinerade oddskvoten 6 (95 procents konfidensintervall 0,8–46) baserat på tre studier. Två av dessa var reguljära fall-kontrollstudier som fann en påtaglig och signifikant riskökning [13, 14]. Den tredje, som var en retrospektiv kohortstudie baserad på familjer, fann inget samband [15].

När det gäller trombos i de övre extremiteterna är kunskapen inte lika stor. I en studie var protrombin 20210G>A den enda koagulationsfaktorn som ökade trombosrisken, risken ökades ytterligare vid samtidig användning av kombinerade p-piller [16], även om antalet patienter inte var så stort. I en färskare, något större studie var riskökningen av protrombin 20210G>A av samma storlek som av FV 1691G>A med en påtaglig ytterligare riskökning hos de kvinnor som tog kombinerade p-piller [2]. Personer med trombofili hade också en högre recidivrisk. Vid känd trombofili avråds från användning av kombinerad hormonell antikonception [17].

Trombosrisk vid kombinerad hormonell antikonception

Alla kombinerade p-piller innehåller östrogenet etinylestradiol (EE) i kombination med ett gestagen. Gestagenerna utmärker sig genom olika grader av androgenitet, en egenskap som är kopplad till graden av anti-östrogenitet. Graden av östrogenitet för ett p-piller är beroende av dosen av östrogenkomponenten och av dos och typ av gestagen. Den kan uppskattas genom mätning av könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG).

Ju mer SHBG ökar efter insatt behandling, desto högre östrogenitet har p-pillret. SHBG ökar med ca 9–60 procent för p-piller innehållande 30 µg EE och 150 µg levonorgestrel (Neovletta), med ca 60–150 procent för p-piller innehållande 30–40 µg EE och 50–75–125 µg levonorgestrel (Trionetta, Trinordiol, Triregol), med ca 100–150 procent för p-piller innehållande 20 µg EE och 150 µg desogestrel (Mercilon), och med ca 175–350 procent för p-piller innehållande 30 µg EE och 150 µg desogestrel (Desolett) [18].

Lågdos p-piller innehållande mindre än 50 µg EE i kombination med desogestrel eller levonorgestrel är väl studerade när det gäller trombosrisk. I en metaanalys publicerad 2001 där

hänsyn togs till förekomst av andra kända riskfaktorer påvisades en 1,7 gånger högre risk för trombos med desogestrelinnehållande p-piller än med levonorgestrelinnehållande p-piller [5]. Den europeiska utredningen som publicerades 2001 [4] påpekade särskilt att en lägre trombosrisk inte kunde påvisas med Mercilon, som innehåller endast 20 µg EE, jämfört med Desolett, som innehåller 30 µg EE. Även när det gäller dödsfall i VTE förefaller risken att vara högre med p-piller innehållande desogestrel än med levonorgestrel [19].

För p-piller som innehåller andra gestagener finns ännu inte tillräckligt med data för att beräkna trombosrisk. Andra administrationsätt än perorala har kommit under de senaste åren; vaginalringen NuvaRing godkändes år 2001 och plåstret Evra år 2002. Det finns inga data som tyder på att trombosrisken skulle vara lägre vid dessa administrationsformer. I en jämförande studie mellan plåstret Evra och motsvarande tablett har istället påvisats en likartad trombosincidens, med 5,3 fall per 10 000 plåsteranvändare och 4,2 fall per 10 000 tablettanvändare [20].

P-ringen NuvaRing

Försäljningen av NuvaRing startade år 2004, och till och med utgången av 2005 motsvarade den 7 600 användarår. NuvaRing är en vaginal plastring som varje dygn kontinuerligt frisätter 15 µg EE och 120 µg etonogestrel, den aktiva metaboliten till desogestrel. Varje ring används i tre veckor, åtföljt av en ringfri vecka. Preventiv säkerhet och förekomst av vanliga biverkningar är ungefär desamma som med lågdos p-piller [21]. Till skillnad från p-piller har ringen inte varierande serumkoncentration över dygnet. NuvaRing har jämförts med p-piller innehållande 30 µg EE och 150 µg desogestrel (Desolett) med avseende på serumkoncentrationsprofil. Den koncentration av EE som uppnås vid behandling med NuvaRing motsvarar ungefär lägstanivån under dygnet med p-pillret. Den totala exponeringen för EE med NuvaRing är ungefär hälften av den med p-pillret. För etonogestrel är situationen annorlunda; koncentrationen vid NuvaRing-behandling motsvarar den genomsnittliga koncentrationen vid behandling med p-pillret, och den totala exponeringen för etonogestrel är jämförbar. Vad detta innebär för trombosrisken med NuvaRing är oklart. När det gäller jämförelser mellan Desolett och Mercilon har man ju inte kunnat upptäcka någon skillnad i trombosrisk när EE-dosen minskats, se ovan. SHBG-ökningen vid behandling med NuvaRing har rapporterats vara ca 170 procent [18]. Tills ytterligare data framkommer bör trombosrisken med NuvaRing antas vara av samma storleksordning som med annan hormonell antikonception baserad på gestagenet desogestrel/etonogestrel.

Rapporterade fall av blodpropp under NuvaRing-användning

Fyra fall av venös tromboembolism under NuvaRing-användning hade rapporterats till biverkningsenheten vid utgången av 2005, vilket motsvarar en incidens på 5,3 (95 procents konfidensintervall 1,4–13,5) per 10 000 användarår. De övriga tre fallen rörde kvinnor 21, 25 respektive 45 år gamla. Samtliga vårdades i slutenvård. I journalen från vårdtillfället för en av kvinnorna framgick det att man inte var på det klara med att NuvaRing är en systemiskt verkande hormonell antikonceptionsmetod. Behandlingstiderna varierade från ca 1 månad till 7 månader. I två av fallen kan piller glömska ha varit ett skäl att byta till just NuvaRing. Anmärkningsvärt nog hade den 45-åriga kvinnan ärftlighet, med tromboembolisk sjukdom hos både mor och mormor, och visade sig efter utredning ha en lättare antitrombinbrist. En av de övriga kvinnorna hade genomgått koagulationsutredning med negativt resultat.

Sedan biverkningsregistret startade 1965 har 31 fall av armtrombos under p-pilleranvändning rapporterats, däribland

inga dödsfall. Detta kan jämföras med drygt 500 rapporterade fall av djup ventrombos i benen. Andelen fall av venös tromboembolism som rapporteras varierar och tycks bland annat vara avhängig av allvarlighetsgraden. Av de dödsfall som inträffade under p-pilleranvändning till följd av VTE under 1990-talet var rapporteringsfrekvensen 35 procent både i Sverige [19] och i Nya Zeeland [22]. Vid icke-letal trombos under p-pilleranvändning har andelen som rapporterats varierat mellan 0 och 10 procent [23, 24].

Vad kan vi lära oss av detta fall?

Armtrombos hos en ung frisk kvinna är mycket sällsynt. Ofta finns multipla riskfaktorer vid trombos hos unga kvinnor, och utredning om riskfaktorer inklusive trombofili bör ingå. För att bedöma den kliniska sannolikheten för trombos är det viktigt att fråga specifikt om p-piller, p-ring eller p-plåster, då många kvinnor inte uppger dessa preparat om de får frågan om de an-

vänder läkemedel. Användning av NuvaRing kan innebära en förhöjd trombosrisk i jämförelse med behandling med levonorgestrelinnehållande monofasiska p-piller och rekommenderas inte som förstahandspreparat [9]. I det här fallet hade kvinnan använt andra kombinerade p-piller tidigare, och det fanns inga kontraindikationer för NuvaRing. Misstänkta biverkningar som är allvarliga (föranleder sjukhusinläggning), som är okända eller som uppträder med nya läkemedel (som i detta fall) ska rapporteras som misstänkt läkemedelsbiverkan. Förhoppningsvis kan data från spontanrapporter bidra till ökad kunskap om vilka kvinnor som bör undvika kombinerad hormonell antikonception och i förlängningen till en minskning av antalet trombosfall hos unga kvinnor.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Kommareddy A, Zaroukian MH, Hassouna HI. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(1):89-99.
- Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti SM, Mannucci PM. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation*. 2004;110(5):566-70.
- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344(20):1527-35.
- Combined oral contraceptives and venous thromboembolism. CPMP Public Assessment Report. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001. Report No: 2201/01. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/0220101en.pdf>
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001;323(7305):131-4.
- Samuelsson E, Hägg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(7):674-81.
- Samuelsson E, Hedenmalm K, Persson I. Mortality from venous thromboembolism in young Swedish women and its relation to pregnancy and use of oral contraceptives - an approach to specifying rates. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(6):509-16.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2471-8.
- Antikonception - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2005;16(7):7-87.
- Blodpropp - förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU; 2002. Rapport 158.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study*. *Health Technol Assess*. 2006;10(11):1-110.
- Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):700-3.
- Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, Cosmi B, Lunghi B, Bernardi F, et al. Venous thromboembolism in young women; role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur Heart J*. 2002;23(12):984-90.
- Santamaria A, Mateo J, Oliver A, Menendez B, Souto JC, Borrell M, et al. Risk of thrombosis associated with oral contraceptives of women from 97 families with inherited thrombophilia: high risk of thrombosis in carriers of the G20210A mutation of the prothrombin gene. *Haematologica*. 2001;86(9):965-71.
- Vaya A, Mira Y, Mateo J, Falco C, Villa P, Estelles A, et al. Prothrombin G20210A mutation and oral contraceptive use increase upper-extremity deep vein thrombotic risk. *Thromb Haemost*. 2003;89(3):452-7.
- Odlin V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(6):482-90.
- Hedenmalm K, Samuelsson E. Fatal venous thromboembolism associated with different combined oral contraceptives: a study of incidences and potential biases in spontaneous reporting. *Drug Saf*. 2005;28(10):907-16.
- Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006;73(3):223-8.
- Roumen F. Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002;7 Suppl 2:19-24; discussion 37-9.
- Samuelsson E, Hägg S, Bäckström M, Granberg K, Mjörndal T. Trombos av p-piller. Betydande under-rapportering till biverkningsregistret. *Läkartidningen*. 1996;93(37):3117-24.

kvarts liggande annons