

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN VENSKI TROMBEMBOLIZMI

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND VENOUS THROMBOEMBOLISM

Nina Vene

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 4, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *Hormonsko nadomestno zdravljenje zveča tveganje za nastanek venskih trombembolizmov za 2- do 4-krat, zato je pomembno, da vsako žensko pred začetkom ali nadaljevanjem hormonskega zdravljenja opozorimo na tveganje, simptome in znake ter ukrepe ob sumu na venske trombembolizme. Absolutno tveganje je majhno, letno utrpijo venske trombembolizme v povprečju 3 od 1000 zdravljenih žensk, ki jemljejo hormone v obliki tablet. Tveganje je verjetno manjše ob uporabi hormonskega nadomestnega zdravljenja v obliki obližev, ki pa v velikih randomiziranih raziskavah niso bili preizkušeni. Venski trombembolizmi so pogostejši pri starejših ženskah in v prvem letu zdravljenja. Med bolj ogrožene sodijo bolnice z dedno trombofilijo in drugimi dejavniki tveganja za venske trombembolizme. Najbolj ogrožene so bolnice, ki se že prebolele venski trombembolizem, zato pri njih hormonsko nadomestno zdravljenje odsvetujemo.*

Zaključki *Odločitev o hormonskem nadomestnem zdravljenju je vselej individualna, upoštevati moramo tako koristi kot tveganje tourstnega zdravljenja.*

Ključne besede *hormonsko nadomestno zdravljenje; venska tromboza; pljučna embolija*

Abstract

Background *Oral hormone replacement therapy (HRT) is associated with 2- to 4-fold increased risk of venous thromboembolism (VTE). Therefore, all women commencing HRT should be counselled about the risk of VTE, signs and symptoms of VTE and measures for medical help in the case of VTE suspicion. Absolute risk of VTE is low with around 3 events per 1000 users per year. Risk of VTE is probably lower with transdermal than oral HRT, but there are no randomised trials data on this subject. In older women and during the first year of treatment the risk of VTE is significantly higher. Women with inherited thrombophilia and those with multiple risk factors for VTE are at particularly high risk. Women with a previous VTE are at the highest risk of recurrence and HRT should be avoided.*

Conclusions *Decision for HRT use should be always based on benefit-risk ratio for an individual woman.*

Key words *hormone replacement therapy; venous thrombosis; pulmonary embolism*

Uvod

Starost in menopavza sprožita neugodne spremembe v strjevanju krvi, saj se poveča koncentracija nekaterih koagulacijskih faktorjev (fibrinogena ter faktorjev VII, VIII in IX) in poveča nagnjenost k strjevanju krvi.¹ Vpliv hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) na proces strjevanja krvi je raznolik. Ugodno je, da zmanjša koncentracijo fibrinogena in faktorja VII, ki sta v pomenopavznem obdobju zvišani, ven-

dar sočasno poruši ravnotežje med faktorji, ki pospešujejo strjevanje krvi, in tistimi, ki strjevanje krvi zavirajo.¹⁻⁴ Poveča se nagnjenost k strjevanju krvi in v krvi lahko izmerimo zvečano koncentracijo protrombinskih fragmentov, ki so kazalniki razgradnje *in vivo* nastalega trombina.^{2,5} Mehanizmi pospešenega strjevanja ob HNZ še niso povsem znani, nedvomno pa sta pomembni pridobljena neodzivnost na beljakovino C in zmanjšana aktivnost antitrombina III, ki sta pomembna zaviralca koagulacije.^{6,7}

V obdobju HNZ pride tudi do pomembnih sprememb v fibrinolitičnem sistemu krvi, katerih pomen ni povsem pojasnjen. Zmanjša se koncentracija aktivatorja plazminogena in njegovega zaviralca, poveča se fibrinolitični potencial krvi.³

Omenjenim spremembam v strjevanju krvi vsaj deloma pripisujemo pomen pri povečani možnosti za nastanek strdkov v venskem obtoku ob HNZ.⁸ Spremembe nastanejo zgodaj po pričetku zdravljenja in so značilne predvsem za HNZ v obliki tablet. Sprememb v strjevanju krvi in fibrinolitičnem sistemu pri HNZ v obliki obližev niso ugotavljali.^{2,6,7} Razliko pripisujejo prvemu prehodu skozi jetra, ko visoka koncentracija hormonov iz zaužitih tablet verjetno vpliva na sintezo in sproščanje beljakovin, med njimi tudi koagulacijskih faktorjev in njihovih zaviralcev. Zdi se, da se odsotnost sprememb v strjevanju in fibrinolitičnem sistemu krvi odraža tudi v zmanjšani pogostnosti venskih tromboembolizmov (VTE) pri HNZ v obliki obližev,⁹ vendar je potrebno poudariti, da tovrstnega zdravljenja v randomiziranih raziskavah niso preizkusili.

Tveganje za venske tromboembolizme

Ženske po menopavzi pogosteje utrpijo VTE, saj pogostnost bolezni narašča s starostjo. HNZ še dodatno poveča tveganje za VTE, kar so zaznali že v opazovalnih raziskavah,¹⁰⁻¹² kasneje pa potrdili v randomiziranih raziskavah¹³⁻¹⁶ in nedavni metaanalizi.¹⁷ Tveganje za VTE se ob kombiniranem HNZ v obliki tablet zveča za 2- do 4-krat. Kljub temu ostaja absolutno tveganje majhno, letno utrpijo VTE v povprečju 3 od 1000 žensk, ki jemljejo HNZ. Enakomerno se zveča tveganje za vensko trombozo (VT) in pljučno embolijo (PE). Kljub temu, da je tveganje za usodno PE izjemno majhno, PE predstavljajo približno tretjino vseh potencialno usodnih zapletov HNZ.¹⁸ Tveganje je večje pri starejših ženskah.¹⁹ Največje tveganje za razvoj VTE je v prvem letu zdravljenja.¹⁷

V manjših raziskavah primerov in kontrol⁹ in eni metanalizi¹⁷ niso potrdili povezave med HNZ v obliki obližev in zvečanim tveganjem za VTE, vendar tovrstnega zdravljenja niso preizkusili v večjih randomiziranih raziskavah.

Prav tako ni povsem jasno, kolikšen je pomen dodatnega zdravljenja s progestageni. V nekaterih raziskavah je bilo tveganje za VTE pri osebah, ki so uporabljale le estrogenska preparate, manjše,^{20, 21} medtem ko druge raziskave razlik niso potrdile.¹⁷ Tudi pomen manjših odmerkov estrogenov, različnih dodatnih progestagenov in drugih načinov zdravljenja (fitoestrogeni, modulatorji estrogenskih receptorjev) je potrebno v kliničnih raziskavah dodatno opredeliti.

Ob HNZ je tveganje za VTE nedvomno zvečano, vendar ostaja absolutno tveganje majhno. Pred začetkom ali nadaljevanjem HNZ moramo žensko opozoriti na tveganje za VTE in jo seznaniti s simptomi in znaki VT in PE ter ukrepanjem ob sumu na VTE. Odločitev o začetku in nadaljevanju HNZ je vselej individualna gle-

de na prednosti in zadržke za zdravljenje pri posamezni ženski.

Dedna trombofilija

Prirojene, genske spremembe v faktorjih strjevanja krvi ali njihovih zaviralcih, ki so povezane z zvečano nagnjenostjo k nastanku VTE, imenujemo dedne trombofilije. Mednje uvrščamo pomanjkanje anti-trombina III in proteinov C ali S, antifosfolipidni sindrom, polimorfizme v genih za faktor V ali protrombin in povečano koncentracijo faktorja VIII. Nagnjenost k nastanku VTE je odvisna od vrste trombofilije (najbolj ogroženi so bolniki s pomanjkanjem anti-trombina III), zveča pa se ob dodatnih dejavnikih tveganja, med katere uvrščamo tudi HNZ. Iz raziskav imamo največ podatkov o pogostnosti VTE pri ženskah, ki so jemale HNZ v obliki tablet in so bile istočasno nosilke polimorfizma v genu za faktor V ali protrombin. Tveganje za nastanek VTE je bilo pri njih od 6- do 16-krat večje kot pri ženskah brez dedne trombofilije, ki niso prejemale HNZ.^{19, 22, 23} Absolutno letno tveganje za nastanek VTE pri ženskah z dedno trombofilijo, ki prejemajo HNZ v obliki tablet, je približno 15/1000 uporabnic.²³ Iz pičlih podatkov, ki jih imamo o pojavljanju VTE pri osebah z dedno trombofilijo, ki so uporabljale estrogenske obliže, se zdi, da ta oblika HNZ ne povečuje tveganja za nastanek VTE.²⁴

Naravni potek bolezni pri osebah z dedno trombofilijo ni znan, absolutno tveganje za VTE ob uporabi HNZ pa je majhno, zato presejalni testi za odkrivanje dedne trombofilije pred začetkom HNZ niso smiselni in jih odsvetujemo.

Pred začetkom HNZ je pri vsaki ženski potrebna natančna anamneza o morebitni predhodni VTE ali pojavljanju VTE v ožji družini (prvo in drugo koleno). V primeru, da ženska sama ni utrpela VTE, gre pa za nedvomno pojavljanje VTE v ožji družini, pride v poštev testiranje krvi za ugotavljanje dedne trombofilije po predhodnem posvetu s specialistom za področje trombotičnih obolenj in dedne trombofilije.

Kadar ima ženska, ki sama ni prebolela VTE, nedvomno ugotovljeno trombofilijo, tveganje za nastanek VTE ob HNZ praviloma presega prednosti tovrstnega zdravljenja. HNZ absolutno odsvetujemo pri pomanjkanju antitrombina III, kombiniranih defektih in pri drugih oblikah dedne trombofilije ter pri sočasni prisotnosti drugih dejavnikov tveganja (debelost, krčne žile, slaba pokretnost, rak itd.), sicer pa moramo žensko, ki želi začeti ali nadaljevati s HNZ, seznaniti s tveganjem za VTE. Zdi se, da je v tem primeru varnejše HNZ v obliki estrogenskih obližev.

Predhodni venski tromboembolizmi

Pri ženskah, ki so v preteklosti že prebolele VTE, je tveganje za nastanek ponovne VTE zelo veliko. V randomiziranih raziskavi je bila pogostnost ponovne VTE v prvih devetih mesecih HNZ 10,7 %, zaradi česar je bila raziskava predčasno prekinjena.²⁵ HNZ pri ženskah, ki so že prebolele VTE, absolutno odsvetujemo.

V primeru, da ženska utрпи VTE ob HNZ, moramo zdravilo ukiniti in ustrezno zdraviti VTE.

Drugi dejavniki tveganja

Pri nastanku strdka v veni običajno sodeluje več vzrokov, kot so zastoj krvi, spremembe žilne stene in spremembe v strjevanju krvi, ki so odraz prisotnosti različnih dejavnikov tveganja za VTE. Čim več je dejavnikov tveganja, večja je verjetnost nastanka VTE. Medsebojni vpliv HNZ in drugih dejavnikov tveganja je slabo proučen, poleg dedne trombofilije imamo še največ podatkov o medsebojnem vplivu debelosti in HNZ.

Debelost, ki poleg sprememb pretoka v venah povzroča tudi zvečano nagnjenost k strjevanju krvi in spremembe v fibrinolitičnem sistemu krvi, je že sama povezana z večjo pogostnostjo VTE.^{26, 27} Ob sočasnem HNZ se tveganje še dodatno zveča in je od 5- do 10-krat večje kot pri ženskah z normalno telesno težo, ki ne uporabljajo HNZ.^{19, 28} Tveganje je zvečano že pri prekomerni telesni teži (BMI > 25) in se dodatno zveča pri debelosti (BMI > 30).¹⁹ HNZ v obliki obližev pri prekomerno težkih ali debelih ženskah po podatkih iz manjše retrospektivne raziskave ne povečuje tveganja za VTE.²⁹ V kolikor se ženska z debelostjo odloči za začetek HNZ ali z njim nadaljuje, jo moramo seznaniti s tveganjem za nastanek VTE in razmisliti o obliki zdravljenja (obliži).

Operacije so zaradi venske staze, okvare žilne stene in povečane nagnjenosti k strjevanju krvi povezane z zvečanim tveganjem za nastanek VTE. Kljub temu, da lahko ob sočasnem HNZ pričakujemo še dodaten porast tveganja, v retrospektivni raziskavi ob ustrezni antitrombotični zaščiti po ortopedskih operacijah niso opazovali razlik v pogostnosti VTE pri operiranih bolnicah s HNZ ali brez njega.²⁹ Pri vseh operiranih bolnicah moramo sicer HNZ upoštevati kot dejavnik tveganja za VTE, vendar ob ustrezni antitrombotični zaščiti (z nizkomolekularnim heparinom) HNZ pred operativnimi posegi ni potrebno prekinjati.

Komentar

HNZ zveča tveganje za nastanek VTE za 2- do 4-krat. Zvečano tveganje je bilo nedvomno dokazano v več randomiziranih raziskavah in metaanalizi, zato ima najvišjo stopnjo dokaza in soglasnosti (1a). Zaradi zvečanega tveganja za VTE mora biti vsaka ženska pred začetkom ali nadaljevanjem HNZ seznanjena s tveganjem ter simptomi in znaki VT in PE ter ukrepanjem ob sumu na VTE. Odločitev o HNZ je vselej individualna glede na koristi in tveganje zdravljenja. Med najbolj ogroženimi zaradi ponovitve so ženske, ki so VTE že prebolele, zato pri njih HNZ odsvetujemo. Ker je bila opravljena le ena randomizirana raziskava, temelji to, sicer nedvomno priporočilo, na nekoliko nižji stopnji dokaza (1b). Ostala priporočila temeljijo na retrospektivnih analizah podskupin, raziskavah primerov in kontrol in mnenjih strokovnjakov ter imajo zato ustrezno nižjo stopnjo dokaza in soglasnosti (2b). Tako na primer pri bolnicah z dokazano dedno trom-

bofilijo, ki niso prebolele VTE na odločitev o HNZ vpliva vrsta dedne trombofilije, sočasni drugi dejavniki tveganja, in prednosti tovrstnega zdravljenja. Pri bolj ogroženih bolnicah morda pride v poštev HNZ v obliki obližev. Pojavnost VTE ob tej obliki zdravljenja je najverjetneje manjša kot pri HNZ v obliki tablet, vendar pa tovrstno zdravljenje ni bilo preizkušeno v randomiziranih raziskavah (2b).

Literatura

1. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, Tunstall-Pedoe H. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997; 4: 775-84.
2. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071-8.
3. Cano A, Van Baal WM. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001; 40: 17-38.
4. 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.
5. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, Malan E, Kotsopoulos D, Liang YL, Peverill RE. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1404-9.
6. Post MS, Christella M, Thomassen LG, van der Mooren MJ, van Baal WM, Rosing J, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1116-21.
7. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, Kerlan V, et al, SARAH Investigators. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1671-6.
8. Levi M, Middeldorp S, Büller HR. Oral contraceptives and hormonal replacement therapy cause an imbalance in coagulation and fibrinolysis which may explain the increased risk of venous thromboembolism. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 21-4.
9. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
10. 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.
11. 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.
12. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796-800.
13. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
14. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-8.

15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
16. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
17. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31.
18. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-4.
19. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Roendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 573-80.
20. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 943-8.
21. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-80.
22. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, Lowe GD. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116: 851-4.
23. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Major DA, Owen J, Reboussin DM, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1012-7.
24. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
25. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy-results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-7.
26. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1575-9.
27. Douketis JD, Sharma AM. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 25-33.
28. Canonico M, Oger E, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, et al; ESTrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259-65.
29. Hurbank JG, Jaffer AK, Morra N, Karafa M, Brotman DJ. Postmenopausal hormone replacement and venous thromboembolism following hip and knee arthroplasty. *Thromb Haemost* 2004; 92: 337-43.

Prispelo 2008-09-09, sprejeto 2008-10-14
