

Vrozené trombofilní stavy a riziko venózního tromboembolizmu u žen užívajících hormonální antikoncepci

Inherited thrombophilia and risk of venous thromboembolism in females in association with contraceptive use

P. Dulíček

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn: Venózní tromboembolizmus je multifaktoriální onemocnění a je častou příčinou morbidity a mortality. Absolutní riziko je menší než 1/10 000 u žen v reprodukčním věku, avšak hormonální antikoncepce patří mezi časté příčiny venózního tromboembolizmu v této části populace. Riziko trombózy záleží na mnoha faktorech, a to jak na straně ženy, tak na typu antikoncepce. Hematolog může pomoci při výběru antikoncepce u žen s vrozenou trombofilii a u žen po prodělané trombóze – jako velmi výhodné se jeví intrauterinní tělíčko s levonorgestremem.

Klíčová slova: hormonální antikoncepce – trombofilie – LNG-IUS

Summary: Venous thromboembolism is a multifactorial disease and major cause of morbidity and mortality. Absolute risk of venous thromboembolism is less than 1 per 10,000 per year in women of reproductive age. Hormonal contraception is a common risk situation for venous thromboembolism in this part of the population. The risk of venous thrombosis depends on many factors, mainly female characteristics and also the type of contraception. Hematologists can help with the choice of contraception in females with inherited thrombophilia and females experiencing thrombosis. Intrauterine devices with levonorgestrel seem to be the best option in these settings.

Key words: hormonal contraceptives – thrombophilia – LNG-IUS

Úvod

Venózní tromboembolizmus (VTE) stále představuje závažný medicínský a sociálně ekonomický problém. Přes rostoucí počet znalostí o etiologii VTE zůstává incidence v populaci stejná (1/1 000) a závisí na věku. Ve věkové kategorii do 45 let je o řád nižší, a to 1/10 000 [1]. VTE je typickým představitelem onemocnění, které se manifestuje po vzájemné interakci genotypu a zevního prostředí. V naší populaci je 5–8 % jedinců s vrozeným trombofilním stavem, z toho polovina jsou ženy.

Jedním z nejčastějších získaných rizikových faktorů pro VTE je ve věkové kategorii žen do 45 let hormonální antikoncepce [2].

Cíl práce

V našem sdělení se zabýváme:

- rizikovostí jednotlivých forem antikoncepce k VTE;
- rizikem vzniku VTE u žen s antikoncepcí u vrozených trombofilních stavů a antifosfolipidového syndrom (APS);
- krátkou analýzou dat z našeho souboru 770 žen s trombózou v časové sou-

vislosti s kombinovanou hormonální antikoncepcí;

- výhodami LNG-IUS z pohledu hematologa.

Zhodnocení rizikových faktorů antikoncepce a VTE

Riziko VTE závisí na [3]:

a) typu antikoncepce [4]

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) III. generace zvyšuje 1,7–2krát riziko VTE oproti CHC s gestageny II. generace. Přípravky obsahující cyproteron acetát

Tab. 1. Absolutní riziko venózního tromboembolizmu.

Tab. 1. Absolute risk of venous thromboembolism.

Typ antikoncepce	Absolutní riziko VTE
žádná CHC čistě gestagenní HAK LNG-IUS	1/10 000
CHC II. generace	2–3/10 000
CHC III. generace transdermální HAK vaginální kroužek CHC + drospirenon CHC + cyproteron	4–5/10 000
gravidita	10/10 000
CHC – kombinovaná hormonální antikoncepce, LNG-IUS – intrauterinní tělísko, HAK – hormonální antikoncepce, VTE – venózní tromboembolizmus	

mají stejné riziko VTE jako III. generace, přípravky obsahující drospirenon pak jako III. generace [4]. Bez zvýšeného rizika s relativním rizikem (RR) VTE 1,0 je intrauterinní tělísko (LNG-IUS) a čistě gestagenní antikoncepce.

Absolutní riziko VTE u jednotlivých druhů antikoncepce shrnuje tab. 1 [3].

b) věku uživatelky

Ženy ve věkové kategorii 45–49 let mají 6krát větší riziko VTE než ve věkové kategorii 15–19 let. V mladší věkové kategorii je nižší incidence VTE a také ženy mají méně dalších rizikových faktorů pro VTE. Incidence VTE ve 40 letech je 0,5–1/10 000 ve srovnání s incidencí 0,5–1/100 000 ve 20 letech [1,2].

c) délce užívání antikoncepce

Riziko VTE také záleží na délce užívání CHC, které je větší v 1. roce užívání (zejména v prvních 6 měsících je 2–3krát vyšší), poté riziko VTE klesá [5].

Tab. 2. Riziko hluboké žilní trombózy u jednotlivých trombofilních stavů.

Tab. 2. Risk of deep vein thrombosis in individual thrombophilic states.

Trombofilie	Riziko DVT, RR bez COC	Riziko DVT, RR s COC
F V Leiden – heterozygotní forma	5	16
F V Leiden – homozygotní forma	10	50–80
F II20210a – heterozygotní forma	3	6
F II20210a – homozygotní forma	nejsou data	nejsou data
kombinace F V Leiden a F II20210a v heterozygotní formě	4–15	8–17
deficit proteinu S	5–11	5
deficit proteinu C	3–15	6–24
deficit antitrombinu	4–50 (dle typu)	13 28 % uživatelék má VTE
zvýšená aktivita F VIII	5–8	9–13
hyperhomocysteinemie	riziko se zvětšuje o 1,3 při každých 5 μmol/l	nejsou data
MTHFR 6677T	nezvýšeno	nezvýšeno

COC – kombinovaná orální kontracepce, DVT – hluboká žilní trombóza, F – faktor, MTHFR – metylenetetrahydrofolát reduktáza, RR – relativní riziko, VTE – venózní tromboembolizmus

d) indexu tělesné hmotnosti (BMI)

Ženy s BMI ≥ 25 kg/m² mají 5krát vyšší riziko VTE a u BMI ≥ 30 kg/m² je riziko VTE ještě 10krát vyšší ve srovnání s ženami s BMI 25 kg/m² a nižším [6].

e) přítomnosti dalších rizikových faktorů pro VTE (vrozených či získaných), čemuž se budeme blíže věnovat v další části.

Riziko užívání antikoncepce u vrozených trombofilních stavů a APS

Tomuto problému byl věnován veliký zájem zejména koncem milénia, po popsání dvou nejčastějších vrozených trombofilních stavů – mutace faktoru (F) V Leiden a mutace F II20210a [7–9]. Vrozené trombofilní stavy lze dělit do dvou základních skupin:

1. mírné – faktor V Leiden v heterozygotní formě a mutace protrombinu F II20210a v heterozygotní formě – jsou frekvenční v populaci a způsobeny jednou mutací;

2. závažné – deficit proteinu C, proteinu S a antitrombinu, jsou méně časté a způsobené desítkami různých mutací – do závažných trombofilii řadíme i homozygotní formy mutací faktoru V Leiden a F II20210a nebo kombinovanou formu obou mutací v heterozygotní formě.

U žen v 1. skupině lze vyčíslit incidenci VTE u uživatelék CHC následovně: výskyt faktoru V Leiden a protrombinové mutace je 0,49 (95% CI; 0,18–1,07) a 2,0 (0,3–7,2) vs. 0,19 (95% CI; 0,07–0,41) a 0,0 (0–5,5) na 100 roků užívání u žen bez těchto mutací. Jsou tedy spojeny s cca 3–5krát vyšším rizikem VTE [10,11]. U žen se závažnější trombofilii užívajících kombinovanou orální kontracepci (COC) je relativní i absolutní riziko VTE samozřejmě větší. Incidence VTE (na 100 roků užívání) je zde u uživatelék s CHC s oběma mutacemi v heterozygotní či homozygotní formě mutace CHC 0,86 (95% CI; 0,10–3,11) vs. 0,19 (95% CI; 0,07–0,41) u žen bez těchto

Tab. 3. Trombofilie – výběr antikoncepce z hematologického pohledu.

Tab. 3. Thrombophilia – the choice of contraception from a hematological point of view.

Trombofilní stav	Doporučení (zhodnocení i dalších rizikových faktorů: věk, BMI, kouření aj.)
F V Leiden v heterozygotní formě F V Leiden v homozygotní formě	CHC není absolutně kontraindikována, lze LNG-IUS a čistě gestagenní CHC nedoporučujeme, lze LNG-IUS a čistě gestagenní antikoncepci
F II20210a v heterozygotní formě F II20210a v homozygotní formě	CHC není absolutně kontraindikována, lze LNG-IUS a čistě gestagenní CHC nedoporučujeme, lze LNG-IUS a čistý gestagen
deficit antitrombinu	CHC nedoporučujeme, lze LNG-IUS a čistý gestagen
deficit proteinu C	CHC nedoporučujeme, lze LNG-IUS a čistý gestagen
deficit proteinu S	CHC nedoporučujeme, lze LNG-IUS a čistý gestagen
antifosfolipidový syndrom	jen LNG-IUS

CHC – kombinovaná hormonální antikoncepce, BMI – index tělesné hmotnosti, F – faktor, LNG-IUS – intrauterinní tělíčko

mutací [10,12,13]. Vysoké riziko VTE je při deficitu antitrombinu [14]. Po nasazení CHC ženě s deficitem antitrombinu (samořejmě dosud nediagnostikovaným) hrozí, že dojde k trombotické příhodě v prvních 6 měsících po nasazení až v 70–80 %. Tyto trombózy jsou pak větší – rozsáhlé, pánevní a často komplikované plicní embolií. O něco méně dat je o riziku VTE u deficitu proteinu C a S. Zde se původně udávalo, že riziko je 6–10krát vyšší, ale záleží také na typu deficitu [15]. Nicméně v dalších letech se na základě nových prací riziko vyčíslovalo jako nižší [16]. Při homozygotní formě leidské mutace je riziko VTE ještě 10krát vyšší ve srovnání s heterozygotní formou [17].

Riziko VTE u žen s antikoncepcí shrnuje tab. 2 [18].

Při hodnocení výsledků studií a metaanalýz si nelze nevšimnout rozdílných dat, zejména u deficitů přirozených inhibitorů krevního srážení, tedy proteinu C, S a antitrombinu. Je to dáno faktem, že existuje několik typů deficitů s rozdílným sklonem k trombóze dle mutace v genu, jichž je několik desítek.

Analýza dat z našeho souboru 770 žen s VTE v časové souvislosti s CHC

Krátce zmíníme naše zkušenosti s trombózou u žen v časové souvislosti s CHC, protože svým způsobem potvrzují

výše uvedené, jsou cenné pro doporučení v naší klinické praxi a byly opakovaně detailně analyzovány a publikovány [19,20]. Cílem bylo zhodnotit četnost dědičné nebo získané trombofilie v kohortě 70 žen s cévní mozkovou příhodou (ischemická cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka a centrální venózní trombóza) a v kohortě 700 žen s VTE ve spojení s CHC. Rozdílná velikost obou kohort koresponduje s výskytem těchto příhod v souvislosti s CHC. Etiopatofyziologie těchto dvou typů trombózy je odlišná, a proto je odlišná i frekvence dědičných a získaných rizikových faktorů. Dědičná trombofilie byla signifikantně častější v podskupině s VTE (42 vs. 24 %). Faktor V Leiden byl nejčastějším trombofilním stavem v obou kohortách, nicméně ve skupině s VTE byl u více než 50 % případů přítomen i další rizikový faktor pro trombózu a také převládaly distální trombózy, tudíž by při řádné profylaxi k trombózám s velkou pravděpodobností nedošlo. Kouření se vyskytlo v 70 % případů arteriálních trombóz. Ani v jednom případě ze 770 žen nedošlo k trombóze v souvislosti s LNG-IUS.

Výhody LNG-IUS z pohledu hematologa

Vzhledem k faktu, že relativní riziko VTE je u této formy antikoncepce 1,0 (tedy

bez zvýšení rizika), považujeme tuto formu antikoncepce jako výhodnou zejména v těchto situacích (při plném vědomí, že výběr antikoncepce je finálně jedině na gynekologovi):

- u asymptomatických žen s vrozeným či získaným trombofilním stavem;
- u žen po prodělané VTE je výhodná ochrana před graviditou – dnes velmi často používaná přímá orální anti-koagulancia (DOACs) jsou v graviditě kontraindikována [21];
- prevence menoragie u žen na DOACs, ta jsou spojena se zvýšeným rizikem slizničního krvácení a téměř 30 % žen má silné menstruační krvácení, které je pro ženu naprosto neakceptovatelné z hlediska kvality života [22];
- u žen s vrozeným krvácivým stavem, ty je také nutné zmínit, protože vzhledem k nižší incidenci v populaci jim není vždy věnována adekvátní pozornost – jedná se zejména o ženy s von Willebrandovou chorobou či o přenašečky hemofilie [23,24].

Závěr a doporučení

O antikoncepci, trombofilních stavech a riziku trombózy bylo v posledních 30 letech skutečně hodně napsáno a můžeme říct, že máme dostatek dat, jak u každé jednotlivé ženy postupovat. V jednotlivých bodech lze shrnout důležité fakta:

1. Plošné testování na vrozenou trombofilii není před nasazením antikoncepce doporučováno [25,26].
2. Doporučení pro ženy s vrozeným trombofilním stavem a s antifosfolipidovým syndromem [27] s negativní osobní i rodinou anamnézou VTE z pohledu hematologa shrnuje tab. 3.

Toto doporučení je výhodné pro klinickou praxi, ale otázkou je toho času indikace vyšetření trombofilního stavu u ženy s negativní osobní i rodinnou anamnézou VTE. Obecně dochází ve světě k redukci indikací vyšetření těchto stavů, což neplatí pro situaci u nás.

V každém případě je nutné ženě vyčíslit míru rizika VTE s ohledem k dalším osobním rizikovými faktorům pro trombózu. Důležitým údajem je i kouření, tak jak bylo evidentní v našem souboru ve vztahu k arteriálním trombózám. Velmi podstatné je ale zmínit nejen relativní riziko VTE, ale i absolutní riziko. To udává skutečný výskyt trombózy, což vede u většiny žen k poklesu obavy. Samozřejmě finální rozhodnutí je vždy na ženě a gynekologovi.

Závěrem lze shrnout, že z hlediska hematologického je nejlepší volbou taková antikoncepce, která riziko VTE vůbec nezvyšuje. Mezi tyto přípravky patří LNG-IUS, např. Levosert.

Literatura

1. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D et al. A prospective study of the incidence of deep – vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232(2): 155–160. doi: 10.1111/j.1365-2796.1992.tb00565.x.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(04): 756–764. doi: 10.1160/TH07-03-0212.
3. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the OResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015; 350: h2135.
4. Fruzzetti F, Cagnaci A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraception? *Open Access J Contracept* 2018; 9: 75–79. doi: 10.2147/OAJC.S179673.
5. Herings RM, Urquhart J, Leufkens HG. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354(9173): 127–128. doi: 10.1016/s0140-6736(99)01257-x.
6. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89(3): 493–498.
7. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346(8990): 1593–1596. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91929-5.
8. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P et al. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptives use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 700–703. doi: 10.1161/01.atv.13.3.700.
9. Aznar J, Vayá A, Estellés A. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica* 2000; 85(12): 1271–1276.
10. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monstere TB et al. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14(7): 1393–1403. doi: 10.1111/jth.13349.
11. Bergendal A, Persson I, Odeberg J et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014; 124(3): 600–609. doi: 10.1097/AOG.0000000000000411.
12. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M et al. Combined effect of factor F V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86(3): 809–816.
13. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger N et al. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167(3): 282–289. doi: 10.1001/archinte.167.3.282.
14. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C- and protein S- deficiency taking oral contraceptive medication. The GTH Study Group on Natural Inhibitors. *Thromb Haemost* 1994; 71(5): 548–552.
15. Martinelli I, De Mannucci PM, De Stefano V et al. Different risk of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92(7): 2353–2356.
16. Rintelen C, Mannhalter C, Ireland H et al. Oral contraceptives enhance the risk of clinical manifestation of venous thrombosis at a young age in females homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 1996; 93(2): 487–489. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.5712013.x.
17. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (Activated Protein C Resistance). *Blood* 1995; 85(6): 1504–1508.
18. Rott H. Hormonal contraception in thrombophilic adolescents: risk of thrombosis and recommendations. *Hamostaseologie* 2012; 32(1): 15–21. doi: 10.5482/ha-1177.
19. Dulicek P, Maly J, Pecka M et al. Venous thromboembolism in young female while on oral contraceptives: high frequency of inherited thrombophilia and analysis of thrombotic events in 400 Czech women. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15(5): 567–573. doi: 10.1177/1076029608325544.
20. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24(5): 797–802. doi: 10.1177/1076029617727857.
21. Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception* 2009; 80(4): 337–345. doi: 10.1016/j.contraception.2009.04.008.
22. Moustafa F, Fernández S, Fernández-Capitán C et al. Uterine bleeding during anticoagulation in women with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2017; 151(Suppl 1): S1–S5. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30058-0.
23. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA et al. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG* 2004; 111(12): 1425–1428. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00305.x.

Dedikace: Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Karlova univerzita v Praze.

Dedication: This output was created as part of the Cooperatio program, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University in Prague.

24. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(4): 1361–1363. doi: 10.1016/j.ajog.2005.05.002.

25. Parsons SJ, Olson SR, DeLoughery TG. Inappropriate testing and treatment of factor V Leiden and other heritable thrombophilias. *Am J Med* 2019; 132(9): e712–e713. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.039.

26. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv* 2023; 28(7): 7101–7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177.

27. Sammaritano LR. Which hormones and contraception for women with APS? Exogenous hormone use in women with APS. *Curr Rheumatol Rep* 2021; 23(6): 44. doi: 10.1007/s11926-021-01006-w.

ORCID autora

P. Dulíček 0000-0002-4899-760X

prof. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
petr.dulicek@fnhk.cz

KRITICKÉ STAVY V PORODNICTVÍ

Založeno v roce 1999

20

24

14. prosince 2024 | v Nové budově Národního muzea v Praze

Edukační konference Mezioborová problematika akutních stavů a intenzivní medicíny v porodnictví

URČENO PRO:

lékaře - porodníky, neonatology a anesteziology
porodní asistentky, zdravotní sestry a záchranáře

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.,
doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA, LL.M.

ZÁŠTITA:

prof. MUDr. Milena Králíčková, Ph.D.
rektorka Univerzity Karlovy
prof. MUDr. Martin Vokurka, CSc.
děkan 1. LF UK



**Univerzita
Karlova**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova



SEKCE
ANALGÉZIE
A INTENZIVNÍ
MEDICÍNY
V PORODNICTVÍ
PŘI ČGPS ČLS
J. E. PURKYNE



**NÁRODNÍ
MUZEUM**



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**

On-line přihlášku naleznete na: www.lekaridnes.cz nebo www.porodniasistentky.info