

Diffusa symtom hos unga kvinnor kan tyda på venös tromboembolism

Viktigt att aktivt fråga om användning av kombinerad hormonell antikonception

IAN MILSOM, professor, överläkare, avdelningen för obstetrik och gynekologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
ian.milsom@gu.se

HELEN VON SYDOW, leg läkare, medicinska revisionsenheten, Västra Götalands primärvårds-kontor, Göteborg

ANN-BRITT THÖRN, leg barnmorska, fil kand, Region Väst Socialstyrelsen, Göteborg
CECILIA BJÖRKELUND, professor, enheten för allmänmedicin, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

VIVECA ODLIND, professor, Läke-medelsverket, Uppsala

Kombinerade p-piller (östrogen + gestagen) introducerades i Sverige 1964 och blev snabbt en vanlig preventivmetod bland svenska kvinnor. I dag är kombinerad hormonell antikonception (p-piller, p-ring och p-plåster) den vanligaste preventivmetoden bland kvinnor upp till 29 års ålder [1]. Kombinerade hormonella metoder erbjuder i det närmaste 100 procents preventivsäkerhet under förutsättning att användningen är korrekt [2, 3].

Användning av kombinerad hormonell antikonception innebär vissa positiva »bif effekter«, såsom minskad risk för endometrie- och ovarialcancer. Andra positiva effekter är t ex minskad förekomst av menssmärta och en halvering av blödningsmängden under den hormonfria veckan (bortfallsblödning) jämfört med en normal menstruation. Biverkningar i samband med användning av kombinerad hormonell antikonception är dock vanliga och den främsta orsaken till att kvinnan slutar med metoden. Nedstämdhet, humörpåverkan, minskad libido och blödningsrubbningsar är vanliga rapporterade biverkningar [2, 3].

Antikonception och risken för venös tromboembolism

Allvarliga biverkningar är sällsynta, men kvinnor som använder kombinerad hormonell antikonception har högre risk för venös tromboembolisk sjukdom (VTE, dvs djup ventrombos, lungemboli) [2-5]. Epidemiologiska studier har visat att det tycks föreligga en minst 2-4-faldig riskökning för VTE med moderna lågdoserade kombinerade p-piller [4-6]. Data saknas för p-ring och p-plåster men kan antas vara i samma storleksordning. Risken för VTE i samband med kombinerad hormonell antikonception tycks vara högst bland förstagångs-användare [3]. Risken för VTE under graviditet, förllossning och puerperium är 6-10 gånger förhöjd [5]. I absoluta tal har risken för VTE hos kvinnor som använder kombinerad hormonell antikonception beräknats till 2-4 fall/10 000 användare, och varje år insjuknar i Sverige uppemot 100 kvinnor i VTE [3, 5]. Ingen ökad risk för VTE har associerats med användning av hormonell antikonception med enbart gestagen [6, 7].

Under åren 1990-1999 identifierades 28 dödsfall bland kvinnor i åldern 15-44 år på grund av VTE associerad med p-pilleranvändning [5]. Baserat på denna genomgång [5] uppskattades förekomsten av dödlig VTE vid p-pilleranvändning till 7,5 fall per miljoner kvinnor och år [3]. Det är viktigt att all

hälso- och sjukvårdspersonal känner till de risker som kan föreligga i samband med användning av kombinerad hormonell antikonception så att rätt frågor ställs när kvinnor i fertil ålder söker vård för ospecifika och diffusa symtom.

Likheter i anmälningarna till Läkemedelsförsäkringen

Många fall av VTE rapporteras till Läkemedelsförsäkringen eftersom kvinnan efter bedömning kan erhålla ekonomisk kompensation för en inträffad allvarlig biverkan. När en anmälan inkommer till Läkemedelsförsäkringen granskas uppgifterna, och en bedömning görs av eventuellt samband mellan VTE-diagnosen och den uppgivna användningen av hormonell antikonception. En bedömning görs också av om förskrivningen följt gängse rekommendationer i det enskilda fallet, dvs att kvinna inte har några uppgivna riskfaktorer eller kontraindikationer för användning av kombinerad hormonell antikonception.

Även om varje enskilt fall är unikt sågs vid en genomgång av 100 konsekutiva anmälningar till Läkemedelsförsäkringen under åren 2009 till och med 2011 att många fall hade gemensamma drag, t ex att uppgift om pågående användning av kombinerad hormonell antikonception ofta kom fram alltför sent och att diagnosen VTE inte övervägdes förrän i mycket sent skede av sjukdomsförloppet. Däremot visade fallgenomgångarna att förskrivningen följt gängse rekommendationer i majoriteten av fallen, dvs det var ovanligt att en kvinna med riskfaktorer eller kontraindikationer förskrivits kombinerad hormonell antikonception.

Fallbeskrivningar visar brister i anamnes och diagnostik

Tre av följande fall (patient 1, 2 och 4), där kvinnan drabbades av VTE under användning av kombinerad hormonell antikonception, har valts ut bland anmälningar till Läkemedelsförsäkringen för att illustrera svårigheterna med både läkemedelsanamnes och diagnostik vid omhändertagande av unga kvinnor med ospecifika, diffusa symtom, som senare skulle visa sig bero på VTE. Dessutom har ett fall (patient 3) med dödlig utgång (som anmälts till Socialstyrelsen) tagits med

SAMMANFATTAT

Venös tromboembolisk sjukdom (VTE) är en sällsynt men allvarlig biverkan till kombinerad hormonell antikonception. Eftersom risken för VTE i samband med kombinerad hormonell antikonception är högst hos förstagångs-användare drabbas även mycket unga kvinnor.

Debutsymtomen vid VTE är ofta diffusa och ospecifika.

Kvinnor som söker vård för diffusa och ospecifika symtom bör alltid aktivt tillfrågas om de använder kombinerad hormonell antikonception.

Vid diffusa och ospecifika symtom och samtidig användning av kombinerad hormonell antikonception bör alltid diagnosen VTE övervägas.

»Påföljande morgon försämrades flickan akut i hemmet med bröstsmärta och medvetandeförlust och avled i väntan på ambulans.«

eftersom det illustrerar att dessa svårigheter kan få oerhört tragiska konsekvenser.

Patient 1 var en 19-årig kvinna som sökte akut på sin vårdcentral på grund av smärta i vaden. Hon använde kombinerade p-piller sedan cirka ett år tillbaka och rökte några enstaka cigaretter dagligen. Hon hade känt vadkramp sedan någon vecka, som började i samband med en infektion. Nu hade hon känt av smärta i vaden från morgonen och hade först haft lite svårt att gå. Kvinnan undersöktes noggrant av en ST-läkare, som inte fann något i status vad gällde ben eller lungor där emot något förhöjd puls: 98 slag/minut. Kvinnan bedömdes ha en muskelsträckning och uppmanades att söka på nytt vid ökade besvär eller andningssymtom. ST-läkaren hade konsulterat sin handledare för råd gällande diagnosen.

Nästan tre veckor senare sökte patienten för andningsproblem på jourcentralen. Hon bedömdes där ha ångestutlösta andningsbesvär. I status noterades normal andningsfrekvens och normal syrgasmättnad i blodet.

Efter ytterligare två dagar sökte patienten vårdcentralen då hon var tungandad, trött och hade en känsla av lufthunger. Vid läkarens undersökning var kvinnan opåverkad med normal syrgasmättnad och normalt PEF och inget i status. Hon fick gå hem men uppmanades att höra av sig vid fortsatta besvär, då läkaren noterade att hon hade sökt för besvär från benet tidigare.

Två veckor senare återkom kvinnan till vårdcentralen med ett svullet underben. Hon hade också blivit andfädd på vägen dit. Vid undersökning hade hon förhöjd puls, 100 slag/minut. Den undersökande läkaren remitterade kvinnan till sjukhus på misstanke om djup ventrombos. På sjukhuset noterades samtalsdyspné. Ultraljud bekräftade djup ventrombos i underbenet. Provtagning visade förhöjd D-dimer. Vidare utredning påvisade bilateral lungembolisering. Behandling inleddes, och kvinnan återhämtade sig.

Patient 2 var en 21-årig kvinna som sökte på en akutmottagning för smärta i vänster vad. Hon undersöktes av en ortoped, som inte fann annat än ospecifika, muskulärt utlösta besvär. Patienten fick gå hem, med en uppföljande återbesöks tid.

Vid återbesöket hos samma läkare tolkades hennes besvär på nytt som muskelrelaterade, och patienten fick en uppföljande tid efter en vecka. Kvinnan uppsökte emellertid redan efter två dagar sjukhusets akutmottagning, där man utförde en ultraljudsundersökning på misstanke om underbenstrombos. Undersökningen visade inte någon trombos, men patienten fick återkomma påföljande dag för flebografi. Blodprovstagning hade ingivit misstanke om trombos. I avvaktan på denna undersökning insattes behandling med blodförtunnande läkemedel. Flebografi visade en underbenstrombos, och behandling påbörjades.

Kvinnan använde kombinerade p-piller sedan cirka fyra månader, vilket inte framgick av journalen på akutmottagningen.

Patient 3 var en 16-årig flicka som använde kombinerade p-piller sedan tre månader och som var på ett planerat, uppföljande besök på ungdomsmottagningen. Hon påtalade där yr-

sel och huvudvärk sedan två veckor. Hon hänvisades av barnmorskan till vårdcentralen vid fortsatta besvär.

En knapp vecka senare sökte hon på vårdcentralen på grund av smärta till vänster i ryggen och nacken. Diagnosen nackspärr ställdes. Tre dagar senare återkom flickan till vårdcentralen på grund av smärta i bröstet, andningsbesvär och hjärtklappning. Hon hade på telefon till sjuksköterskan angivit att hon använde p-piller, men den behandlande läkaren hade inte noterat detta. Efter noggrann undersökning, infektionsprovtagning och lungröntgen ställde distriktsläkaren diagnosen nedre luftvägsinfektion, och behandling med antibiotika ordinerades.

Påföljande morgon försämrades flickan akut i hemmet med bröstsmärta och medvetandeförlust och avled i väntan på ambulans.

Patient 4 var en 17-årig flicka som använt p-plåster sedan drygt ett halvår och som sökte på sin vårdcentral för andningsbesvär, halsont och hosta sedan en knapp vecka. Hon hade också känt sig tungandad, framför allt vid ansträngning. Vid läkarundersökningen var hon opåverkad, och vid undersökning av lungorna hade hon generella ronki vid forcerad andning. PEF var sänkt, 320 l/minut. Diagnosen förkylningsutlöst astma ställdes, och läkemedel sattes in.

Då hon inte förbättrats sökte hon nästa dag på barnkliniken med fortsatta andningsbesvär och förkylningssymtom. Hon hade försämrad kondition och orkade inte gå uppför en backe. Läkaren bedömde att hon var opåverkad vid undersökningen och fann inget i status. Vid provtagning noterades förhöjd D-dimer och normalt CRP. Vidare utredning med datortomografi visade massiv lungembolisering, och intensiv behandling insattes. Patienten fick långvarig behandling med anti koagulantia och tillfrisknade.

Flera kvinnor tillfrågades inte om p-pillerbruk

I ovan relaterade fall bedömdes användning av kombinerad hormonell antikonception ha bidragit till utveckling av trombos. Gemensamt för dessa fyra fall – och även för de flesta övriga fall som kommit in till Läkemedelsförsäkringen – är att kvinnorna omhändertogs av läkare (ortoperer, allmänläkare, kirurger, medicinare) som inte dagligen förskriver kombinerade p-piller. Ofta tillfrågades kvinnan inte ens om hon använde hormonell antikonception.

Även om en patient tillfrågas om vilka läkemedel hon använder tycks varken patient eller läkare alltid inkludera hormonell antikonception i listan över eventuella läkemedel. Kännedom om att en kvinna använder kombinerad hormonell antikonception då hon söker för bensvullnad/-smärta eller bröst-/rygg-/nacksmärta och/eller andningsbesvär skulle förmodligen föranleda en något högre grad av misstanke om VTE eftersom det är väl känt att p-piller medför ökad risk för blodpropp. Inte i någon av fallbeskrivningarna ovan, och ytterst sällan i de flesta övriga fall som kommit in till Läkemedelsförsäkringen, hade VTE funnits med i den primära differentialdiagnosen.

Fallbeskrivningarna illustrerar att det är viktigt att en kvinna som söker med symtom – även om de är diffusa och ospecifika – aktivt bör utfrågas om eventuell pågående p-pilleranvändning. De visar också att om en kvinna använder kombinerad hormonell antikonception och söker för diffusa

»Inte i någon av fallbeskrivningarna ovan ... hade VTE funnits med i den primära differentialdiagnosen.«

Till dig som studerar till läkare!

Som läkarstuderande är du viktig för oss, och jag tror också att Läkartidningen kan bli viktig för dig. Därför skickar jag ett provexemplar, så du själv kan bilda dig en uppfattning om Sveriges ledande medicinskt vetenskapliga tidskrift. Vi vill vara ett stöd i dina studier, väcka ditt intresse och din läslust. Vi vill också ge en bred bild av vad som händer i Sjukvårdssverige – inom medicin, sjukvårdspolitik och läkarfacklig verksamhet – samt stimulera till debatt.

Vill du fortsätta att läsa Läkartidningen efter provnumret?

Då ska du tacka JA till vårt fina erbjudande:

- Är du medlem i MSF betalar du 150:- för 12 mån + 3 extra månader gratis.
- Är du inte medlem i MSF betalar du 600:- för 12 mån + 3 extra månader gratis.

Mejla dina uppgifter till pren@lakartidningen.se

Välkommen som prenumerant!

*Jonas Hultkvist
Chefredaktör och
ansvarig utgivare*



Utmanande
saklig

Läkartidningen

och ospecifika symtom bör alltid diagnosen VTE aktivt utslutas med tanke på de potentiellt mycket allvarliga konsekvenserna.

Symtomen vid lungemboli kan vara svårtolkad

I de beskrivna fallen klagade flera patienter över värk i rygg, nacke och skuldror och inte primärt över bröstsmärta. Generellt var symtombilden tidigt i förloppet mycket diffus och blev successivt mer uppenbar. En iakttagelse i de beskrivna patientfallen var att även om dyspné förekom var den inte särskilt uttalad, och syrgasmättnaden var ofta normal; däremot hade de drabbade ofta påtaglig takykardi.

Att den kliniska bilden vid olika manifestationer av VTE är svårtolkad visades av Hedenmalm et al, som gick igenom fall med lungemboli i samband med p-pilleranvändning som rapporterats till Läkemedelsverket under åren 1966–2001 och där VTE-diagnosen hade fastställts med objektiv undersökning [8]. De dominerande symtomen var bröstsmärta (77,8 procent), dyspné (62,2 procent), besvär från underbenen (31,1 procent) och feber (26,9 procent). Andra symtom var hosta (14,2 procent), besvär från låren (12,3 procent), hemopty (9,9 procent), yrsel/synkopeanfall (9,0 procent), illamående (7,5 procent), besvär från höfterna (7,1 procent) och buksmärta (3,3 procent).

Man kunde säranalysa kvinnor som överlevde och kvinnor som avled av sin lungemboli och fann att de som överlevde i större utsträckning angav bröstsmärta än de som dog (84,2 vs 51,2 procent; $P < 0,0001$). Omvänt hade kvinnor som dog i större utsträckning illamående respektive buksmärta än de som överlevde (19,5 vs 4,7 procent; $P = 0,004$ respektive 9,8 vs 1,8 procent; $P = 0,04$). 12 procent av dem som dog hade inga föregående symtom på lungemboli.

Denna studie, liksom fallbeskrivningarna ovan, visar att ett tillstånd med livshotande VTE tycks kunna ge diffusa, ospecifika och mycket svårtolkade symtom, vilket åter understryker vikten av att efterfråga p-pilleranvändning och att aktivt överväga diagnosen VTE.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ian Milsom har mottagit arvode för föreläsningar och konsultuppdrag från MSD, Bayer AB och Pfizer.*

REFERENSER

1. Lindh I, Ellström AA, Blohm F, et al. A longitudinal study of contraception and pregnancies in the same women followed for a quarter of a century. *Hum Reprod.* 2010;25(6):1415-22.
2. Odland V, Bygdeman M, Milsom I. Familjeplanering: preventivmetoder, aborter och rådgivning. Lund: Studentlitteratur; 2008.
3. Antikonception – behandlingsrekommendationer. Information från Läkemedelsverket 7:2005.
4. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001; 344(20):1527-35.
5. 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.
6. Lidegaard Ø, Nielsen HL, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ.* 2011;343:d6423.
7. Bergendal A, Odland V, Persson I, et al. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obst Gynecol Scand.* 2009; 88:261-6.
8. Hedenmalm K, Samuelsson E, Spigset O. Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. *Acta Obst Gynecol Scand.* 2004;83(6):576-85.

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se