

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V08200614

Menoragi under antikoagulansbehandling

Maja Hellfritzsch^{1, 2}, Anne-Mette Hvas^{3, 4}, Margit Dueholm⁵, Erik Lerkevang Grove^{4, 6} & Morten Würtz^{2, 6}

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Hjertesygdomme, Hospitalsenheden Vest, Herning, 3) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, 4) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 5) Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital, 6) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V08200614

HOVEDBUDSKABER

- Menoragi under antikoagulansbehandling er en hyppig klinisk udfordring. Menoragi synes at være højest ved behandling med rivaroxaban og lavest ved dabigatran- og warfarinbehandling.
- Risikoen for menoragi kan reduceres ved en individualiseret håndtering af antikoagulansbehandlingen.

Omkring 0,5% af danske kvinder i alderen 25-44 år er i antikoagulans (AK)-behandling [1], primært pga. venøs tromboemboli (VTE) [2]. Den hyppigste komplikation i forbindelse med AK-behandling hos præmenopausale kvinder er menoragi, dvs. regelmæssige, men kraftige og eventuelt langvarige menstruationsblødninger [3]. AK-associeret menoragi debuterer typisk kort efter behandlingsstart [4] og derved tæt på et VTE-event. En kvinde med AK-associeret menoragi har således både et blødningsproblem og en betydelig risiko for VTE, hvilket komplicerer behandlingen. Den intuitive håndtering af AK-associeret menoragi er pausering af AK-behandlingen, hvilket dog i værste fald kan medføre recidiv af VTE [5]. Generelle retningslinjer for håndtering af menoragi [6, 7] kan ikke appliceres direkte hos kvinder med AK-associeret menoragi, da de ikke nødvendigvis tager højde for kvindens øgede risiko for VTE, og da flere hyppigt anvendte tiltag, f.eks. p-piller, øger risikoen for VTE [8].

Formålet med denne artikel er at beskrive menoragi som komplikation i forbindelse med AK-behandling hos præmenopausale kvinder og vejlede i den kliniske håndtering og forebyggelse heraf.

FOREKOMST AF MENORAGI VED FORSKELLIGE TYPER AF ANTIKOAGULANSBEHANDLING

Ikkegravide, præmenopausale kvinder, som er i AK-behandling, behandles altovervejende med orale antikoagulantia i form af vitamin K-antagonister (VKA), primært warfarin eller direkte orale antikoagulantia (DOAK) omfattende trombinhæmmeren dabigatran og faktor Xa-hæmmerne rivaroxaban, apixaban og edoxaban. Ved behandling af VTE anbefales DOAK frem for VKA i internationale og danske retningslinjer [9, 10], og rivaroxaban er for nuværende det mest anvendte præparat til VTE-behandling i Danmark [11]. Risikoen for menoragi under behandling med lavmolekylært heparin er ikke undersøgt [12].



Den hyppigste komplikation i forbindelse med antikoagulationsbehandling hos præmenopausale kvinder er menoragi, dvs. regelmæssige, men kraftige og eventuelt langvarige menstruationsblødninger.

Menoragi i randomiserede studier af orale antikoagulantia

Baseret på randomiserede studier med patienter med akut VTE er der lavet post hoc-analyser af risikoen for vaginalblødning, herunder menoragi, for hvert DOAK-præparat vs. warfarin [3, 4, 13, 14]. Karakteristika for de enkelte studier, inklusive forskelle i populationer og blødningsdefinitioner, fremgår af Tabel 1. Som det eneste DOAK-præparat var dabigatran associeret med en lavere risiko for menoragi end warfarin (hazard ratio (HR): 0,6; 95% konfidens-interval (KI): 0,4-0,9) [13]. For apixaban var risikoen for menoragi sammenlignelig med risikoen ved warfarin (HR = 1,2; 95% KI: 0,7-2,0) [3], hvorimod risikoen var højere for både rivaroxaban og edoxaban (hhv. HR = 2,1; 95% KI: 1,6-2,9 og HR = 1,7; 95% KI: 1,1-2,5) [4, 14].

TABEL 1 / Vaginal blødning i post hoc-analyser af randomiserede studier af behandling af akut venøs tromboemboli med warfarin sammenlignet med et direkte oralt antikoagulantium.

	DOAK-præparat	Population n	Outcome beskrivelse	tid til, median (IQR)	hyppighed af	DOAK vs. warfarin, OR eller HR (95% KI)
Huisman et al, 2018 [13]	Dabigatran 150 mg × 2, forudgået af minimum 5 dages LMH-behandling	Kvinder 18-50 år 643 vs. 637	Uterin blødning, uterint hæmatom, menoragi, polymenoragi, dysfunktionel uterin blødning, metroragi, menometroragi	110 dage (32-186) vs. 78 dage (30-131)	5,9% vs. 9,6%	0,6 (0,4-0,9)
Martinelli et al, 2016 [4]	Rivaroxaban 15 mg × 2 i 3 uger, herefter 20 mg × 1	Kvinder < 60 år 925 vs. 963	Alle former for unormal uterin blødning	60% af outcomes sker 1-30 dage efter randomisering	30,7%/år vs. 13,4%/år	2,1 (1,6-2,9)
Brekelmans et al, 2017 [3]	Apixaban 10 mg × 2 i 1 uge, herefter 5 mg × 2	Kvinder uden aldersgrænse 1.122 vs. 1.106	Menstruationsrelaterede komplikationer i form af forlænget blødning, intermenstruel blødning, kraftig blødning, blødning som forårsager anæmi, akut lægekontakt, medicinsk/kirurgisk intervention eller ændring i AK-behandling	27 dage (8-85) vs. 32 dage (9-80)	2,5% vs. 2,1%	1,2 (0,7-2,0)
Scheres et al, 2018 [14]	Edoxaban 60 mg × 1, forudgået af minimum 5 dages LMH-behandling	Kvinder < 50 år 628 vs. 665	Menstruationsrelaterede komplikationer i form af forlænget blødning, intermenstruel blødning, kraftig blødning, blødning som forårsager anæmi, akut lægekontakt, medicinsk/kirurgisk intervention eller ændring i AK-behandling	42 dage (24-96) vs. 36 dage (20-117)	15/100 personår vs. 9/100 personår	1,7 (1,1-2,5)

AK = antikoagulations; DOAK = direkte oralt antikoagulantium; HR = hazard ratio; INR = international normaliseret ratio; IQR = interquartile range; KI = konfidensinterval; LMH = lavmolekylært heparin; OR = oddsratio.

Menoragi i observationelle studier af orale antikoagulantia

Overordnet støttes fundene fra de randomiserede studier af observationelle data. Rivaroxaban er det AK-præparat, der rapporteres at være behæftet med den højeste risiko for menoragi [15]. I begge studier, hvor man har sammenlignet forekomsten af behandlingskrævende menoragi ved behandling med hhv. rivaroxaban og warfarin, fandt man en markant højere forekomst af menoragi blandt kvinder behandlet med rivaroxaban (38% vs. 13% og 25% vs. 8%) [5, 16]. Data vedrørende hyppigheden af menoragi på tværs af faktor Xa-hæmmerne er sparsomme og inkonsistente. I en tysk kohorte af patienter med VTE (n = 178, followup: et år) var hyppighederne af menoragi blandt præmenopausale kvinder sammenlignelige for faktor Xa-hæmmerne: 32% (n = 156) for rivaroxaban, 28% (n = 18) for apixaban og 25% (n = 4) for edoxaban [2]. I en engelsk kohorte (n = 139, followup: seks måneder) var hyppigheden af menoragi dog betydeligt lavere for apixaban (9%) end for rivaroxaban (25%) (HR = 2,7; 95% KI: 1,0-7,3) [17]. Der foreligger ingen observationelle data for dabigatran.

HÅNDBTERING AF ANTIKOAGULANSASSOCIERET MENORAGI

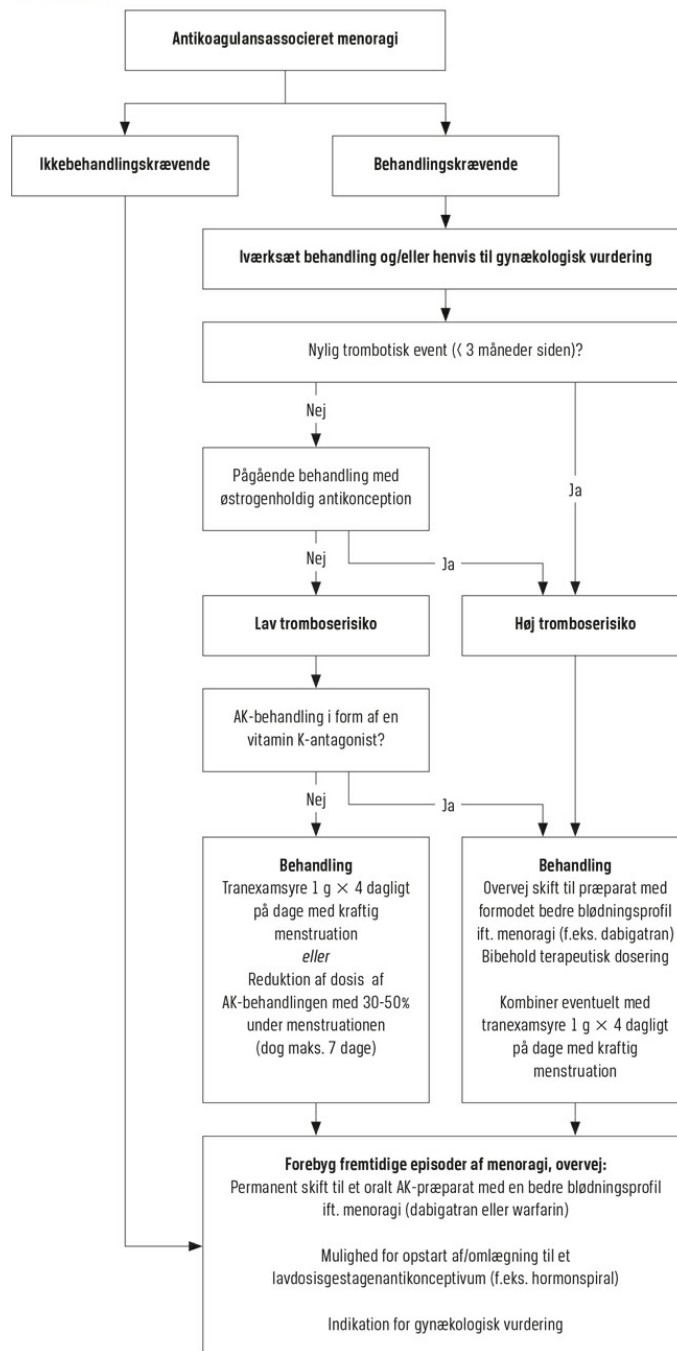
Den tilgængelige viden om effekt og sikkerhed af mulige behandlingsstrategier er opsummeret i **Tabel 2**, og i **Figur 1** er forfatterens anbefalinger til håndtering af AK-associeret menoragi præsenteret. I de fleste tilfælde er der ikke behov for intervention mhp. akut blødningskontrol [2, 12]. Dog bør mulighederne for at forebygge fremtidige episoder af menoragi overvejes, særligt for at undgå nedsat adhærens til AK-behandlingen under fremtidige blødningsepisoder [7]. Hvorvidt menoragi er behandlingskrævende (dvs. kræver modifikation af AK-behandlingen, kortvarig behandling med tranexamsyre (TXA) eller tillæg/skift af hormonel antikonception), vurderes klinisk på baggrund af anamnesen i kombination med relevant biokemi, herunder hæmoglobinniveauet. Behandling vil som udgangspunkt være nødvendig hos kvinder, som har betydelig blødning og fald i hæmoglobinniveauet [2]. Målet er at nedsætte blødningstab i den aktuelle cyklus og sikre, at AK-behandlingen kan opretholdes under fremtidige menstruationer.

TABEL 2 / Evidens for mulige strategier til håndtering af antikoagulansassocieret menoragi i forhold til effekt på menoragi og sikkerhed i forhold til venøs tromboembolisk risiko. Modificeret fra [28].

Strategi	Positiv effekt på menoragi	Påvirkning af VTE-risiko	Bemærkninger/ekspertvurdering	Referencer
<i>Modifikation af AK-behandlingen</i>				
Skift til andet oralt AK-præparat	Uvis men forventes effektiv ved skift til et præparat med lavere menoragirisiko	Uvis men forventes ikke at øge risikoen	Risiko for AK-associeret menoragi: rivaroxaban > edoxaban > apixaban > warfarin > dabigatran	[2, 15, 17]
Reduktion af dosis	Dokumentation for effekt ved 50% dosisreduktion af rivaroxaban	Uvis men forventes ikke at øge risikoen ved VTE med debut > 3 mdr. siden	Strategien bør ikke anvendes ved nylig ^a VTE og ved vitamin K-antagonist-behandling	[2, 12]
Behandlingspause	Uvis men forventes effektiv	Øget VTE-risiko	Strategien bør ikke anvendes ved nylig ^a VTE	[5, 12]
<i>Antifibrinolytisk behandling</i>				
Tranexamsyre på dage med kraftig menstruation	Positiv effekt på menoragi generelt Ikke undersøgt ved AK-associeret menoragi	Ingen øget risiko	Anvendelse i kontekst af nylig ^a VTE vurderes sikkert, hvis det sker i kombination med AK-behandling i terapeutisk dosering	[19-23]
<i>Hormonelle antikonceptiva</i>				
Hormonspiral	Positiv effekt på AK-associeret menoragi	Ingen øget risiko	1.-valg til forebyggelse af AK-associeret menoragi	[4, 24-26]
Minipiller: høj- og lavdosis	Positiv effekt på AK-associeret menoragi	Ingen øget risiko	Mindre effektivt end hormonspiral	[4, 25-27]
P-piller	Positiv effekt på menoragi generelt Ikke påvist effekt på AK-associeret menoragi	2.-generations p-piller: 3 × øget risiko 3.- og 4.-generations p-piller: 5-6 × øget risiko	Ingen øget risiko for VTE ved samtidig AK-behandling Seponeres inden ophør af AK-behandling	[4, 8, 27]

AK = antikoagulans; VTE = venøs tromboemboli.

a) < 3 mdr.

FIGUR 1 / Håndtering af menoragi under antikoagulans (AK)-behandling.

Modifikation af antikoagulansbehandling

AK-behandlingen kan modificeres i form af skift til et andet AK-præparat, kortvarig dosisreduktion eller behandlingspause. Jo tættere man tidsmæssigt er på et trombotisk event, desto vigtigere er det at opretholde AK-behandling i terapeutisk dosering. Dette kan opnås ved tillæg af TXA-behandling eller ved skift til et AK-præparat med en bedre blødningsprofil ift. menoragi, dvs. dabigatran eller warfarin. Blandt faktor Xa-hæmmerne anbefales apixaban frem for rivaroxaban og edoxaban. Dette skyldes, at eksisterende data indikerer, at apixaban er forbundet med den laveste risiko for AK-associeret menoragi, hvilket svarer til observationerne for andre typer af slimhindeblødninger, særligt gastrointestinal blødning [17, 18].

Ved menoragi under DOAK-behandling kan dosisreduktion i de første dage eller eventuelt under hele menstruationen overvejes. For rivaroxaban har man observeret kortere og mindre kraftige menstruationer ved en dosis på 10 mg dagligt end ved en dosis på 20 mg dagligt [12]. Da såvel dosisreduktion som pausering medfører en periode med subterapeutisk eller ingen antikoagulation, bør disse strategier først anvendes efter tre måneders AK-behandling, hvis patienten har haft en VTE (Figur 1) [5, 12, 28].

Temporært skift fra oral AK-behandling til lavmolekylært heparin i terapeutisk eller profylaktisk dosering er beskrevet ved AK-associeret menoragi [5, 12, 17]. Da såvel effekt som sikkerhed af denne strategi til kvinder med AK-associeret menoragi er uvis, er strategien ikke inkluderet i Figur 1.

Tranexamsyre

TXA er et antifibrinolytisk lægemiddel, som hæmmer nedbrydningen af fibrin, hvorved blødningen reduceres [19]. TXA er godkendt til behandling af menoragi, men er kontraindiceret ved aktiv tromboembolisk sygdom [29], der i konteksten AK-associeret menoragi typisk defineres som tromboemboli inden for de seneste tre måneder [12, 20, 28]. Denne kontraindikation komplicerer anvendelsen af TXA til patienter, som har haft nylig VTE. Brug af TXA til AK-associeret behandlingskrævende menoragi ved nylig VTE er dog almindelig klinisk praksis [5, 12, 28]. Internationale eksperter i VTE og gynækologi anbefaler ligeledes TXA som førstevalg ved behandlingskrævende AK-associeret menoragi [13, 17]. Dette beror på, at den tilgængelige evidens ikke understøtter, at TXA virker protrombotisk i klinisk praksis [12, 21, 28], herunder har observationelle studier ikke vist en øget VTE-risiko ved behandling af menoragi med TXA [22, 23]. På den baggrund skønnes brug af TXA til patienter med VTE at være acceptabel uanset tid siden eventet, så længe TXA kombineres med terapeutisk AK-behandling.

Hormonel antikonception

Påbegyndelse eller ændring af behandling med hormonal antikonception udgør et vigtigt element i forebyggelsen af blødningsproblemer under AK-behandling. De fleste former for hormonal antikonception kan nedsætte risikoen for menoragi under AK-behandling, og muligheden for påbegyndelse heraf bør overvejes hos alle kvinder med AK-associeret menoragi. Sammenhængen med en øget VTE-risiko ved brug af visse hormonelle antikonceptiva bør dog have in mente (Tabel 2).

De bedste data på effekt ved AK-associeret menoragi foreligger for intrauterin levonorgestrel (hormonspiral), der i et randomiseret studie nedsatte blødningsmængde og menstruationsvarighed samt øgede hæmoglobinkoncentration ved VKA-associeret menoragi [24]. I et andet randomiseret studie, hvor man sammenlignede rivaroxaban med warfarin ved akut VTE, påvist der en halvering af forekomsten af menoragi ved brug af rene gestagenpræparater (overvejende hormonspiral) [4]. Hverken hormonspiral eller minipiller øger risikoen for VTE [25], men da effekten af hormonspiral ved menoragi er bedre end minipiller [26], foretrækkes denne.

Østrogenholdige antikonceptiva, f.eks. p-piller, er mindre effektive end hormonspiral til forebyggelse af AK-associeret menoragi [4] og er desuden forbundet med en øget risiko for VTE [8] (Tabel 2). Påbegyndelse af behandling med p-piller mhp. behandling eller forebyggelse af AK-associeret menoragi hos kvinder, som tidligere har haft VTE, anbefales derfor ikke. Dog vurderes det som værende acceptabelt at fortsætte en igangværende behandling med p-piller under terapeutisk AK-behandling mhp. reduktion af risikoen for AK-associeret menoragi, selv efter formodet hormonassocieret VTE. Dette støttes af internationale anbefalinger [12, 20, 28, 30] og randomiserede studier, hvor risikoen for VTE-recidiv under AK-behandling ikke var øget hos patienter, der tog p-piller [3, 4]. Dog bør muligheden for skift fra p-piller til hormonspiral eller minipiller altid overvejes, især pga. risikoen for, at p-pillebruget fortsættes efter endt AK-behandling, hvilket øger risikoen for VTE-recidiv. Under alle omstændigheder skal p-piller seponeres inden ophør af AK-behandlingen.

Dosisreduktion og pausering af AK-behandlingen bør undgås hos kvinder, som er i behandling med p-piller, uanset tid siden det trombotiske event.

ANTIKOAGULANSASSOCIERET MENORAGI OG STRUKTURELLE GYNÆKOLOGISKE FORANDRINGER

Vaginalblødning, der debuterer kort tid efter start af AK-behandling, kan være en demaskering af en underliggende strukturel gynækologisk forandring (f.eks. uterin adenomyose og fibromer). I modsætning til ved menoragi generelt har størstedelen af kvinder med AK-associeret menoragi dog ikke en underliggende strukturel årsag [2]. Uselekteret henvisning til gynækologisk udredning af alle patienter med AK-associeret menoragi anbefales derfor ikke. AK-associeret menoragi hos kvinder med underliggende strukturelle forandringer vil ofte vise sig i form af svær menoragi, dvs. behandlingskrævende menoragi med gentagne blødningsepisoder og fald i hæmoglobinniveaet [2, 4, 14]. Gynækologisk udredning anbefales således hos kvinder med behandlingskrævende AK-associeret menoragi, hvor gængse behandlingsstrategier såsom ændringer i AK-behandlingen, TXA- og/eller hormonbehandling ikke er tilstrækkelige. Desuden anbefales henvisning til udredning efter vanlige retningslinjer for menoragi (Tabel 3) [7].

TABEL 3 / Indikationer for gynækologisk udredning ved antikoagulansassocieret menoragi [7]. Der kræves minimum ét af tabellens karakteristika.

Sygdomskarakteristika

Behandlingskrævende menoragi hvor gængs behandling^a ikke er tilstrækkelig effektiv

Gentagne kraftige blødningsepisoder

Abnorme histologiske eller strukturelle fund ved gynækologisk undersøgelse

Ledsagende smerter eller tryksymptomer

Intermenstruel pletblødning og/eller postcoital blødning

Blødning i en grad der påvirker livskvaliteten

Patientkarakteristika

Alder ≥ 45 år

Kendt polycystisk ovariesyndrom

Svær overvægt^b

Diabetes

Familiær disposition til gynækologisk cancer

Nulliparitet/infertilitet

a) Defineret som aktiv behandling/intervention i form af antifibrinolytika, ændringer i antikoagulans-behandlingen og/eller opstart af/ændring i antikonceptiv behandling.

b) BMI > 30 kg/m².

Den gynækologiske anamnese, inklusive en fokuseret blødningsanamnese, kan med fordel inddrages i forbindelse med påbegyndelse af AK-behandling hos præmenopausale kvinder. Hos kvinder kendt med menoragi eller strukturelle gynækologiske forandringer kan blødningsrisikoen potentielt minimeres ved at kombinere et AK-præparat med en favorabel gynækologisk blødningsprofil (f.eks. dabigatran eller warfarin) med en hormonspiral.

KONKLUSION

Risikoen for menoragi under AK-behandling er betydelig og varierer mellem de tilgængelige orale antikoagulantia. Rivaroxaban og edoxaban synes at være behæftet med den højeste blødningsrisiko, mens risikoen synes at være lavest for dabigatran og warfarin. Blandt faktor Xa-hæmmerne formodes apixaban at medføre den laveste risiko for menoragi. Anvendelse af et AK-præparat med en mere favorabel blødningsprofil ift. menoragi, som dabigatran eller warfarin, kan overvejes ved påbegyndelse af AK-behandling hos kvinder med kendt menoragi samt hos kvinder, der udvikler menoragi efter at være begyndt på behandling med faktor Xa-hæmmer. Desuden kan kortvarig behandling med TXA med fordel anvendes sideløbende med terapeutisk AK-behandling ved behandlingskrævende AK-associeret menoragi. Hormonspiral reducerer effektivt risikoen for menoragi under AK-behandling uden at øge risikoen for recidiv af VTE og kan ligeledes overvejes som primær eller sekundær forebyggelse af AK-associeret menoragi.

KORRESPONDANCE: *Maja Hellfritsch*. E-mail: majasi@rm.dk

ANTAGET: 13. oktober 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. november 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Menorrhagia during oral anticoagulant therapy

Maja Hellfritsch, Anne-Mette Hvas, Margit Dueholm, Erik Lerkevang Grove & Morten Würtz

Ugeskr Læger 2020;182:V08200614

Menorrhagia is a common complication to oral anticoagulant therapy in premenopausal women. Clinical management of menorrhagia poses a clinical dilemma with the need of weighting bleeding risk against the risk of recurrent thrombosis. In this review, we describe the risk of menorrhagia during oral anticoagulant therapy, with emphasis on the differences between the specific anticoagulant drugs. We critically assess the treatment options for anticoagulant-associated menorrhagia, and we provide a treatment algorithm for the management of anticoagulant-associated menorrhagia.

LITTERATUR

1. Schmidt M, Hallas J, Laursen M et al. Data resource profile: Danish online drug use statistics (MEDSTAT). *Int J Epidemiol* 2016;45:1401-2g.
2. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L et al. Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series. *Lancet Haematol* 2016;3:e480-e488.
3. Brekelmans MPA, Scheres LJJ, Bleker SM et al. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin. *Thromb Haemost* 2017;117:809-15.
4. Martinelli I, Lensing AWA, Middeldorp S et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 2016;127:1417-25.
5. Bryk AH, Piróg M, Plens K, Undas A. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Vascul Pharmacol* 2016;87:242-7.
6. NICE. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88> (28. sep 2020).

7. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Præmenopausal abnorm uterin blødning, 2011. <http://gynobsguideline.dk/hindsgavl/AUB%20081211.pdf> (31. jul 2020).
8. Lidegaard Ø, Nielsen LH, 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.
9. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for behandling og sekundær profylakse efter venøs tromboemboli, 2018. https://medicinraadet.dk/media/11qjckkq/behandlingsvejl-inkl-laegemiddelrek-for-behandling-og-sekundaer-profylakse-efter-vte-vers-21_adlegacy.pdf (31. jul 2020).
10. National dehandlingsvejledning, 2020: kap. 12: Lungeemboli og dyb venetrombose. Dansk Cardiologisk Selskab, 2020. <https://nbv.cardio.dk/lungeemboli> (18. aug 2020).
11. Haastrup SB, Hellfritsch M, Rasmussen L et al. Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants 2008-2016: a Danish nationwide cohort study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123:452-63.
12. Boonyawat K, O'Brien SH, Bates SM. How I treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants. *Blood* 2017;130:2603-9.
13. Huisman MV, Ferreira M, Feuring M et al. Less abnormal uterine bleeding with dabigatran than warfarin in women treated for acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2018;16:1775-8.
14. Scheres L, Brekelmans M, Ageno W et al. Abnormal vaginal bleeding in women of reproductive age treated with edoxaban or warfarin for venous thromboembolism: a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *BJOG* 2018;125:1581-9.
15. Godin R, Marcoux V, Tagalakis V. Abnormal uterine bleeding in women receiving direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Vascul Pharmacol* 2017;93-95:1-5.
16. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res* 2015;136:749-53.
17. Myers B, Webster A. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban – comparison with apixaban. *Br J Haematol* 2017;176:833-5.
18. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology* 2017;152:1014-1022.e1.
19. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD000249.
20. Klok FA, Schreiber K, Stach K et al. Oral contraception and menstrual bleeding during treatment of venous thromboembolism: expert opinion versus current practice: combined results of a systematic review, expert panel opinion and an international survey. *Thromb Res* 2017;153:101-7.
21. Shakur H, Roberts I, Bautista R et al, CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
22. Berntorp E, Folrud C, Lethagen S. No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thromb Haemost* 2001;86:714-5.
23. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG* 2009;116:91-7.
24. Kilic S, Yuksel B, Doganay M et al. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on menorrhagia in women taking anticoagulant medication after cardiac valve replacement. *Contraception* 2009;80:152-7.
25. Mantha S, Karp R, Raghavan V et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.
26. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD002126.
27. Bitzer J, Heikinheimo O, Nelson AL et al. Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70:115-30.
28. Bistervels IM, Scheres LJ, Hamulyák EN, Middeldorp S. Sex matters: Practice 5P's when treating young women with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2019;17:1417-29.
29. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Cyklonova, filmovertrukne tabletter.

<http://www.produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=cyklonova&button=S%C3%B8g> (28. jul 2020).

30. Baglin T, Bauer K, Douketis J et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2012;10:698-702.