

Hormontherapie bei Frauen unter Antikoagulation

Ist das Risiko für rezidivierende venöse Thromboembolien erhöht?

Frauen, die mit Vitamin-K-Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulanzen behandelt werden, benötigen eine adäquate Kontrazeption, da die Antikoagulation potenziell zu Schäden beim Ungeborenen führen könnte. Doch erhöht eine (östrogenhaltige) Hormontherapie unter Antikoagulation das Risiko für rezidivierende venöse Thromboembolien?

Blood

Patienten mit tiefer Venenthrombose (deep venous thrombosis, DVT) oder Lungenembolie (pulmonary embolism, PE) benötigen eine Antikoagulation, um rezidivierende venöse Thromboembolien (VTE) zu verhindern. Frauen im reproduktiven Alter, die eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erhalten, brauchen eine sichere Kontrazeption, da VKA die Plazenta passieren, was potenziell zu Blutungen des Fetus und/oder zu einer schweren Embryopathie führen kann. Ähnliches gilt für Frauen, die direkte orale Antikoagulanzen einnehmen.

Bei Frauen, die wegen VTE mit Antikoagulanzen behandelt werden, setzen Ärzte nicht gerne östrogenhaltige Kontrazeptiva oder eine postmenopausale Hormonersatztherapie ein, da diese Hormonpräparate das VTE-Risiko erhöhen. Die Beipackzettel kombinierter oraler Kontrazeptiva enthalten im Allgemeinen den Hinweis, dass ihr Einsatz bei Patientinnen mit aktiver oder frühe-

rer VTE kontraindiziert ist, wobei keine Aussage dazu gemacht wird, was bei gleichzeitiger Antikoagulation gilt.

Antikoagulanzen und Östrogene – ist das riskant?

In der medizinischen Literatur findet man offensichtlich keine Daten zum Risiko rezidivierender VTE unter Antikoagulation bei Frauen, die gleichzeitig eine Hormontherapie erhalten. Dennoch heisst es in der WHO-Guideline von 2010, dass der Einsatz östrogenhaltiger Kontrazeptiva während einer Antikoagulation aufgrund einer VTE ein «inakzeptables Gesundheitsrisiko» darstellt.

Im Gegensatz dazu empfiehlt das Scientific and Standardization Committee der International Society on Thrombosis and Haemostasis, dass Frauen, bei denen eine hormonassoziierte VTE diagnostiziert wurde, die Einnahme von oralen Kontrazeptiva beziehungsweise die Östrogensatztherapie fortsetzen sollen, bis die Antikoagulation abgesetzt wird, da mögliche prothrombotische Effekte der Hormontherapie sehr wahrscheinlich durch die Antikoagulation in therapeutischer Dosis unterdrückt werden, wohingegen das mit einem Absetzen der Hormontherapie assoziierte Menorrhagierisiko durch Antikoagulanzen erhöht werden könnte.

Vergleichende Studie zum Einfluss der Hormontherapie
Tatsächlich ist die Beurteilung uteriner Blutungen bei antikoagulierten Frauen

wichtig, da das Absetzen einer Hormontherapie zu einem erhöhten uterinen Blutverlust beitragen könnte, während der Einsatz einer Hormontherapie eine Option sein könnte, uterine Blutverluste zu verhindern oder zu stoppen. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse wies darauf hin, dass der Einsatz von Rivaroxaban, Apixaban und Ximelagatran zur akuten oder erweiterten VTE-Therapie bei Frauen mit einer erhöhten Blutungsrate assoziiert war. Eine aktuelle Studie verglich die Inzidenzen von rezidivierenden VTE sowie von abnormen uterinen Blutungen mit oder ohne gleichzeitige Hormontherapie bei Frauen, die eine Antikoagulation mit Rivaroxaban oder Enoxaparin/VKA aufgrund einer bestätigten symptomatischen DVT und/oder PE erhielten. Die Daten stammten aus der grossen EINSTEIN-DVT- und EINSTEIN-PE-Kohorte.

Untersuchte Patientinnen und Medikation

Analysiert wurden die Daten von 1888 Frauen unter 60 Jahren (Durchschnittsalter: 41,3 Jahre), von denen 925 Rivaroxaban und 963 Enoxaparin/VKA erhielten.

Von den 705 Frauen (37,3%), die unter Hormontherapie standen, als ihre DVT und/oder PE diagnostiziert wurde, hatten 303 zum Zeitpunkt der Randomisierung jegliche Hormontherapie abgesetzt. Damit erhielten 402 Frauen zumindest für eine gewisse Zeit während der Analyseperiode eine Hormontherapie. Von den 1183 Frauen, die nicht unter Hormontherapie standen, als ihre DVT und/oder PE diagnostiziert wurde, begannen 73 (6,2%) während der Analyseperiode eine Hormontherapie. Frauen, die mit Hormonen behandelt wurden, waren jünger und wiesen seltener eine aktive Krebserkrankung auf.

Rezidivierende VTE

Insgesamt traten unter Hormontherapie 7 rezidivierende VTE-Ereignisse auf, in der Zeit ohne Hormontherapie kam es zu 38 Ereignissen. Dies entspricht einer VTE-Inzidenz-Dichte von 3,7 Prozent/Jahr unter Hormontherapie beziehungsweise 4,7 Prozent/Jahr ohne Hormontherapie (adjustierte Hazard Ratio [HR]: 0,56; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,23–1,39). Die In-

MERKSÄTZE

- ❖ Eine östrogenhaltige Hormontherapie oder eine Gestagenmonotherapie ist bei antikoagulierten Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende venöse Thromboembolien assoziiert.
- ❖ Abnorme uterine Blutungen traten unter Rivaroxaban häufiger auf als unter Enoxaparin/VKA.

zidenzichten lagen für östrogenhaltige Therapieschemata bei 3,7 Prozent/Jahr und für eine Gestagenmonotherapie bei 3,8 Prozent /Jahr. Rezidivierende VTE traten bei den mit Rivaroxaban beziehungsweise mit Enoxaparin/VKA behandelten Patientinnen ungefähr gleich häufig auf.

Abnorme uterine Blutungen

Nach Ausschluss der Frauen, bei denen eine Hysterektomie durchgeführt worden war, wurden insgesamt 1737 Patientinnen evaluiert, von denen 463 eine Hormontherapie bekamen. Insgesamt traten 37 abnorme Uterusblutungen unter Hormontherapie auf (bei 28 Frauen, die Östrogene erhielten, und bei 9 Frauen unter Gestagenmonotherapie). Ohne Hormontherapie kam es zu 148 Blutungsereignissen. Dies entspricht Inzidenzdichten von 22,5 Prozent/Jahr unter Hormontherapie und

21,4 Prozent/Jahr ohne Hormontherapie. Die adjustierte HR für alle abnormen uterinen Blutungen (mit vs. ohne Hormontherapie) war 1,02 (95%-KI: 0,66–1,57).

Abnorme uterine Blutungen wurden bei Frauen unter einer Rivaroxabantherapie häufiger beobachtet als bei Frauen, die Enoxaparin/VKA erhielten (HR: 2,13; 95%-KI: 1,57–2,89). Die Inzidenzdichte abnormer uteriner Blutungen unter Hormontherapie betrug 29,8 Prozent/Jahr bei Rivaroxaban-anwenderinnen und 15,5 Prozent/Jahr für Enoxaparin/VKA-Anwenderinnen, während diese Werte bei 30,7 Prozent/Jahr beziehungsweise 13,4 Prozent/Jahr ohne Hormontherapie lagen.

Fazit

Bei Frauen, die eine therapeutische Antikoagulation erhielten, war die Hormontherapie nicht mit einem erhöhten

Risiko für rezidivierende VTE assoziiert, fassen die Autoren zusammen. Sie weisen darauf hin, dass das unter Rivaroxaban beobachtete erhöhte Risiko für abnorme uterine Blutungen genauer untersucht werden sollte. ❖

Andrea Wülker

Quelle: Martinelli I et al.: Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 2016; 127(11): 1417–1425.

Interessenlage: Einige der beteiligten Autoren haben Honorare und/oder Forschungsgelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.