

ZÜRCHER GESPRÄCHSKREIS

Thromboembolie nach Desogestrel-Einnahme

Ist beim im März 2015 vom BfArM berichteten Fall ein kausaler Zusammenhang wahrscheinlich?

M. Birkhauser, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

Am 10.03.2015 berichtete das BfArM über einen Fall einer tödlichen verlaufenen Lungenembolie nach der Einnahme von 75 µg Desogestrel. Im Folgenden hat der Zürcher Gesprächskreis für die Einordnung des beschriebenen Falls relevante Publikationen zum Thromboembolierisiko unter reinen Gestagen-Kontrazeptiva ausgewertet.

In dem vom BfArM berichteten Fall hatte eine 34-jährige Frau vom 1.11.2014 bis 1.2.2015 75 µg Desogestrel tgl. zur Zyklusregulierung eingenommen. Einen Monat nach Absetzen des Desogestrels erlitt die Patientin aufgrund einer fulminanten Lungenembolie einen kardialen Schock, an dem sie trotz intensivmedizinischer Maßnahmen verstarb. Als Risikokonstellation für thromboembolische Erkrankungen wies die Patientin eine hereditäre Thrombophilie, Adipositas und Rauchen (>20 Zigaretten pro Tag) auf. Vom BfArM wird ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Krankheitsverlauf und der Einnahme von Desogestrel gesehen.

Ein historischer Fallbericht

Im November 1961 berichtete W. M. Jordan als Fallbericht erstmalig über eine beidseitige Lungenembolie nach der Einnahme von *Enovid* (Ethinylestradiol/Norethynodrel) bei einer 40-jährigen Krankenschwester. Das Medikament war der Patientin wegen einer Dysmenorrhoe bei bekannter Endometriose verordnet worden. Jordan vermutete, dass es aufgrund von Übelkeit und Erbrechen, einer sehr häufigen Nebenwirkung von *Enovid*, zu einer Hämokonzentration gekommen war. Infolgedessen habe sich

eine nicht diagnostizierte Beinvenenthrombose mit nachfolgender beidseitiger Lungenembolie entwickelt. Es kam zu einer *Restitutio ad integrum* (1).

Ausgangssituation

Es ist mittlerweile akzeptiert, dass kombinierte hormonelle Kontrazeptiva zu einer Risikoerhöhung für thromboembolische Erkrankungen führen. Die Ursache wird in einer Aktivierung des Gerinnungssystems aufgrund einer Induktion hepatischer Leistungen gesehen. Der Anstieg des relativen Risikos bewegt sich zwischen drei- und sechsfach, je nach Studiendesign und Wirkstoffen. Risikogruppen haben einen deutlich höheren Anstieg des relativen Risikos (2).

Da aber gerade diese Risikogruppen eine zuverlässige Kontrazeption benötigen, ergibt sich hierbei ein Dilemma. In der Schwangerschaft ist das relative Risiko für Thromboembolien mindestens achtfach erhöht. In der postpartalen Situation ist ein Anstieg bis auf das 100fache beschrieben (3–5). Neben mechanischen Kontrazeptiva werden Kupfer-IUDs als unbedenklich genannt. Allerdings ist die Zuverlässigkeit bzw.

die Verträglichkeit und somit die Akzeptanz nicht ausreichend.

Da die Induktion des Gerinnungssystems im Wesentlichen durch die östrogenen Inhaltsstoffe einer hormonalen Kontrazeption verursacht wird, liegt die Annahme nahe, dass dieses Risiko bei einer reinen Gestagen-Kontrazeption deutlich geringer ist.

Evidenzentwicklung

■ Falldiskussionen

Einige Fallberichte deuteten unter speziellen Bedingungen – wie einer hereditären Thromboseneigung – auf eine Risikosteigerung für Thromboembolien auch unter Verwendung von reinen Gestagen-Kontrazeptiva hin.

Zum einen wurde der Krankheitsverlauf einer 23-jährigen Frau berichtet, die wegen unregelmäßigem Zyklus Norethisteronacetat eingenommen hatte. Sie erlitt eine Sinusvenenthrombose. Als prädisponierende Erkrankung hatte sie eine Hyperhomocysteinämie bei homozygoter MTHFR-Mutation (6). Dabei ist zu bedenken, dass NETA zu Ethinylestradiol metabolisiert und somit durchaus eine Ethinylestradiolkonzentration wie bei einem niedrig dosierten kombinierten Kontrazeptivum erreicht wird (7).

Im zweiten Fallbericht wird die Anamnese einer 49-jährigen Frau mit komplexer hereditärer Gerinnungsstörung (heterozygote G20210A-Mutation und homozygote MTHFR-Mutation) vorgestellt. Sie hatte 15 Monate lang zur Zyklusregulierung bei Uterus myomatosus tgl. 100 mg Progesteron per os eingenommen. Zwei Monate nach Absetzen der Progesterontherapie erlitt die Patientin eine Venenthrombose des linken Armes und der Vena jugularis externa links. Kritisch ist die nachfolgende Diskussion zu bewerten: Die angewandte Dosis von 100 mg Progesteron wird als *high-dose* Therapie bezeichnet. Dies ist jedoch tatsächlich eher eine niedrige Dosierung. In der Diskussion wird vermerkt, dass einige Resultate wegen

fehlerhafter Blutgewinnung nicht verwertbar waren. Daher sind die vorgestellten Resultate mit Vorsicht zu interpretieren. Die Autoren spekulieren über eine mögliche Induktion von Estradiolrezeptoren in den Gefäßwänden durch die Progesterontherapie. Diese Vermutung entbehrt jeglicher physiologischer Grundlage. Insgesamt kann daher jenseits der reinen Fallschilderung dieser Artikel nicht zur Beurteilung eines thromboembolischen Risikos unter Gestagentherapie herangezogen werden (8).

■ Historische Studien

Frühere Studien (Fall-Kontroll-Studien, Beobachtungsstudien) legten bereits nahe, dass eine reine gestagene Kontrazeption eine Therapieoption für Frauen mit thromboembolischer Risikosituation darstellen könnte. Die WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception berichtete lediglich über einen minimalen nicht signifikanten Risikoanstieg für Gehirnschlag, tiefe Beinvenenthrombose oder akuten Myokardinfarkt bei Anwendung von reinen Gestagen-Kontrazeptiva (9). Eine weitere Studie zeigte bei der Anwendung von Gestagen nur zur Kontrazeption keinen Risikoanstieg für Thromboembolien (10).

■ Interventionsstudien

Einige Interventionsstudien ergaben Resultate, die ebenso eine reine Gestagen-Kontrazeption in Risikosituationen empfehlen. Die Insertion eines Etonogestrel-Implantats unmittelbar postpartal führte nicht zu einer Zunahme thromboembolischer Ereignisse. Nach der Einlage eines solchen Implantats wurde die Gerinnungskaskade nicht gesteigert. Die Thrombozytenaggregation wurde sogar verringert. Dies alles weist darauf hin, dass eine reine Etonogestrel-Kontrazeption das relative Risiko für thromboembolische Ereignisse nicht erhöht (11–13).

Eine Anwendungs-Beobachtungsstudie zeigte bei 3,3 Mio. Frauenjahren

für LNG oder NETA ein RR für thromboembolische Erkrankungen von 0,59 (0,33–1,03), für 75 µg tgl. Desogestrel ein RR von 1,12 (0,36–3,39) und für LNG-IUD ein RR von 0,90 (0,64–1,26) gegenüber Nicht-Anwenderinnen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Anwendung von Gestagen-Pillen nicht mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko assoziiert ist (14). Dies trifft ebenso für Frauen mit angeborenen Herzfehlern zu, die aus diesem Grund keine kombinierten hormonalen Kontrazeptiva anwenden können: In der Studie wurden 237 Frauen mit einem angeborenen Herzfehler eingeschlossen. Es wurde eine reine Gestagen-Verhütung verabreicht (*Implanon*). Dabei zeigten sich keine thrombogenen Nebenwirkungen während einer mittleren Beobachtungszeit von 609 Tagen (15). Bei 187 Frauen mit systemischem Lupus erythematoses gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko unter der Einnahme von 50 mg CPA oder 10 mg CMA. Die Einnahme erfolgte mindestens sechs Monate (16, 17).

■ Meta-Analysen

Eine Meta-Analyse von vier Fall-Kontroll-Studien und einer prospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt 10.216 Frauen gab eine tendenziell erhöhte, aber nicht signifikante Inzidenz für tiefe Beinvenenthrombosen unter reiner Gestagen-Kontrazeption an (OR 1,45; CI 0,92–2,26) (18). Dagegen zeigt eine neuere, größere Meta-Analyse aus acht Beobachtungsstudien mit spezieller Betrachtung der Inzidenz von venösen Thrombosen bei der oralen Anwendung von reinen Gestagen-Kontrazeptiva gegenüber nicht Anwenderinnen ein RR von 0,9 (0,57–1,45) und bei der Insertion eines LNG-IUD von 0,61 (0,24–1,53). Die Injektion von Depot-Medroxyprogesteronacetat war allerdings mit einem Anstieg des RR auf 2,67 (1,29–5,53) verbunden (19). Diese Problematik wurde auch in einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie diskutiert (Olmsted County, Minnesota: 144.248 Einwoh-

ner, innerhalb von 13 Jahren 1.400 Ereignisse) (20).

Medroxyprogesteronacetat hat eine glukokortikoide Partialwirkung (21). Dies kann den Risikoanstieg für Thromboembolien erklären (22).

■ WHO-Empfehlung

In den Anwendungsempfehlungen zu hormonalen Kontrazeptiva empfiehlt die WHO bei entsprechender Risikokonstellation für thromboembolische Erkrankung die Verordnung von reinen Gestagenen. Lediglich vor der Anwendung von Depot-Medroxyprogesteronacetat wird gewarnt (23).

Fallbewertung

Im vorliegenden Fall ist ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von 75 µg Desogestrel tgl. und der einen Monat nach Absetzen dieses Präparats eingetretenen beidseitigen fatalen Lungenembolie als unwahrscheinlich einzustufen. Die Patientin hatte aufgrund ihrer Voraussetzungen bereits zahlreiche Risikofaktoren: Übergewicht, Rauchen und familiäre Thrombophilie. Diese Disposition allein genügt, um einen solchen Krankheitsverlauf auszulösen.

Nach allen vorliegenden Studien und offiziellen Empfehlungen ist die sorgsam überlegte reine gestagene Kontrazeption in Fällen mit erhöhtem thromboembolischem Risiko die einzige Möglichkeit, eine zuverlässige Verhütung zu erzielen.

Literatur

1. Jordan WM, Anand JK: Pulmonary Embolism. *Lancet*. 1961; 278: 1146-1147.
2. Stegeman BH et al.: Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347: f5928.
3. Heit JA et al.: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 697-706.
4. Blanco-Molina A et al.: Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2007; 97: 186-190.

5. Abdul Sultan A et al.: The incidence of first venous thromboembolism in and around pregnancy using linked primary and secondary care data: a population based cohort study from England and comparative meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e70310.
6. Raiput R et al.: Central venous sinus thrombosis in a young woman taking norethindrone acetate for dysfunctional uterine bleeding: case report and review of literature. *J. Obstet Gynecol Can*. 2008; 30: 680-683.
7. Chu MC et al.: Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone acetate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2205-2207.
8. Lapecorella M et al.: Upper extremity deep vein thrombosis after suspension of progesterone-only oral treatment. *Blood Coag Fibrin*. 2007; 18: 513-517.
9. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. *Contraception* 1998; 57: 315-324.
10. Vasilakis C et al.: Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet*. 1999; 354: 1610-1661.
11. Brito MB et al.: Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant inserted immediately postpartum on maternal hemostasis: a randomized controlled trial. *Thromb Res*. 2012; 130: 355-360.
12. Vieira CS et al.: Transitory reduction of platelet aggregation with the use of etonogestrel implant in healthy women. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 682-683.
13. Vieira CS et al.: Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod*. 2007; 22: 2196-2201.
14. Lidegaard O et al.: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009; 339: b2890.
15. Pijuan-Domenech MD et al.: Usefulness of progesterone-only components for contraception in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2013; 112: 590-593.
16. Maitrot-Mantelet L et al.: Antigonadotropic progestogens as contraceptive agents in women with contraindication to combined pill. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2010; 3: 441-447.
17. Chabbert-Buffet N et al.: Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception*. 2011; 83: 229-237.
18. Bergendahl A et al.: Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88: 261-266.
19. Mantha S et al.: Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345: e4944.
20. Barsoum MK et al.: Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res*. 2010; 126: 373-378.
21. Koubovec D et al.: Synthetic progestins used in HRT have different glucocorticoid agonist properties. *Mol Cell Endocrinol*. 2005; 242: 23-32.
22. Isidori AM et al.: Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173: R101-113.
23. WHO: Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. 2009, 43-60.



Für die Autoren

**Prof. Dr. med.
Joseph Neulen**
Klinik für Gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jneulen@ukaachen.de