



Bonn, den 30.09.2021

### **Kombinierte hormonale Kontrazeptiva:**

### **Verordnung solcher mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien, Nutzung des behördlich beauftragten Schulungsmaterials**

Sehr geehrte Angehörige der Heilberufe,

das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie, firmenunabhängig, über Folgendes informieren:

#### **Zusammenfassung:**

- **Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat besitzen das geringste Risiko für venöse Thromboembolien (VTE).**
- **Bei jeder Verordnung eines KHK sollten die unterschiedlichen VTE-Risiken der einzelnen KHK berücksichtigt und insbesondere solche mit dem niedrigsten VTE-Risiko verordnet werden.**
- **Die individuellen Risikofaktoren der Patientin für Thromboembolien sollten regelmäßig überprüft und bei der Auswahl einer geeigneten Kontrazeption mit einbezogen werden.**
- **Ein wesentlicher Punkt ist die Aufklärung der Patientin über mögliche Anzeichen und Symptome einer venösen bzw. arteriellen Thromboembolie bei der Verordnung eines KHK.**
- **Für das Gespräch mit der Patientin stehen sowohl eine Checkliste für die Verschreibung als auch eine Informationskarte für die Patientin zur Verfügung. Diese Schulungsmaterialien sind für alle KHK mit noch unbekanntem oder einem höheren VTE-Risiko verpflichtender Teil der Zulassung. Bitte händigen Sie allen Patientinnen die Informationskarte aus.**

#### **Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken**

Das Risiko für das Auftreten einer VTE (tiefe Venenthrombose bzw. Lungenembolie) bei Anwenderinnen verschiedener KHK wurde in zahlreichen Studien untersucht. Die Gesamtschau der Daten zeigt dabei, dass sich einzelne KHK hinsichtlich des VTE-Risikos voneinander unterscheiden – wobei Präparate, die Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten, mit dem geringsten VTE-Risiko verbunden sind.

Insgesamt ist das VTE-Risiko im ersten Jahr der Anwendung eines KHK bzw. nach einem erneuten Beginn der Anwendung (nach einer Anwendungspause von mindestens 4 Wochen) am höchsten. Ebenfalls erhöht ist das Thromboembolierisiko bei Vorliegen von Risikofaktoren (unter anderem Rauchen, Übergewicht (BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>), Alter ab 35 Jahren, Immobilisierung und genetische Prädisposition). Diese können sich im Laufe des Lebens ändern, so dass sie regelmäßig neu beurteilt werden müssen. Zudem sollte die Patientin bei der Verordnung auf mögliche Symptome einer Thromboembolie hingewiesen werden, wobei einem beträchtlichen Teil aller Thromboembolien keinerlei offensichtliche Symptome vorausgehen.

Ergebnisse einer kürzlich im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erschienenen Studie zur Inzidenz von VTE in einer Kohorte von KHK-Neunutzerinnen im Alter bis 19 Jahren zeigen, dass die Verordnungen von KHK mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien von 32 % (in den Jahren 2005-2007) auf 54 % in den (Jahren 2015-2017) angestiegen sind, während die Neuverordnungen von KHK mit einem erhöhten VTE-Risiko in den gleichen Zeiträumen von 46 % auf 33 % sanken<sup>1</sup>. Um die Verordnungen solcher KHK mit noch unbekanntem oder erhöhtem VTE-Risiko im Sinne der Patientensicherheit weiter zu reduzieren, wird in folgender Übersicht erneut an die unterschiedlichen VTE-Risiken von KHK erinnert.

**Tabelle 1: VTE-Risiko kombinierter hormonaler Kontrazeptiva:**

| <b>Gestagen im KHK (Ethinylestradiol-haltiges Kombinationspräparat, sofern nicht anders angegeben)</b> | <b>Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel</b> | <b>Geschätzte Inzidenz (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)</b> |
|--|--|---|
| Nichtschwangere Nichtanwenderinnen   | -  | 2   |
| Levonorgestrel   | Referenz   | 5–7   |
| Norgestimat / Norethisteron  | 1,0  | 5–7   |
| Seasonique <sup>a</sup><br>(Levonorgestrel im Langzyklus)  | 1,4 <sup>a</sup>                                       | 5–15 <sup>b</sup>   |
| Dienogest  | 1,6  | 8–11  |
| Gestoden / Desogestrel / Drospirenon   | 1,5–2,0  | 9–12  |
| Etonogestrel / Norelgestromin  | 1,0–2,0  | 6–12  |
| Chlormadinon / Nomegestrolacetat + Estradiol   | Noch zu bestätigen <sup>c</sup>                        | Noch zu bestätigen <sup>c</sup>                                   |

<sup>a</sup> Neuere Daten deuten darauf hin, dass das VTE-Risiko für Seasonique (84 Tage 150 µg Levonorgestrel in Kombination mit 30 µg Ethinylestradiol danach 7 Tage 10 µg Ethinylestradiol) im Vergleich zu levonorgestrelhaltigen KHK, die in einem 28-Tage-Zyklus angewendet werden, 1,4-fach höher sein kann (HR 1,40; 95 % KI 0,90 – 2,19). Zudem könnte das VTE-Risiko bei Frauen, die Seasonique als erste orale Empfängnisverhütung verwenden, weiter erhöht sein [gemäß Fachinformation, Stand 03/2021].

<sup>b</sup> basierend auf dem 95 % Konfidenzintervall des Hazard ratios (HR) und der Spannweite der geschätzten Inzidenz für Levonorgestrel (5-7 pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr);

<sup>c</sup> Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser Präparate erheben zu können, werden derzeit weitere Studien durchgeführt.

1) Schink T et al.: Risiko venöser Thromboembolien bei Einnahme von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, 2021; 2: 13-16

**Arterielle Thromboembolie (ATE):** Es ist zudem bekannt, dass das Risiko für das Auftreten einer ATE, die z.B. zu Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen kann, unter der Anwendung von KHK ebenfalls erhöht ist. Die Datenlage lässt derzeit jedoch zumeist keine Rückschlüsse auf Unterschiede im ATE-Risiko der einzelnen KHKs zu.

**Behördlich beauftragtes Schulungsmaterial:**

Die aktuelle Checkliste für die Verschreibung von KHK sowie die Informationskarte für die Patientin sind diesem Schreiben beigelegt. Beide Dokumente sind für alle KHK mit noch unbekanntem oder einem höheren VTE-Risiko verpflichtender Teil der Zulassung. Sie sind auch auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/functions/Schulungsmaterial\\_Formular.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/functions/Schulungsmaterial_Formular.html) abrufbar und können in gedruckter Form bei den Zulassungsinhabern der entsprechenden Arzneimittel angefordert werden.

**Aufruf zur Meldung von Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung den (örtlichen Vertretern) der Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet ([www.nebenwirkungen.bund.de](http://www.nebenwirkungen.bund.de)) oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207 gemeldet werden.

**Anhänge**

- Checkliste für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (Arzt/Ärztin)
- Informationskarte für die Anwenderin