



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/m²), 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 % sanken¹. 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:

Gestagen im KHK (Ethinylestradiol-haltiges Kombinationspräparat, sofern nicht anders angegeben)	Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Geschätzte Inzidenz (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen	-	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat / Norethisteron	1,0	5–7
Seasonique ^a (Levonorgestrel im Langzyklus)	1,4 ^a	5–15 ^b
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 ^c	Noch zu bestätigen ^c

^a 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].

^b 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);

^c 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 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) 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

Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen und Ärzte

Diese Checkliste wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



Bitte benutzen Sie diese Checkliste in Verbindung mit der entsprechenden Fachinformation bei jeder Beratung bezüglich einer Verordnung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK).

- Thromboembolien (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall) sind ein bedeutendes Risiko bei der Anwendung eines KHK.
- Das Risiko bei einer Anwenderin ist auch abhängig von ihrem Grundrisiko für eine Thromboembolie. Bei der Entscheidung, ein KHK anzuwenden, sollten daher auch die Gegenanzeigen und die Risikofaktoren der Anwenderin beachtet werden, insbesondere die Risikofaktoren für eine Thromboembolie - siehe die Listen unten sowie die entsprechende Fachinformation.
- Das Risiko für eine Thromboembolie bei Anwendung eines KHK ist erhöht
 - während des ersten Jahres der Anwendung
 - bei Wiederaufnahme der Anwendung nach einer Anwendungspause von 4 oder mehr Wochen.
- Es wird angenommen, dass KHK, die Ethinylestradiol in Kombination mit Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, das geringste Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) haben.
- Die Entscheidung, ein anderes als eines der KHK mit einem niedrigen VTE-Risiko zu verwenden, sollte erst nach einem Gespräch mit der Anwenderin getroffen werden.
- In dem Gespräch mit der Anwenderin ist sicherzustellen, dass sie Folgendes versteht:
 - das Risiko für eine Thrombose bei Anwendung ihres KHK
 - den Einfluss der intrinsischen Risikofaktoren auf ihr Risiko einer Thrombose
 - dass sie aufmerksam auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose achten sollte.

Verschreiben Sie kein KHK, falls Sie eines der Felder in diesem Abschnitt ankreuzen.	
<input type="checkbox"/>	Gibt es eine bestehende Thromboembolie oder Thromboembolie in der Vorgeschichte, z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Angina pectoris?
<input type="checkbox"/>	Gibt es bekannte Blutgerinnungsstörungen?
<input type="checkbox"/>	Ist eine Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen (Aura) bekannt?
<input type="checkbox"/>	Liegt ein Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung vor?
<input type="checkbox"/>	Hat die Frau sehr hohen Blutdruck, d. h. systolisch ≥ 160 oder diastolisch ≥ 100 mmHg?
<input type="checkbox"/>	Hat die Frau sehr hohe Blutfettwerte?
<input type="checkbox"/>	Steht ein größerer chirurgischer Eingriff oder eine längere Immobilisierung bevor? Falls ja, <u>solte die Anwendung unterbrochen werden und eine nicht-hormonale Verhütungs-methode für mindestens 4 Wochen vor dem Eingriff und bis 2 Wochen nach der vollständigen Remobilisation verwendet werden.</u> (Dies ist vor dem Hintergrund eines erhöhten Risikos für das Auftreten einer VTE nach Absetzen des KHK für 4 Wochen oder mehr abzuwägen.)

Besprechen Sie die Eignung eines KHK mit der Frau, falls Sie eines der Felder in diesem Abschnitt ankreuzen:	
	Ist ihr BMI über 30 kg/m ² ?
	Ist sie älter als 35 Jahre?
	Raucht sie? Falls ja und wenn sie außerdem älter als 35 Jahre ist, <u>solte ihr dringend dazu geraten werden, mit dem Rauchen aufzuhören oder eine nicht-hormonale Verhütungsmethode anzuwenden.</u>
	Hat sie hohen Blutdruck, d. h. systolisch 140 - 159 oder diastolisch 90 - 99 mmHg?
	Hat ein naher Angehöriger der Frau in jungen Jahren (d. h. jünger als ca. 50 Jahre) ein thromboembolisches Ereignis (siehe Liste oben) gehabt?
	Hat sie oder ein naher Angehöriger hohe Blutfettwerte?
	Hat sie Migräneanfälle?
	Leidet sie an einer kardiovaskulären Erkrankung wie Vorhofflimmern, Herzrhythmus-störungen, koronarer Herzkrankheit, Herzklappenerkrankung?
	Leidet sie an Diabetes mellitus?
	Hat sie in den letzten Wochen entbunden?
	Wird sie in nächster Zeit einen längeren Flug (über 4 Stunden) oder eine Reise mit täglichen Fahrzeiten über 4 Stunden antreten?
	Hat sie eine andere Erkrankung, die das Risiko für eine Thrombose erhöhen kann (z. B. Krebs, systemischer Lupus erythematodes, Sichelzellanämie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, hämolytisch-urämisches Syndrom)?
	Wendet sie andere Arzneimittel an, die das Risiko einer Thrombose erhöhen können (z. B. Corticosteroide, Neuroleptika, Antipsychotika, Antidepressiva, Chemotherapeutika und andere)?
Bei mehr als einem Risikofaktor sollte ein KHK nicht verordnet werden. Vergessen Sie nicht, dass die Risikofaktoren der Anwenderin sich über die Zeit ändern können. Es ist wichtig, diese Checkliste regelmäßig bei der Konsultation zu nutzen.	

<p>Stellen Sie sicher, dass die Frau/die Anwenderin versteht, dass sie den Angehörigen der Gesundheitsberufe mitteilen muss, dass sie ein kombiniertes Kontrazeptivum anwendet, falls sie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Operation benötigt • eine längere Zeit immobilisiert sein wird (z. B. aufgrund einer Verletzung oder Erkrankung oder weil ein Bein eingegipst ist) ➤ In diesen Situationen wäre es am besten zu besprechen, ob eine nicht hormonale Verhütungsmethode verwendet werden sollte, bis das vorübergehende individuell erhöhte Risiko nicht mehr vorliegt.
<p>Bitte erklären Sie der Frau/der Anwenderin auch, dass ihr Risiko für ein Blutgerinnsel erhöht ist, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sie für längere Zeit reist (z. B. Flüge über 4 Stunden) • sie eine der Kontraindikationen oder einen der Risikofaktoren für das Auftreten einer VTE entwickelt • sie in den letzten Wochen entbunden hat ➤ In diesen Situationen sollte Ihre Patientin besonders aufmerksam auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie achten.
<p>Bitte raten Sie der Anwenderin, Sie über jede Veränderung oder Verschlechterung der oben genannten Situationen zu informieren.</p> <p>Bitte bestärken Sie Anwenderinnen besonders darin, die Gebrauchsinformation zu lesen, die jeder Packung eines KHK beiliegt. Diese enthält die Symptome eines Blutgerinnsels, auf die sie achten sollte</p>

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Informationskarte für die Anwenderin

Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation

Diese Informationskarte für die Anwenderin wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Sie soll als zusätzliche risikominimierende Maßnahme sicherstellen, dass Patienten mit den Besonderheiten der Anwendung des Arzneimittels vertraut sind und dass dadurch das mögliche Risiko für Blutgerinnsel reduziert wird.



Wichtige Informationen über kombinierte hormonale Kontrazeptiva („Pillen“ und andere Verhütungsmittel mit Östrogenen und Gestagenen) und das Risiko für Blutgerinnsel

Alle kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, wie auch das Ihnen verschriebene Präparat, erhöhen das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels. Das Gesamtrisiko für das Auftreten eines Blutgerinnsels unter Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums ist gering, allerdings können Blutgerinnsel schwerwiegend und in sehr seltenen Fällen sogar tödlich sein. Es ist besonders wichtig, dass Sie erkennen, wann Sie ein höheres Risiko für ein Blutgerinnsel haben und auf welche Anzeichen und Symptome Sie achten sollten, und welche Maßnahmen Sie dann ergreifen müssen.

Wann ist das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels am größten?

- im ersten Jahr der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (auch dann, wenn Sie nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen die Anwendung wieder aufnehmen)
- wenn Sie stark übergewichtig sind
- wenn Sie älter als 35 Jahre sind
- wenn Sie rauchen
- wenn bei einem Ihrer nächsten Angehörigen in relativ jungen Jahren (d. h. jünger als ca. 50 Jahre) ein Blutgerinnsel aufgetreten ist (Gefäßverschlüsse im Bein (Thrombose), in der Lunge (Lungenembolie) oder anderen Organen, Schlaganfall oder Herzinfarkt)
- wenn Sie vor wenigen Wochen entbunden haben

Wenn Sie rauchen und älter als 35 Jahre sind, wird Ihnen dringend geraten, mit dem Rauchen aufzuhören oder ein nicht-hormonales Verhütungsmittel anzuwenden.

Suchen Sie umgehend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen oder Symptome bemerken:

- starke Schmerzen oder Schwellungen eines Beins, die begleitet sein können von Druckschmerz, Erwärmung oder Änderung der Hautfarbe des Beins, z. B. aufkommende Blässe, Rot- oder Blaufärbung. Sie könnten an einer **tiefen Beinvenenthrombose** leiden.
- plötzliche unerklärliche Atemlosigkeit/Atemnot oder schnelle Atmung; starke Schmerzen in der Brust, welche bei tiefem Einatmen zunehmen können; plötzlicher Husten ohne offensichtliche Ursache, bei dem Blut ausgehustet werden kann. Sie könnten an einer schweren Komplikation einer tiefen Beinvenenthrombose leiden, die **Lungenembolie** heißt. Diese entsteht, wenn das Blutgerinnsel vom Bein in die Lunge wandert.
- Brustschmerz (meist plötzlich auftretend), aber manchmal auch nur Unwohlsein, Druck, Schweregefühl, vom Oberkörper in den Rücken, Kiefer, Hals und Arm ausstrahlende Beschwerden, zusammen mit einem Völlegefühl, Verdauungsstörungen oder Erstickungsgefühl, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl. Sie könnten an einem **Herzanfall** leiden.
- Schwäche oder Taubheitsgefühl des Gesichtes, Arms oder Beins, die auf einer Körperseite besonders ausgeprägt ist; Sprach- oder Verständnisschwierigkeiten; plötzliche Verwirrtheit; plötzliche Sehstörungen oder Sehverlust; schwerere oder länger anhaltende Kopfschmerzen/Migräne. Sie könnten einen **Schlaganfall** haben.

Achten Sie aufmerksam auf die Symptome eines Blutgerinnsels, und fragen Sie Ihren Arzt nach Vorbeugungsmaßnahmen zur Verhinderung von Blutgerinnseln, besonders wenn Sie:

- gerade operiert wurden
- über einen längeren Zeitraum bettlägerig gewesen sind (z. B. aufgrund einer Verletzung oder Krankheit, oder weil ein Bein eingegipst ist)
- auf einer längeren Reise gewesen sind (z. B. Flüge über 4 Stunden)

Denken Sie daran, Ihren Arzt einschließlich den behandelnden Chirurgen oder Krankenschwester darüber zu informieren, dass Sie ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden, wenn Sie:

- operiert werden müssen oder eine Operation hatten, falls Sie längere Zeit bettlägerig sind oder eine längere Reise (speziell mit längeren Flugzeiten) planen.
- von Angehörigen der Gesundheitsberufe gefragt werden, ob Sie irgendein Arzneimittel nehmen.

Nähere Einzelheiten finden Sie in der Gebrauchsinformation oder unter www.bfarm.de.

Wenn Sie in Zusammenhang mit der Anwendung Ihres kombinierten hormonalen Kontrazeptivums vermuten, eine Nebenwirkung zu erleiden, können Sie dieses Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen oder direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn.