



Verordnung Aktuell Arzneimittel

Stand: 9. August 2016

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ Verordnungsberatung@kvb.de ▪ www.kvb.de/verordnungen

■ „Gute Pille - böse Pille“

Kontrazeptiva: Vier Generationen und das Thromboserisiko

Obwohl die gesundheitlichen Risiken grundsätzlich höher sind als bei den älteren Präparaten, wächst der Marktanteil der neueren Generationen der hormonellen (oralen) Kontrazeptiva (HK). Diese versprechen „schöne Haut, volle Haare und eine schlanke Figur“.

Jedoch handelt es sich hierbei um Arzneimittel, die ernsthafte Nebenwirkungen haben können und daher grundsätzlich nicht als Lifestyle-Präparate oder aus kosmetischen Hintergründen verordnet werden sollten.

Der Fall einer jungen deutschen Patientin, die aufgrund einer erlittenen Lungenembolie jetzt einen großen Pharmahersteller auf Schadensersatz verklagt, zeigt zu welch schwerwiegenden Folgen es kommen kann - so selten die Einzelfälle auch sein mögen -.

Thromboembolien (z.B. tiefe Beinvenenthrombosen, Herzinfarkt, Schlaganfall) stellen ein, wenn auch sehr seltenes, durchaus ernsthaftes Risiko der kombinierten hormonellen Kontrazeptiva dar, welches - insbesondere bei Präparaten mit niedrigem Estrogenanteil - primär durch den Gestagenanteil bestimmt wird.

Gestagene der ersten und zweiten Generation können aufgrund der androgenen Wirkung unerwünschte Wirkungen wie z.B. Befindlichkeitsstörungen, Müdigkeit, Übelkeit, Akne und Gewichtszunahme zeigen. Die dritte Generation weist keine androgene Aktivität, die vierte Generation sogar anti-androgene Wirkung auf, mit welcher dann u.a. geworben wird. Es wird vermutet, dass Sexualhormone indirekt auf den Gerinnungsstatus des Blutes wirken. Die Bildung von pro- und antikoagulatorischen Proteinen wie z.B. Fibrinogen, Faktor VII, Plasminogen, Protein C, Antithrombin, t-PA und PAI (Plasminaktivator-Inhibitor) in der Leber stehen unter dem Einfluss von Estrogenen (insb. Ethinylestradiol). Im Gesamtkomplex wird insgesamt eine pro-koagulatorische Situation hergestellt. Die androgenen Gestagene der ersten und zweiten Generation können diesen Effekt z.T. neutralisieren. Dieser Schutzeffekt fehlt den Gestagenen der dritten und vierten Generation. Bei Drospirenon kommt aufgrund

der antimineralocorticoiden Wirkung, noch eine weitere Risikoerhöhung hinzu, da der vermutlich schwach gerinnungshemmende Effekt von Aldosteron reduziert bzw. aufgehoben wird.

Ein Risikobewertungsverfahren der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im Jahr 2013 hat u.a. in Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das Nutzen-Risiko-Verhältnis von kombinierten oralen Kontrazeptiva hinsichtlich einer Thromboembolie untersucht. Diese (erneute) Bewertung ergab zunächst, dass bei allen Präparaten der Nutzen die Risiken überwiegt.

Das Risiko eine Thromboembolie zu entwickeln besteht grundsätzlich bei allen Präparaten, fällt jedoch zwischen den einzelnen Kombinationen und Generationen der kombinierten Kontrazeptiva unterschiedlich aus.

Eine große britische Fall-Kontroll-Studie kommt zu einem ähnlichen Ergebnis (BMJ 2014).

2014 wurde dann unter Beteiligung des BfArMs ein Roter-Hand-Brief entwickelt, sowie eine Checkliste und Anwenderinnenkarte bei der Verordnung von kombinierten oralen Kontrazeptiva erstellt. Diese stehen zum Download zur Verfügung- siehe Seite 4.

Die Einteilung der Risikoklassen wird anhand der EMA Bewertung bzw. des BfArMs und im Roten-Hand-Brief wie folgt gemacht:

Gestagenanteil in Kombination mit Ethinylestradiol oder Estradiol*	Relatives Risiko im Vgl. zu Levonorgestrel	Geschätzte Inzidenz pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen	-	2
Levonorgestrel	Referenz	5-7
Norgestimat Norethisteron	1,0	5-7
Gestoden Desogestrel Drospirenon	1,5-2,0	9-12
Etonogestrel (Implanon; Nuvaring), Norelgestromin (Pflaster)	1,0-2,0	6-12
Dienogest Chlormadinon Nomegestrolacetat*	Unklar, noch zu bestätigen	Unklar, noch zu bestätigen

Unsere Auswertung der bayerischen Verordnungsdaten (Patientinnen, die das Kontrazeptivum über ein rosa Muster 16 Rezept verordnet bekommen), zeigt, dass der Anteil an oralen Kontrazeptiva mit geringerem Risiko unter dem Bundesdurchschnitt liegt. Neun KV-Bereiche liegen allerdings noch niedriger. Der Anteil von Kontrazeptiva mit höherem Risiko liegt in Bayern umgekehrt über dem Bundesdurchschnitt und nur drei KV Bereiche liegen noch darüber.

Betrachtet man alle Patientinnen, die ein kombiniertes Kontrazeptivum zu Lasten der GKV verordnet bekommen haben, zeigt sich zwischen den einzelnen Praxen eine Spannweite des

Anteils von Patientinnen, die ein höher risikobehaftetes Kontrazeptivum erhielten, von 0,44% bis 78% (betrachtet wurden Praxen, die für mehr als 10 Patientinnen HOK verordnet hatten; Quartale 04/15 bis 01/16).

Anmerkung: Zur Auswertung wurden Arzneimittel mit dem ATC-Code AG03A herangezogen; der ATC-Code AG03H (z.B. Diane[®], nur zur Behandlung von Akne und Hirsutismus zugelassen) wurde nicht mitefassen.

Generell gilt:

Beachten Sie vor der Anwendung eines HOK die Angaben der Fachinformationen zu Kontraindikationen und Wechselwirkungen, sowie mögliche Risikofaktoren der Patientin.

Das Risiko für das Auftreten eines thrombotischen Ereignisses ist insbesondere während des ersten Jahres der Anwendung (und hier besonders in den ersten drei Monaten) sowie bei Wiederaufnahme nach mehr als 4 Wochen Pause erhöht.

Eine Aufklärung der Patientinnen insbesondere über Risikofaktoren, Rauchen, Übergewicht etc. ist zwingend notwendig. Ebenso sollten die Anwenderinnen für Anzeichen eines thromboembolischen Ereignisses sensibilisiert werden. Der ärztlichen Beratung kommt hierbei eine entscheidende Bedeutung zu.

Erste Anzeichen einer DVT (deep vein thrombosis), die aber häufig auch vollständig fehlen können (ca. nur 50% der Fälle), sind Spannungsschmerz in den Gliedmaßen, starke Schwellung, Blauverfärbung und Überwärmung der betroffenen Gliedmaße, Linderung durch Hochlegen der Gliedmaße, Payr-Zeichen (Druckschmerz an der Fußinnenseite), Wadenschmerzen bei Beugung des Fußes (Homans-Zeichen) oder auf Druck (Meyer-Zeichen). Wenn zusätzlich Brustschmerzen und Atemnot auftreten, ist sofortige notfallmäßige Behandlung erforderlich, da dies ein Hinweis auf eine Lungenembolie sein kann.

Für Erstanwenderinnen: Bevorzugte Verordnung Levonorgestrel-haltiger Arzneimittel

Insbesondere für Erstanwenderinnen und Anwenderinnen unter 30 Jahren sollte die Verordnung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums zur Schwangerschaftsverhütung mit dem geringsten Risiko für venöse Thromboembolien (Levonorgestrel-haltige kombinierte hormonale Kontrazeptiva) bevorzugt werden.

Die Anwenderinnen sollten außerdem durch die verschreibenden Ärzte besser über das Risiko von venösen Thromboembolien informiert werden. Bevor ein hormonales Verhütungsmittel verschrieben wird, ist es notwendig, die Frauen darüber aufzuklären, wie sie selbst Anzeichen einer Thrombose erkennen können. Zudem sollten besondere persönliche Risikofaktoren einer venösen Thromboembolie wie Rauchen oder Übergewicht mit den Anwenderinnen besprochen und die Anwendung eines hormonellen Verhütungsmittels individuell abgewogen werden.

Checkliste und Anwenderinnenkarte entwickelt

Die Anwenderinnenkarte sollte vom Arzt bei einer Neuverschreibung ausgehändigt werden. Sie enthält wichtige Informationen zum Thromboembolierisiko und erklärt auch, wie eine Anwenderin Anzeichen für eine Thrombose bei sich selbst erkennen kann.

Ziel dieser Maßnahmen ist, dass bei der Verordnung von Verhütungspillen die unterschiedlichen Risiken stärker berücksichtigt werden und die Ärzte ihre Patientinnen im Beratungsgespräch besser darüber aufklären, dass es bei den einzelnen kombinierten hormonalen Verhütungsmitteln Unterschiede im Risiko gibt, eine Thrombose oder Thromboembolie zu entwickeln.

Risikoinformationen des BfArM zu kombinierten oralen Kontrazeptiva

- **Rote-Hand-Brief**
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.pdf?__blob=publicationFile&v=7
- **Checkliste für die Verschreibung**
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/rhb-khk-checkliste-januar%202014.pdf?__blob=publicationFile&v=2
- **Patientinnenkarte**
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/rhb-khk-pi-card.pdf?__blob=publicationFile&v=3

Ansprechpartner für Verordnungsfragen stehen Ihnen – **als Mitglied der KVB** - unter 0 89 / 5 70 93 - 4 00 30 zur Verfügung.