

Wichtige Mitteilung zur Arzneimittelsicherheit

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (CHC): Erhöhtes Risiko venöser Thromboembolien unter CHC mit Dienogest/Ethinylestradiol (Valette, Jeanine) im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen CHC - begrenzte Daten zu CHC mit Dienogest/Estradiolvalerat (Qlaira)

Oktober 2019

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor

Bayer (Schweiz) AG und Berlis AG möchten Sie in Abstimmung mit Swissmedic über die aktuelle Datenlage zum Risiko venöser Thromboembolien (VTE) bei Anwenderinnen Dienogest-haltiger kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (CHC) im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen CHC informieren:

Zusammenfassung

- **Dienogest/Ethinylestradiol (DNG/EE) – Valette, Jeanine**

Eine Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien kam zu dem Ergebnis, dass kombinierte hormonale Kontrazeptiva (CHC), die DNG/EE enthalten, mit einem bis zu doppelt so hohen Risiko (adjusted Hazard Ratio (aHR) von 1.57 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1.07-2.30)) für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert sind im Vergleich zu CHC, die Levonorgestrel und Ethinylestradiol (LNG/EE) enthalten.

Basierend auf diesen Ergebnissen wird das jährliche Risiko für eine VTE bei Frauen, die DNG/EE verwenden, auf 8-11 VTE-Fälle pro 10'000 Frauen geschätzt.

Zum Vergleich: Bei Frauen, die ein CHC anwenden, welches LNG, Norethisteron oder Norgestimat enthält, liegt die jährliche Inzidenzrate bei 5-7 VTE-Fällen pro 10'000 Frauen, bei Nichtanwenderinnen von CHC bei 2 VTE-Fällen pro 10'000 Frauen.

- **Dienogest/Estradiolvalerat (DNG/EV) - Qlaira**

Begrenzte Daten einer prospektiven Studie legen nahe, dass unter DNG/EV das VTE-Risiko in der gleichen Grössenordnung sein könnte wie jenes anderer CHC, einschliesslich LNG-haltiger CHC. Es ist jedoch nicht bekannt, ob DNG/EV zu den CHC mit dem geringsten VTE-Risiko gehört.

- Bei den meisten Frauen überwiegt der mit der Anwendung von CHC verbundene Nutzen das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen. Allerdings sollten bei der Verschreibung eines CHC die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Patientin für eine VTE oder für andere Risiken einer Östrogen-Gestagen-Gabe berücksichtigt werden, ebenso wie das VTE-Risiko im Vergleich zu jenem der anderen CHC.
- Verschreibende Ärzte bzw. Ärztinnen sollten über mögliche Anzeichen einer venösen bzw. arteriellen Thromboembolie aufklären. Diese Symptome sollten der Patientin bei der Verschreibung von CHC beschrieben werden. Darüber hinaus sollten verschreibende Ärzte bzw. Ärztinnen die individuelle Risikosituation der Patientin regelmässig überprüfen.
- Bei der Entscheidung für die Anwendung eines CHC sollte der/die verschreibende Arzt/Ärztin die Anwenderin umfassend und transparent über Risiken, Verhaltensregeln bei Auftreten von Problemen und besonderen Vorsichtsmassnahmen informieren. Die entsprechende Aufklärung der Patientin soll bei jeder Untersuchung oder zumindest bei jeder neuen Verschreibung wiederholt werden.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Das Risiko für das Auftreten einer VTE (tiefe Venenthrombose bzw. Lungenembolie) bei Anwenderinnen verschiedener CHC wurde in zahlreichen Studien untersucht. In der Gesamtschau der Daten wird gefolgert, dass sich einzelne CHC hinsichtlich des VTE-Risikos voneinander unterscheiden. Dabei werden CHC, die Levonorgestrel (LNG), Norgestimat oder Norethisteron in Kombination mit Ethinylestradiol (EE) enthalten, mit dem geringsten Risiko assoziiert. Das jährliche Risiko für eine VTE bei gesunden Frauen, die ein CHC anwenden, welches EE in Kombination mit LNG, Norgestimat oder Norethisteron enthält, wird auf 5-7 Fälle pro 10'000 Frauen geschätzt. Das jährliche Risiko für eine VTE bei gesunden Frauen, die kein CHC anwenden, wird auf 2 Fälle pro 10'000 Frauen geschätzt (siehe Tabelle 1 unten).

Bisher war die Datenlage ungenügend, um das VTE-Risiko unter Dienogest-haltigen CHC im Vergleich zu anderen CHC abschliessend beurteilen zu können. Hierzu liegen nun neue Daten vor:

- **Dienogest/Ethinylestradiol (DNG/EE)**

Eine Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien kam zu dem Ergebnis, dass CHC, die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten, mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert sind im Vergleich zu CHC, die LNG und EE enthalten.

Bei allen vier in der Metaanalyse berücksichtigten Studien handelte es sich um grosse, kontrollierte, prospektive Beobachtungsstudien (INAS-OC, INAS-SCORE, LASS und TASC), in denen jeweils mehrere Kohorten beobachtet wurden. Insgesamt umfasste die Analyse Daten von 228'122 Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva. Die europäischen Studienteilnehmerinnen verwendeten DNG/EE bzw. LNG/EE (nur Präparate mit 30 µg EE) über 38'708 Frauenjahre bzw. 45'359 Frauenjahre.

Die Metaanalyse ergab eine adjusted Hazard Ratio (aHR) von 1.57 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1.07-2.30) für das VTE-Risiko unter DNG/EE im Vergleich zu LNG/EE. Basierend auf diesen Daten wird das jährliche VTE-Risiko für Frauen, die DNG/EE einnehmen, auf 8-11 VTE-Fälle pro 10'000 Frauen geschätzt.

- **Dienogest/Estradiolvalerat (DNG/EV)**

Das VTE-Risiko für DNG/EV im Vergleich zu anderen CHC wurde in einer prospektiven, kontrollierten, nicht-interventionellen Langzeitkohortenstudie (INAS-SCORE) untersucht.

Insgesamt wurden 50'203 Neuanwenderinnen von CHC (Erstanwendung, Wechsel, Wiederaufnahme) eingeschlossen. Die europäischen Studienteilnehmerinnen verwendeten DNG/EV, LNG/EE oder andere CHC (einschliesslich LNG/EE) über 15'484 Frauenjahre, 10'275 Frauenjahre bzw. 54'404 Frauenjahre. Innerhalb der Gruppe der CHC wurden LNG/EE-haltige Präparate separat ausgewertet, wobei allerdings die Power der Studie für einen Vergleich der Untergruppen DNG/EV und LNG/EE nicht ausreichend war.

Die aHR für das VTE-Risiko unter DNG/EV verglichen mit der Gesamtheit aller anderen CHC (einschliesslich LNG/EE) bzw. DNG/EV verglichen mit LNG/EE betragen 0.4 (95%-KI 0.2 bis 0.9) und 0.4 (95%-KI 0.2 bis 1.1). In dieser Studie wurde das absolute VTE-Risiko für LNG/EE-haltige CHC jedoch auf 8-9 Fälle pro 10'000 Frauenjahre geschätzt, d. h. höher als jenes Risiko, welches in den Arzneimittelinformationen für solche CHC angegeben wird (5-7 Fälle pro 10'000 Frauenjahre).

Die Schätzungen zum VTE-Risiko unter den verschiedenen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten im Vergleich zum Risiko unter LNG/EE-haltigen CHC sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Verglichen mit einer Schwangerschaft und der Postpartalphase ist das VTE-Risiko bei Anwendung von CHC bei allen Östrogen-Gestagen-Kombinationen niedriger.

Tabelle 1: Geschätztes VTE-Risiko aus mehreren Studien bei CHC (neue Information in Kursivdruck):

Gestagen im CHC / Östrogenkomponente	Geschätztes relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel (Spannweite der Punktschätzer oder Einzelwert)	Geschätzte Inzidenzrate pro 10'000 Frauen und Anwendungsjahr
Kein CHC	-	2 (bei nichtschwangeren Nichtanwenderinnen)
Levonorgestrel / EE	Referenz	5-7
Norgestimat / EE Norethisteron / EE	1.0	5-7
<i>Dienogest / EE</i>	<i>1.6¹</i>	<i>8-11</i>
Gestoden / EE Desogestrel / EE Drospirenon/ EE	1.5-2.0	9-12
Etonogestrel / EE Norelgestromin / EE	1.0-2.0	6-12
<i>Dienogest / EV</i>	<i>Begrenzte Daten²</i>	<i>Begrenzte Daten²</i>
Chlormadinon / EE	Noch zu bestätigen ³	Noch zu bestätigen ³
Nomegestrolacetat / E2	Noch zu bestätigen ³	Noch zu bestätigen ³

EE: Ethinylestradiol; EV: Estradiolvalerat; E2: Estradiol

1 Daten aus einer Metaanalyse; 95%-Konfidenzintervall 1.0-2.3.

2 Begrenzte Daten einer prospektiven Studie legen nahe, dass unter Dienogest/EV das VTE-Risiko in der gleichen Grössenordnung liegen könnte wie unter anderen CHC, einschliesslich LNG-haltigen CHC. Es ist jedoch nicht bekannt, ob Dienogest/EV zu den CHC mit dem geringsten VTE-Risiko gehört.

3 Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser CHC erheben zu können, müssten weitere Studien durchgeführt werden.

Massnahmen und Anweisungen/Empfehlungen für Fachpersonen

Die Anwendung jedes CHC erhöht das Risiko für eine VTE im Vergleich zur Nichtanwendung. Das VTE-Risiko ist im ersten Jahr der Anwendung eines CHC bzw. nach einem erneuten Beginn der Anwendung (nach einer Anwendungspause von mindestens 4 Wochen) am höchsten. Ebenfalls erhöht ist das VTE-Risiko bei Vorliegen intrinsischer Risikofaktoren. VTE-Risikofaktoren ändern sich im Laufe der Zeit, weshalb das individuelle Risiko einer Patientin in regelmässigen Abständen erneut beurteilt werden sollte. Um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen, sollten alle Frauen, die mit entsprechenden Symptomen vorstellig werden, gefragt werden, ob sie ein CHC anwenden. Es ist zu beachten, dass ein beträchtlicher Anteil aller tiefen Venenthrombosen asymptomatisch verläuft und sich unter Umständen erst durch schwerwiegende Komplikationen (wie eine Lungenembolie) manifestiert.

CHC, die LNG, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE assoziiert. CHC, die DNG/EE enthalten, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Für DNG/EV legen begrenzte epidemiologische Daten nahe, dass das VTE-Risiko in der gleichen Grössenordnung liegen könnte wie jenes anderer CHC einschliesslich LNG-haltiger CHC. Es ist jedoch nicht bekannt, ob DNG/EV zu den CHC mit dem geringsten VTE-Risiko gehört.

Verschreibende Ärzte bzw. Ärztinnen sollten die aktuelle Arzneimittelinformation und die aktuellen Behandlungsleitlinien kennen, wenn mit einer Patientin erörtert wird, welche Kontrazeptionsmethode für sie am besten geeignet ist.

Die Entscheidung, ein CHC anzuwenden, das nicht zu jenen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie sich des Risikos für eine VTE bewusst ist und versteht, wie ggf. ihre individuellen Risikofaktoren dieses

Risiko beeinflussen und dass ihr VTE-Risiko im ersten Anwendungsjahr am höchsten ist.

Die Arzneimittelinformationen von CHC mit DNG/EE (Valette, Jeanine) und DNG/EV (Qlaira) wurden basierend auf diesen neuen Erkenntnissen entsprechend angepasst. Die aktualisierten Arzneimittelinformationen wurden unter www.swissmedicinfo.ch publiziert.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EIViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an:

Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich, 044 465 81 11, endocrin.medinfo@bayer.ch.

Berlis AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich, 044 465 84 44, info@berlis.ch.

Freundliche Grüsse

Bayer (Schweiz) AG und Berlis AG