

Bonn, 28. September 2001

Informationsbrief an die Fachkreise zu den kombinierten oralen Kontrazeptiva der 3. Generation

Betreff: Kombinierte orale Kontrazeptiva, die Desogestrel bzw. Gestoden enthalten

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Ausschuss für Arzneispezialitäten (CPMP), das wissenschaftliche Gremium der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA), hat heute am 01.10.2001 das Ergebnis der Risikobewertung der venösen Thromboembolie (VTE) im Zusammenhang mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva der so genannten "dritten Generation" (KOK), die die Gestagene Desogestrel oder Gestoden enthalten (mono-, bi- oder triphasische Zubereitungen), bekannt gegeben.

Die Bewertung durch den CPMP ist das Ergebnis einer seit 1995 laufenden Untersuchung, die auf der Grundlage dreier von einander unabhängig durchgeführter epidemiologischer Studien begann, welche auf ein erhöhtes VTE-Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung desogestrel- bzw. gestodenhaltiger KOK im Vergleich zu den levonorgestrelhaltigen KOK hingewiesen hatten.

Die EMA hatte dazu bereits 1995 und anschließend, unter Berücksichtigung neuer bekannt gewordener Daten, 1996 und 1997 öffentlich Stellung genommen. Dabei wertete der CPMP jetzt weitere epidemiologische Studien sowie Studien zur hämostatischen Wirkungsweise aus. Für die jetzt vorgelegte Bewertung hat der CPMP alle bis einschließlich Mitte September 2001 vorliegenden neuen Informationen berücksichtigt.

Auf der Grundlage aller Informationen kommt der CPMP in seinem öffentlichen Bewertungsbericht zu folgendem Schluss:

- ⇒ Venöse Thromboembolien sind eine seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung aller KOK-Arten.
- ⇒ Das VTE-Risiko ist niedrig, und insgesamt weisen die verfügbaren KOK ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis auf.
- ⇒ Dieses Risiko ist im ersten Jahr einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten.
- ⇒ Daten weisen darauf hin, dass bei der Anwendung von KOK, die mindestens 30 µg Ethinylestradiol in Kombination mit Desogestrel oder Gestoden enthalten, gegenüber den levonorgestrelhaltigen KOK mit der gleichen Menge an Ethinylestradiol ein etwas erhöhtes VTE-Risiko besteht. Die Abschätzungen des relativen VTE-Risikos dieser KOK im Vergleich zu dem der levonorgestrelhaltigen KOK wiesen in den einzelnen epidemiologischen Studien erhebliche Unterschiede auf. Nach gründlicher Auswertung aller verfügbaren Daten liegt die beste Schätzung des relativen

Risikos zwischen 1,5 und 2.

- ⇒ Für desogestrelhaltige KOK mit 20 µg Ethinylestradiol weisen die verfügbaren epidemiologischen Daten nicht auf ein niedrigeres VTE-Risiko an als für KOK mit 30 µg Ethinylestradiol hin.
- ⇒ Es liegen zur Zeit keine epidemiologischen Studien vor, in denen gestodenhaltige KOK mit 20 µg Ethinylestradiol mit levonorgestrelhaltigen KOK verglichen werden. Da jedoch in den Studien mit Zubereitungen mit 30 µg Ethinylestradiol kein Unterschied im VTE-Risiko zwischen Desogestrel und Gestoden festgestellt wurde, kann in Analogie angenommen werden, daß kein Unterschied im VTE-Risiko zwischen gestodenhaltigen KOK mit 20 µg Ethinylestradiol gegenüber denen mit 30 µg Ethinylestradiol besteht.
- ⇒ Zur Zeit liegen keine Daten zum VTE-Risiko von KOK mit weniger als 20 µg Ethinylestradiol vor.
- ⇒ Es liegen nur unzureichende Daten zum VTE-Risiko bei KOK mit anderen Gestagenen als Levonorgestrel, Desogestrel oder Gestoden vor.

Das VTE-Risiko kann sinnvoll folgendermaßen beschrieben werden:

- Bei gesunden Frauen zwischen 15 und 44 Jahren, die keine KOK nehmen:
5 bis 10 Fälle pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre
 - Bei Frauen, die levonorgestrelhaltige KOK mit weniger als 50 µg Ethinylestradiol nehmen:
20 Fälle pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre
 - Bei Frauen, die KOK nehmen, die mindestens 20 µg Ethinylestradiol in Kombination mit Desogestrel oder Gestoden enthalten (in mono-, bi- oder triphasischen Zubereitungen):
30 bis 40 Fälle pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre
 - Es sollte jedoch festgehalten werden, dass das mit allen KOK im Zusammenhang stehende VTE-Risiko niedriger ist als das Risiko während einer Schwangerschaft, das sich auf etwa 60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften beläuft.
- ⇒ Es liegt kein schlüssiger Nachweis für einen Unterschieds zwischen den verschiedenen KOK-Arten hinsichtlich der sonstigen Verträglichkeit vor.
 - ⇒ Es gibt keinen Nachweis für ein unterschiedliches Risiko hinsichtlich eines Myokardinfarktes (bei Frauen, die jünger als 35 Jahre sind) oder eines Schlaganfalles zwischen KOK mit Desogestrel oder Gestoden einerseits und levonorgestrelhaltigen KOK mit weniger als 50 µg Ethinylestradiol andererseits.

Daher gibt der CPMP die folgende Empfehlungen:

- ⇒ Es besteht kein Grund, die Anwendung eines KOK auf Grund dieser Befunde abubrechen.
- ⇒ Bei erstmaliger Verschreibung eines KOK sollte Folgendes berücksichtigt werden:
die Auswirkung des relativ erhöhten VTE-Risikos bei KOK mit mindestens 20 µg Ethinylestradiol in Kombination mit Desogestrel oder Gestoden (in mono-, bi- oder triphasischen Zubereitungen) im Vergleich zu den levonorgestrelhaltigen KOK mit weniger als 50 µg Ethinylestradiol auf die Anzahl zusätzlicher Fälle ist dementsprechend im ersten Jahr einer erstmaligen KOK Anwendung am stärksten.

An die folgenden Sachverhalte sei hier noch erinnert:

- ⇒ Im Hinblick auf das VTE-Risiko stellen frühere oder gegenwärtige venöse thromboembolische Ereignisse Kontraindikationen für eine KOK-Anwendung dar. Auch im Falle eines früheren oder kürzlichen Myokardinfarkts oder Schlaganfalls sind KOK kontraindiziert.
- ⇒ Bei der Verschreibung von KOK sollten die bekannten Risikofaktoren wie Übergewicht, die Phase nach einer Geburt, kürzliche chirurgische Eingriffe und das Auftreten venöser Thrombosen in der Familie berücksichtigt werden. Außerdem sollte vor einer Operation oder im Falle einer Immobilisierung aus irgendeinem Grund das Absetzen eines KOK in Betracht gezogen werden.

Nach Berücksichtigung aller in Frage kommenden Sicherheitsmaßnahmen empfiehlt der CPMP, Änderungen der entsprechenden Abschnitte in der Zusammenfassung der Produktmerkmale (Produktinformation) in den nationalen Zulassungen für KOK vorzunehmen.

Weitere Einzelheiten sind auf der Website des BfArM (www.bfarm.de) oder der EMEA (www.emea.eu.int) zu finden.

Mit freundlichen Grüßen

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte