



Arbeitskreis Frauengesundheit

in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V.

unabhängig - überparteilich

21. April 2021

Stellungnahme des Arbeitskreises Frauengesundheit e.V.:

Ärztliche Verordnungen von Pillen der 3. und 4. Generation müssen sinken

Frauen, die sich zur Schwangerschaftsverhütung für die „Pille“ entscheiden, erhalten immer noch häufig Pillen der sogenannten 3. und 4. Generation verschrieben. Diese sind mit einem höheren Risiko für Thrombosen (Blutgerinnsel) verbunden als Präparate mit den Wirkstoffen Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron, die schon länger auf dem Markt sind. Sie weisen allerdings keine bessere Wirksamkeit auf.

Frauen haben ein Recht auf möglichst sichere und dabei verlässliche Verhütungsmittel. Sie müssen bestmöglich vor einer Thrombose geschützt werden, die gravierende gesundheitliche Folgen haben kann. Außerdem haben Frauen einen Anspruch auf verständliche Informationen zu Nutzen und Risiken der verschiedenen Präparate.

Der Arbeitskreis Frauengesundheit e.V. (AKF) fordert, dass endlich wirksame Maßnahmen ergriffen werden, um die Verordnungszahlen von Pillen der 3. und 4. Generation zu senken. Falls diese Maßnahmen nicht greifen, sollte die Zulassung dieser Präparate eingeschränkt werden.

Worum geht es?

Die meisten Pillen zur Schwangerschaftsverhütung enthalten eine Kombination der Hormone Östrogen und Gestagen. Je nach dem verwendeten Gestagen unterscheidet sich das mit der Einnahme der Pille verbundene Thromboserisiko:

Thromboserisiko verschiedener Pillen¹ im Vergleich zur Nichtanwendung

Pillen-Generation	In der Pille enthaltenes Gestagen	Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Geschätztes Vorkommen (Inzidenz) (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)
	Nicht schwangere Nichtanwenderinnen		2
1./2. Generation	Levonorgestrel	Referenz	5–7
	Norgestimat / Norethisteron	1,0	5–7
3./4. Generation	Dienogest	1,6	8-11
	Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
	Etonogestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12

Auch wenn das Risiko, durch die Einnahme der Pille eine Thrombose zu bekommen, für eine einzelne Frau gering ist, sind die gesundheitlichen Folgen oft schwerwiegend. Frauen müssen vor diesen ernsthaften Schäden bestmöglich geschützt werden. Gleichzeitig müssen Frauen einen leichten Zugang zu wirksamen und verträglichen Verhütungsmitteln haben.

Risiko ist lange bekannt und gut belegt

Das höhere Thromboserisiko der Pillen der 3. und 4. Generation, die die Gestagene Desogestrel, Gestoden, Drospirenon oder Cyproteronacetat enthalten, ist gut belegt.^{ii,iii} Erste Berichte zum erhöhten Thromboserisiko der Inhaltsstoffe Desogestrel und Gestoden im Vergleich zu Levonorgestrel brachte das British Medical Journal schon 2001.^{iv} Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) wies im selben Jahr auf das erhöhte Thromboserisiko mit Pillen der 3. Generation hin.^v

In den Jahren 2013 und 2014 bewertete die EMA das Thromboserisiko der kombinierten hormonalen Kontrazeptiva neu. Die französische Arzneimittelbehörde hatte beantragt, das Verhältnis von Nutzen und Risiko von Präparaten der 3. und 4. Generation zu überprüfen. Es stand die Entscheidung an, ob diese Pillen die Zulassung verlieren sollten.^{vi,vii} Letztlich blieben die Präparate auf dem Markt. Jedoch schrieb die EMA umfangreiche Warnhinweise und Regelungen vor, um Frauen, die ein erhöhtes Risiko für eine Thrombose haben, zu erkennen und alle Frauen über das unterschiedliche Risiko der einzelnen Pillen zu informieren.^{viii}

Für den Wirkstoff Dienogest gab es zu diesem Zeitpunkt noch keine aussagekräftigen Daten zum Thromboserisiko. Pharmafirmen bewarben Dienogest-haltige Pillen erfolgreich als „Hautpillen“ für Frauen mit Hautproblemen. Präparate mit diesem Inhaltsstoff hatten die Zulassung als hormonelle Verhütungsmittel und zugleich zur Behandlung von mittelschwerer Akne erlangt, unter der Voraussetzung, dass die Behandlung der Akne mit Cremes und Antibiotika nicht angeschlagen hatte. Doch: Ob Dienogest tatsächlich bei Hautproblemen besser wirkt als Levonorgestrel, ist bisher nicht belegt - dazu gibt es bisher keine aussagekräftige Studie. Mittlerweile sprechen die Daten allerdings für ein höheres Thromboserisiko bei Dienogest als bei Levonorgestrel.^{ix}

Empfehlungen werden nicht ausreichend umgesetzt

In Frankreich übernehmen die Krankenkassen seit 2013 die Kosten für die Pillen der 3. und 4. Generation nicht mehr. Entsprechend verschreiben Ärzt*innen diese Präparate seitdem deutlich seltener. In der Folge ist die Zahl der Frauen gesunken, die eine Thrombose entwickelten.^x

Und in Deutschland? Im Jahr 2014 veröffentlichte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einen „Rote-Hand-Brief“, in dem es vor vermehrt auftretenden Thrombosen bei Pillen mit Gestoden, Desogestrel und Drospirenon warnte.^{xi} Dieser wurde im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht und allen Ärzt*innen zugeschickt. Beigelegt waren eine Verordnungs-Checkliste^{xii} und eine Anwenderinnenkarte zur Information für die Frauen^{xiii} (beides 8/2017 aktualisiert). Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft informierte entsprechend.^{xiv} 2018 warnte das BfArM in einem „Rote-Hand-Brief“ auch vor einer erhöhten Thrombosegefahr bei Dienogest.^{xv}

Bei der Erstverordnung einer Pille sollen Frauen also bevorzugt eine Pille der 1. oder 2. Generation erhalten. Diese Empfehlung des BfArM^{xvi} stützt auch die aktuelle S3-Leitlinie „Hormonelle

Kontrazeption“.^{xvii} Pillen der 3. und 4. Generation haben daher nur in Ausnahmefällen eine Berechtigung. Frauen müssen über das mit ihnen verbundene Risiko gründlich aufgeklärt werden.

Dennoch zeigen Zahlen des AOK-Bundesverbandes zur Verordnung von hormonalen Kontrazeptiva für 2019, dass Präparate mit den risikoreicheren Gestagenen immer noch häufig verschrieben werden:^{xviii} Zwar ist der Anteil der Pillen, für die Warnungen zum Thromboserisiko schon länger vorliegen, in den letzten Jahren gesunken. Aber nach wie vor erhalten mehr als die Hälfte der Frauen, die die Pille auf Kosten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet bekommen, die Präparate der 3. und 4. Generation.

Besonders problematisch ist das Ordnungsverhalten von Präparaten mit Dienogest: Während bei den übrigen Pillen der 3. und 4. Generation ein deutlicher Rückgang von 53% auf 17% beobachtet wurde, nahm die Verordnung von Präparaten mit Dienogest von 19% auf 37% zu. Der AOK-Report erfasst Präparate, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet wurden, d. h. bei Frauen bis zum 20. Lebensjahr, seit Juli 2019 bis zum 22. Lebensjahr.

Die Verordnungszahlen der Pillen der 3. und 4. Generation müssen weiter sinken, um Frauen bestmöglich vor dem Risiko einer Thrombose mit möglicherweise gravierenden gesundheitlichen Folgen zu schützen.

Deshalb fordert der AKF e.V.:

- Ärzt*innen müssen laufend über die aktuelle Studienlage zu Pillen der 3. und 4. Generation informiert werden. Dazu gehört auch die Information darüber, dass Vergleichsstudien zur Wirkung der verschiedenen Gestagene auf die Haut fehlen. Hier ist die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gefragt.
- Die Checkliste und die Anwenderinnenkarte auf der BfArM-Website reichen nicht aus. Es braucht eine bessere Kommunikation zwischen Behörden und Ärzt*innen – hier müssen das BfArM und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aktiver werden.
- Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen für Frauen müssen auch in Leichter Sprache, in verschiedenen Sprachen und für verschiedene Altersgruppen angeboten werden. Auch Entscheidungshilfen zur S3-Leitlinie fehlen. Hier weitere Materialien zu entwickeln und zu evaluieren, ist eine Aufgabe der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.
- Eine Evaluation ist nötig, wie die BfArM-Empfehlungen und die S3-Leitlinie in der Praxis umgesetzt werden. Hier ist Versorgungsforschung notwendig. Dazu gehört auch eine Erhebung, wie die Checkliste und die Anwenderinnenkarte des BfArM im Gespräch mit den Frauen eingesetzt werden. Falls sie sich als nicht geeignet erweisen, müssen zielgruppenspezifische Materialien entwickelt und zugänglich gemacht werden. In Modellprojekten sollte die Umsetzung einer informierten Entscheidung in den frauenärztlichen Praxen untersucht werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss, die Kassenärztlichen Vereinigungen, das Bundesministerium für Gesundheit sowie die Forschungseinrichtungen sind gefordert.
- Viele Gynäkolog*innen beobachten nie eine Frau mit einer schwerwiegenden Nebenwirkung der Pille in ihrer Praxis, da diese absolut betrachtet selten sind. Sie müssen sich dennoch des erhöhten Thromboserisikos der Pillen der 3. und 4. Generation bewusst sein, ebenso wie der zwar behaupteten, aber bisher nicht belegten positiven Wirkung von Dienogest auf die Haut.

- Es braucht Fortbildungen für Gynäkolog*innen über den aktuellen Wissensstand zu den verfügbaren Präparaten, die nicht von der Pharmaindustrie finanziert sind. Hier sind u. a. die Fachgesellschaften und Kassenärztlichen Vereinigungen gefragt.
- Alle Verordnungszahlen hormoneller Verhütungsmittel müssen zentral erfasst und öffentlich gemacht werden – nicht nur die der Pillenpräparate, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet werden. Das Bundesministerium für Gesundheit muss dafür die gesetzlichen Rahmenbedingungen schaffen.
- Wir fordern mehr Forschung an sicheren und nebenwirkungsarmen Verhütungsmitteln durch umfangreiche, unabhängige, randomisierte Studien. Der Zusatznutzen neu auf den Markt kommender hormoneller Mittel muss belegt sein.
- Es muss sichergestellt werden, dass das im Heilmittelwerbegesetz geregelte Verbot der direkt an Nutzerinnen gerichteten Werbung für Pillen eingehalten wird. Das betrifft sowohl Internetportale der Pharmaindustrie, die vermeintlich objektiv über hormonelle Verhütungsmittel informieren, als auch entsprechende Flyer etc., die Ärzt*innen zum Auslegen in der Praxis erhalten.
- **Falls es innerhalb des kommenden Jahres zu keinem signifikanten Rückgang der Verordnungen der Pillen der 3. und 4. Generation kommt und weiterhin kein Zusatznutzen dieser Präparate belegt ist, fordert der Arbeitskreis Frauengesundheit e.V.:**
 - dass die Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen bei Frauen unter 22 Jahren ausgesetzt wird,
 - dass die Zulassung eingeschränkt wird, sodass keine Erstverordnung dieser Präparate mehr möglich ist.

-
- i BfArM. Rote-Hand-Brief zu dienogest- und ethinylestradiolhaltigen Kontrazeptiva: Risiko venöser Thromboembolien. 11.12.2018.
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-dienogest-ethinylestradiol.pdf>
- ii Stegeman BH et al. Different Combined Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. BMJ 2013 Sep 12;347:f5298. doi: 10.1136/bmj.f5298; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030561/>
- iii de Bastos M et al. Combined Oral Contraceptives: Venous Thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3;(3):CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590565/>
- iv Kemmeren JM, Algra A, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis: BMJ 2001; 323: 131.
- v The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 28.09.2001. Position Statement: CPMP concludes its assessment of 'third generation' combined oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. https://www.ema.europa.eu/en/documents/position/cpmp-concludes-its-assessment-third-generation-combined-oral-contraceptives-risk-venous_en.pdf
- vi European Medicines Agency (EMA). Cyproterone- and ethinylestradiol-containing medicines. 05.08.2013. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/cyproterone-ethinylestradiol-containing-medicines>
- vii European Medicines Agency (EMA). Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. Januar 2014. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/combined-hormonal-contraceptives#all-documents-section>
- viii arznei-telegramm. EMA: Thromboembolie-Häufigkeit unter Kontrazeptiva neu bewertet. a-t 2013; 44: 103-4; https://www.arznei-telegramm.de/html/2013_11/1311103_03.pdf
- ix Dinger J. COCs containing dienogest and 30 µg ethinylestradiol may carry a higher VTE risk compared to corresponding preparations with levonorgestrel: A meta-analysis of four large cohort studies. Frontiers in Women's Health 2020; 5: 1-6.
- x arznei-telegramm. Thromboembolie: Kontrazeptiva der 3. Und 4. Generation seltener verordnet ... in Frankreich, leider nicht in Deutschland. a-t 2015; 46: 41-42; https://www.arznei-telegramm.de/html/2015_05/1505041_02.html
- xi BfArM. Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, einschließlich Informationsmaterialien: Risiko von venösen Thromboembolien. 03.02.2014. Wirkstoff Gestagen-Komponente: Chlormadinon, Desogestrel, Dienogest, Drospirenon, Etonogestrel, Gestoden, Nomegestrol, Norelgestromin oder Norgestimat; <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.html>
- xii BfArM. Checkliste Arzt. Checkliste für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/kombinierte-hormonelle-kontrazeptiva-aerzte.pdf;jsessionid=F5598BB6101CA7EE9C2A00A7369C737B.1_cid344?_blob=publicationFile&v=8
- xiii BfArM. Patientenkarte. Wichtige Informationen über kombinierte hormonale Kontrazeptiva („Pillen" und andere Verhütungsmittel mit Östrogenen und Gestagenen) und das Risiko für Blutgerinnsel. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/kombinierte-hormonelle-kontrazeptiva>

[patienten.pdf;jsessionid=F5598BB6101CA7EE9C2A00A7369C737B.1_cid344?_blob=publicationFile&v=7](https://www.aerzteblatt.de/patienten.pdf;jsessionid=F5598BB6101CA7EE9C2A00A7369C737B.1_cid344?_blob=publicationFile&v=7)

xiv Bundesärztekammer. Mitteilungen. Bei der Verschreibung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva sollte das Risiko für thromboembolische Ereignisse berücksichtigt werden, Deutsches Ärzteblatt | Jg. 111 | Heft 37 | 12. September 2014. A1533-A1534; <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=161547>

xv BfArM. Rote-Hand-Brief zu dienogest- und ethinylestradiolhaltigen Kontrazeptiva: Risiko venöser Thromboembolien. 11.12.2018. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-dienogest-ethinylestradiol.html>

xvi Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva. 19.12.2018. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/KOK/_node.html

xvii S3-Leitlinie Hormonelle Kontrazeption. Leitlinie der DGGG, SEGGG und OEGGG. AWMF-Registry Nr. 015/15, November 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-015.html>

xviii AOK-Bundesverband: Verordnungsanteil risikoreicher Präparate nach wie vor hoch. Pressemitteilung vom 28.07.2020. https://www.aok-bv.de/presse/pressemitteilungen/2020/index_23804.html