

# Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen

Vitali Gorennoi, Matthias-P. Schönermark, Anja Hagen





**Schriftenreihe**  
**Health Technology Assessment (HTA)**  
**in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen**

---

**Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen**

**Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* ([www.egms.de](http://www.egms.de)). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

**Herausgeber:**

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information  
(DIMDI)**

**Dr. Alric Rüter**

**Dr. Britta Göhlen**

DAHTA@DIMDI

Waisenhausgasse 36 - 38a

50676 Köln

Telefon: 0221 / 4724 - 525

Telefax: 0221 / 4724 - 340

E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

Internet: [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe *Health Technology Assessment*, Bd. 56

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2007

© DIMDI. Köln, 2007. Alle Rechte vorbehalten.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Verzeichnisse</b>	<b>VI</b>
1.1 Tabellenverzeichnis	VI
1.2 Abbildungsverzeichnis	VI
1.3 Abkürzungsverzeichnis	VI
1.4 Glossar	VIII
<b>2 Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>3 Abstract</b>	<b>2</b>
<b>4 Kurzfassung</b>	<b>3</b>
4.1 Einleitung / wissenschaftlicher Hintergrund	3
4.2 Fragestellungen	3
4.3 Medizinische Bewertung	4
4.3.1 Methodik	4
4.3.2 Ergebnisse	4
4.3.3 Diskussion	5
4.4 Ökonomische Bewertung	5
4.4.1 Methodik	5
4.4.2 Ergebnisse	5
4.4.3 Diskussion	5
4.5 Ethisch-soziale und juristische Bewertung	6
4.5.1 Methodik	6
4.5.2 Ergebnisse	6
4.5.3 Diskussion	6
4.6 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse	6
4.7 Schlussfolgerungen	6
<b>5 Summary</b>	<b>8</b>
5.1 Scientific background	8
5.2 Research questions	8
5.3 Medical evaluation	8
5.3.1 Methods	8
5.3.2 Results	9
5.3.3 Discussion	10
5.4 Economic evaluation	10
5.4.1 Methods	10
5.4.2 Results	10
5.4.3 Discussion	10
5.5 Ethical / social and legal aspects	10
5.5.1 Methods	10
5.5.2 Results	10
5.5.3 Discussion	11
5.6 Summary discussion of all results	11
5.7 Conclusions	11
<b>6 Hauptdokument</b>	<b>12</b>
6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	12
6.2 Einleitung / wissenschaftlicher Hintergrund	12
6.2.1 Grundlagen der Schwangerschaftsverhütung	12
6.2.1.1 Physiologie der Eizellenentwicklung und des Ovarialzykluses	12
6.2.1.2 Konzeption und Schwangerschaftsverhütung	13
6.2.1.3 Methoden der Schwangerschaftsverhütung	14
6.2.1.4 Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Schwangerschaftsverhütungsmethoden	15
6.2.2 Schwangerschaftsverhütung ohne Einsatz von Hormonen	16
6.2.2.1 Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen ohne Hilfsmittel	16
6.2.2.2 Chemische Kontrazeptiva	17

6.2.2.3	Mechanische Kontrazeptiva (Barrieremethoden)	18
6.2.2.4	Chirurgische Kontrazeption bzw. Sterilisation	20
6.2.3	Schwangerschaftsverhütung mit Einsatz von Hormonen	20
6.2.3.1	Hormonale Kontrazeption mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten	21
6.2.3.2	Hormonale Kontrazeption mit Gestagen-Monopräparaten	22
6.2.3.3	Notfallkontrazeption (Postkoitale Pille bzw. Pille danach)	23
6.2.4	Kosten der hormonalen Kontrazeptiva	24
6.3	Fragestellungen	26
6.3.1	Medizinische Bewertung	26
6.3.2	Ökonomische Bewertung	26
6.3.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung	26
6.4	Medizinische Bewertung	26
6.4.1	Methodik	26
6.4.1.1	Informationsquellen und Recherchen	26
6.4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	27
6.4.1.3	Identifikation und Bewertung der relevanten Übersichtspublikationen	28
6.4.1.4	Informationssynthese	28
6.4.1.5	Prozess der Berichterstellung	29
6.4.2	Ergebnisse	29
6.4.2.1	Identifikation der relevanten Informationsquellen	29
6.4.2.1.1	Analyse der quantitativen Literaturrecherche	29
6.4.2.1.2	Identifikation der relevanten Übersichtspublikationen	30
6.4.2.2	Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva	31
6.4.2.2.1	Bewertung Übersichtspublikationen	31
6.4.2.2.2	Informationssynthese	32
6.4.2.3	Thrombotische Effekte hormonaler Kontrazeptiva	33
6.4.2.3.1	Bewertung der Übersichtspublikationen	33
6.4.2.3.2	Informationssynthese	39
6.4.2.4	Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien	42
6.4.2.4.1	Bewertung Übersichtspublikationen	42
6.4.2.4.2	Informationssynthese	47
6.4.2.5	Andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva	51
6.4.2.5.1	Bewertung Übersichtspublikationen	51
6.4.2.5.2	Informationssynthese	55
6.4.2.6	Vergleich verschiedener hormonaler mit nicht-hormonalen Kontrazeptiva und untereinander	59
6.4.2.6.1	Bewertung Übersichtspublikationen	59
6.4.2.6.2	Informationssynthese	65
6.4.3	Diskussion	68
6.4.3.1	Methodische Aspekte	68
6.4.3.1.1	Literaturrecherche	68
6.4.3.1.2	Übersichtsarbeiten	69
6.4.3.1.3	Primärstudien	70
6.4.3.1.4	Informationssynthese	71
6.4.3.2	Interpretation der Ergebnisse	72
6.4.3.2.1	Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva	72
6.4.3.2.2	Thrombotische Effekte hormonaler Kontrazeptiva	72
6.4.3.2.3	Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien	73
6.4.3.2.4	Andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva	74
6.4.3.2.5	Vergleich hormonaler mit nicht-hormonalen Kontrazeptiva	76
6.4.3.2.6	Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander	76
6.5	Ökonomische Bewertung	78
6.5.1	Methodik	78

6.5.1.1	Informationsquellen und Recherche.....	78
6.5.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	78
6.5.1.3	Bewertung der relevanten Publikationen.....	78
6.5.1.4	Informationssynthese .....	78
6.5.2	Ergebnisse.....	78
6.5.2.1	Identifikation der relevanten Studien .....	78
6.5.2.2	Beschreibung der relevanten Studien .....	79
6.5.3	Diskussion .....	87
6.6	Ethisch-soziale und juristische Bewertung.....	88
6.6.1	Methodik.....	88
6.6.1.1	Informationsquellen und Recherchen.....	88
6.6.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	88
6.6.2	Ergebnisse.....	88
6.6.3	Diskussion .....	89
6.7	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse.....	89
6.8	Schlussfolgerungen .....	90
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>95</b>
8.1	Schlagworte .....	95
8.2	Datenbanken.....	95
8.3	Suchstrategie.....	95

# 1 Verzeichnisse

## 1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anwendung aktueller Methoden zur Kontrazeption in Deutschland.....	15
Tabelle 2:	Kosten der in der Roten Liste® 2006 aufgeführten hormonalen Kontrazeptiva (Euro) .....	24
Tabelle 3:	Analyse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung .....	29
Tabelle 4:	Ausgewählte Übersichtspublikationen.....	30
Tabelle 5:	Ausgeschlossene systematische Übersichtspublikationen .....	31
Tabelle 6:	Informationsquellen für Wirksamkeit hormonaler (und anderer) Kontrazeptiva .....	32
Tabelle 7:	Informationssynthese zur Wirksamkeit hormonaler (und anderer) Kontrazeptiva .....	33
Tabelle 8:	Informationsquellen für thrombotische Effekte hormonaler Kontrazeptiva.....	40
Tabelle 9:	Informationssynthese für thrombotische Effekte hormonaler Kontrazeptiva.....	41
Tabelle 10:	Informationsquellen für Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien .....	49
Tabelle 11:	Informationssynthese für Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien .....	49
Tabelle 12:	Informationsquellen für andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva .....	57
Tabelle 13:	Informationssynthese für andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva .....	58
Tabelle 14:	Informationsquellen zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander .....	67
Tabelle 15:	Informationssynthese zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander .....	67
Tabelle 16:	Analyse der Literaturrecherche zur ökonomischen Bewertung.....	79
Tabelle 17:	Medizinische Wahrscheinlichkeitsannahmen in Chiou et al. 2003.....	80
Tabelle 18:	Ökonomische Kostenannahmen in Chiou et al. 2003 .....	80
Tabelle 19:	Kosten und Wirksamkeit der Kontrazeptiva bei Frauen in Chiou et al. 2003.....	81
Tabelle 20:	Medizinische präparatbezogene Annahmen in Sonnenberg et al. 2004 .....	83
Tabelle 21:	Ökonomische Kostenannahmen in Sonnenberg et al. 2004.....	84
Tabelle 22:	Kosten und Wirksamkeit der Kontrazeptiva bei Frauen in Sonnenberg et al. 2004.....	85
Tabelle 23:	Analyse der Literaturrecherche zur ethischen Bewertung .....	88

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kosten und Wirksamkeit der Kontrazeptiva bei Frauen in Chiou et al. 2003.....	82
Abbildung 2:	Kosten und Wirksamkeit der Kontrazeptiva vs. keine Methode in Sonnenberg et al. 2004.....	86
Abbildung 3:	Kosten und QALY bei der Anwendung von Kontrazeptiva in Sonnenberg et al. 2004 .....	86

## 1.3 Abkürzungsverzeichnis

AIM	Datenbank
AKDAE	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Nebenwirkungen
AR96	Deutsches Ärzteblatt (Datenbank)
AZ72	GLOBAL Health (Datenbank)
BA90	BIOSIS Previews (Datenbank)
BD82	Derwent Biotechnology Resource (Datenbank)
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CB85	AMED (Datenbank)
CC00	CCMed (Datenbank)
CCT	Kontrollierte klinische Studie (engl. Controlled Clinical Trial)
CCTR93	Cochrane Library – CENTRAL (Datenbank)

**Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis**

CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Library – CDSR (Datenbank)
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine
CENTRAL	Datenbank
CGHFBC	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (Studienname).
CI	Konfidenzintervall (engl. Confidence interval)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health (Datenbank)
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Datenbank)
DDBF	Datenbank
DGGEF	Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMPA	Depotmedroxyprogesteronacetat
DRG	Diagnosis related groups
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
EB94	ELSEVIER Biobase (Datenbank)
ED93	ETHMED (Datenbank)
EM90	EMBASE (Datenbank)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FPA	Family Planning Association (Teil des Studiennamens, „Oxford / FPA“)
GA03	gms (Datenbank)
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HPV	Humanes Papillomavirus
HT83	IHTA (Datenbank)
HTA	Gesundheitstechnologiebewertung (Health Technology Assessment)
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
I178	ISTPB + ISTP / ISSHP (Datenbank)
IMEMR	Datenbank
IMSEAR	Datenbank
IN73	Social SciSearch (Datenbank)
IS90	SciSearch (Datenbank)
ITT	Intention-to-treat (nach zugewiesener Therapie)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IUP	Intrauterinpressar (engl. Intrauterin device = IUD)
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
LH	Luteinisierendes Hormon
LT01	Leitlinien des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (Datenbank)
ME0A	MEDLINE Alert (Datenbank)
ME90	MEDLINE (Datenbank)
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
NHS	National Health Service
NHSEED	NHS-EED (Datenbank)
OCHEUD	Olmsted County Healthcare Expenditure and Utilization Database (Datenbank)
OR	Odds Ratio
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (Quality-Adjusted Life Year)

**Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis**

RCGP	Royal College of General Practitioners (Studiename)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomised Controlled Trial)
RefMan	Reference Manager (Literaturverwaltungsprogramm)
RR	Relatives Risiko
SCI	Science Citation Index (Datenbank)
SE00	SERLINE (Datenbank)
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
USD	Amerikanischer Dollar
WHO	Weltgesundheitsorganisation

**1.4 Glossar**

Absolute Risikoreduktion	Absolute Differenz der Rate der untersuchten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen.
Bias	Systematischer Fehler, der zur Verzerrung von Studienresultaten führt.
Zervix	Gebärmutterhals.
Confounding / Confounder	Verfälschung der scheinbaren Beziehung zwischen Exposition und Zielgröße durch einen Störfaktor (Confounder), der sowohl mit der Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist.
Detection Bias	Verzerrung von Studienresultaten durch unterschiedliche Krankheitserkennung in den Untersuchungsgruppen .
Diagnosis-Related Groups (DRG)	Die DRG bilden ein Klassifikationssystem zur Eingruppierung von Krankenhauspatienten entsprechend ihrer ärztlichen Diagnosen und Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen.
Ektopische Schwangerschaft	Eine Schwangerschaft, die sich außerhalb der Gebärmutter entwickelt, häufig in einem Eileiter.
Endometrium	Gebärmutterschleimhaut.
Hepatozellulär	Von der Leber ausgehend.
Humankapitalansatz	Ansatz für die Bewertung des Produktionsausfalls aus gesellschaftlicher Perspektive. Impliziert, dass bei Erwerbsunfähigkeit und vorzeitigem Tod der Verlust der gesamten zukünftigen Arbeitseinkommen bis zum durchschnittlichen Renteneintrittsalter berücksichtigt wird.
Friktionskostenansatz	Ansatz für die Bewertung des Produktionsausfalls aus gesellschaftlicher Perspektive. Impliziert, dass bei Erwerbsunfähigkeit und vorzeitigem Tod der Verlust der zukünftigen Arbeitseinkommen bis zur Kompensierung durch Arbeitslose berücksichtigt wird.
International Code of Diseases (ICD)	Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickeltes Kodierungssystem für Morbidität und Mortalität.
Dysmenorrhoe	Schmerzhafte Regelblutung (Menstruation).
Inkrementelle Kostenwirksamkeit	Die inkrementelle Kostenwirksamkeit wird bestimmt, indem man für beide Therapien die Kostendifferenzen durch die Wirksamkeitsunterschiede dividiert.
„Intention-to-treat“-Analyse (ITT-Analyse)	Analyse der Studienergebnisse je nach der zu Studienbeginn zugewiesenen Therapieformen.
Kosten, direkte	In der Gesundheitsökonomie wird mit direkten Kosten der Ressourcenverzehr bezeichnet, der unmittelbar mit bestimmten medizinischen Leistungen verbunden ist und direkt zugeordnet werden kann.

**Fortsetzung: Glossar**

Kosten, indirekte	Indirekte Kosten bezeichnen den volkswirtschaftlichen Produktivitätsverlust aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit von Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod eines Erwerbstätigen.
Kosteneffektivitätsanalyse	Die Kosteneffektivitätsanalyse (engl. Cost-Effectiveness Analysis) ist eine Methode zum Vergleich alternativ möglicher Behandlungsweisen, wobei die Behandlungsergebnisse (Outcomes) in der gleichen nicht-monetären (natürlichen) Einheit angegeben werden.
Kohortenstudie	Studien, die im Zeitverlauf bestimmte Merkmale von zwei oder mehreren verschiedenen Gruppen von Patienten vergleichen.
Konfidenzintervall (CI)	Vertrauensbereich für einen realen Effekt der verglichenen Technologien.
Laktation	Produktion und Ausschüttung von Muttermilch.
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein mehrdimensionales, durch die subjektive Sichtweise des Befragten geprägtes Konstrukt, das in medizinischen Interventionsstudien, in epidemiologischen Studien und zunehmend auch bei ökonomischen Evaluationen verwendet wird.
Metaanalyse	Eine statistische Methode zur Präzision des Effektschätzers aus den Ergebnissen mehrerer Einzelstudien.
Modellierung	Modelle sind vereinfachte Abbilder der Wirklichkeit. Unter Modellieren wird die Vereinfachung der Realität auf eine Stufe verstanden, die die wesentlichen Konsequenzen und Komplikationen verschiedener Optionen für die Entscheidungsfindung beschreibt.
Neoplasie	Tumorgewebe.
Odds Ratio (OR)	Chancenverhältnis.
Ovar / Ovarien	Die paarigen Eierstöcke der Frau.
Perfekte Anwendung von Kontrazeptiva	Es werden nur die Schwangerschaften berücksichtigt, die trotz Anwendung der Verhütungsmethode ohne Anwendungsfehler eintreten (Methodensicherheit).
Typische Anwendung von Kontrazeptiva	Es werden auch Schwangerschaften berücksichtigt, die auf Grund von Anwendungsfehlern eingetreten sind (Gebrauchssicherheit).
Quality-adjusted Life Years (QALY)	Beim QALY werden sowohl Quantität als auch Qualität der Restlebenserwartung eines Patienten bewertet und zu einer Größe zusammengezogen. Dazu wird zu jedem Zeitpunkt der Restlebenserwartung ein Lebensqualitätswert (gemessen an bestimmten Skalen) zugeordnet und mit Lebensdauer gewichtet.
Randomisierung	Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Ein besonderer Typ von Kohortenstudie (s. o.) mit Randomisierung der Patienten in die Behandlungsgruppen.
Relatives Risiko (RR)	Relative Differenz der Rate der untersuchten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen.
Yuzpe-Methode	Methode der Notfallkontrazeption: Einnahme von kombinierten Östrogen-Gestagenkontrazeptiva zweimal innerhalb von zwölf Stunden.

## 2 Zusammenfassung

### Wissenschaftlicher Hintergrund

In Deutschland verwendet ein großer Teil der Frauen im reproduktiven Alter unterschiedliche Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption), darunter verschiedene Methoden mit Einsatz von Hormonen. Hormonale Kontrazeptiva lassen sich in Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate (Tabletten, Pflaster, Vaginalringe), Gestagen-Monopräparate (Tabletten, Spritzen, Implantate, Hormonspiralen) und Notfallkontrazeptiva („Pille danach“) unterteilen.

### Forschungsfragen

Die Bewertung untersuchte die Fragen nach medizinischem Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva, ihren gesundheitsökonomischen Effekten sowie ethisch-soziale und juristische Implikationen.

### Methodik

Eine systematische Literaturrecherche wurde im April 2006 für den Zeitraum ab 2000 durchgeführt. Die Bewertung basiert primär auf systematischen Literaturübersichten.

### Ergebnisse

Bei perfekter Anwendung erwiesen sich alle hormonalen Kontrazeptiva mit Ausnahme der Notfallkontrazeptiva als die wirksamsten reversiblen kontrazeptiven Methoden (Rate ungewollter Schwangerschaften: 0,05 % bis 0,3 %). Bei typischer Anwendung, die auch mögliche Anwendungsfehler berücksichtigt, zeigten allerdings hormonale orale Kontrazeptiva, Injektionen, Pflaster und Vaginalringe eine niedrigere Wirksamkeit (Rate ungewollter Schwangerschaften: 3 % bis 8 %). Diese war geringer als bei Kupferspiralen.

Das Risiko für venöse Thromboembolien war bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva drei- bis sechsfach, für Schlaganfälle und Myokardinfarkte zwei- bis dreifach erhöht und ging nach der Medikamentenabsetzung zurück. Das Risiko war von Östrogendosis und Gestagentyp abhängig.

Beim Einsatz hormonaler Kontrazeptiva zeigte sich für Ovarial- und Endometriumkarzinome eine ca. 0,5- bzw. 0,7-fache Risikoreduktion, für Brustkrebs und Zervixkarzinom eine ca. 1,2- bzw. 1,6-fache Risikoerhöhung. Der Effekt blieb einige Jahre nach Medikamentenabsetzung bestehen. Ergebnisse hinsichtlich hepatozellulärer Karzinome sprachen eher für einen kanzerogenen Effekt.

Bei Frauen mit Akne zeigte sich eine Verbesserung durch hormonale Kontrazeptiva. Zervikale Chlamydieninfektionen traten bei den Anwenderinnen häufiger auf, Kopfschmerzen hingegen meistens nur am Anfang der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva. Gestagen-Monopräparate verschlechterten die Ergebnisse des Glukosetoleranztests. Nachweise für weitere Nutzen (Menstruationsbeschwerden, Ovarialzysten, Knochendichte, Schilddrüsenerkrankungen, rheumatoide Arthritis) und weitere Risiken (Blutdruckhöhe, Morbus Crohn) stammen aus einer Publikation niedriger Evidenzebene.

Hormonspiralen zeigten sich wirksamer als Spiralen ohne Hormonfreisetzung. Bei Notfallkontrazeption war Levonorgestrel wirksamer als die Yuzpe-Methode. Unterschiede zwischen verschiedenen hormonalen Kontrazeptiva bezogen sich meistens auf den Verlauf des Menstrualzyklus.

Nach Spiralen mit bzw. ohne Hormonfreisetzung erwiesen sich die anderen hormonalen Kontrazeptiva bei typischer Anwendung als die kostenwirksamsten reversiblen kontrazeptiven Methoden.

### Diskussion

Die Fragestellungen konnte nur auf relativ niedriger Evidenzbasis beantwortet werden, zum Teil nur für Präparate mit Östrogendosen, die in Deutschland nicht mehr angewendet werden. Die Ergebnisse der ausgewerteten gesundheitsökonomischen Primärstudien sind schlecht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar (klinische Annahmen aus veralteten Informationsquellen niedriger Evidenzebenen, Kostenannahmen aus dem amerikanischen Gesundheitssystem).

### Schlussfolgerungen

Hormonale Kontrazeptiva sind bei perfekter Anwendung als die wirksamsten reversiblen kontrazeptiven Methoden einzustufen. Bei der individuellen Entscheidung über eine hormonale Kontrazeption sollen Nutzen und Risiken gegenübergestellt werden. Bei Anzeichen, dass perfekte Anwendung nicht möglich sein wird, sollten Verhütungsmethoden in Form von Spiralen oder Hormonimplantaten priorisiert werden. In diesem Fall sind Kontrazeptiva auf Spiralenbasis auch aus gesundheitsökonomischer Sicht zu bevorzugen. Aus den vorhandenen Daten lassen sich keine ethisch-sozialen und juristischen Schlussfolgerungen ableiten.

### 3 Abstract

#### Scientific background

A large proportion of women of reproductive age in Germany use various methods of pregnancy prevention (contraception), among them various hormone-based methods. Hormonal contraceptives may be divided into combined estrogen-progestogen contraceptives (pills, skin patches, vaginal rings), progestogen-only contraceptives (pills, injections, implants, hormone spirals) and emergency contraceptives.

#### Research questions

The evaluation addressed the question of benefits and risks of hormonal contraceptives, their economic effects as well as their ethical-social and legal implications.

#### Methods

A systematic literature search was conducted in April 2006 starting from 2000. The evaluation is primarily based on systematic reviews.

#### Results

In perfect use, all hormonal contraceptives excluding emergency contraceptives proved to be the most effective reversible contraceptive methods (rate of unintended pregnancies 0.05 % to 0.3 %). However, the typical use of oral contraceptives, injections, skin patches, and vaginal rings, which also considers possible application errors, showed a lower contraceptive efficacy (rate of unintended pregnancies 3 % to 8 %). It was lower than that of copper spirals.

The risk of venous thromboembolism increased three to six times in users of hormonal contraceptives, the risks of stroke and myocardial infarction two to three times. The risk declined after discontinuation of use. The effects were estrogen-dose and progestogen-type dependent.

The use of hormonal contraceptives showed a relative risk of ovarian and endometrial carcinomas of approximately 0.5 or 0.7, of breast and cervical cancer of approximately 1.2 or 1.6. The effect remained several years after discontinuation of use. The results concerning hepatocellular carcinoma suggested a carcinogenic effect.

In women with acne, an improvement due to use of hormonal contraceptives was proven. Cervical chlamydial infections were more frequent in users of hormonal contraception. Headache appeared mostly only at the beginning of the use of combined oral contraceptives. Progestogen-only contraceptives worsened the results of the glucose tolerance test. A review of low evidence reported further risks of hormonal contraceptives (concerning menstrual problems, ovarian cysts, bone density, thyroid diseases and rheumatoid arthritis) as well as further benefits (concerning blood pressure, Crohn's disease).

Hormonal spirals were shown to be more effective than spirals which do not release hormones. In emergency contraception, Levonorgestrel was more effective than the Yuzpe method. Most other proven differences between hormonal contraceptives were related to menstrual problems.

After spirals with or without hormone release, the other hormonal contraceptives were shown in typical use to be the second most cost-effective reversible methods of contraception.

#### Discussion

The addressed questions could be answered only on relatively low evidence level, partly only for applications with estrogen doses which are not used in Germany any more. The transferability of the results of the analysed primary health-economics studies on the current situation in Germany is limited (clinical assumptions from out-dated information sources of low evidence levels, cost assumptions from the American health system).

#### Conclusions

In perfect use, hormonal contraceptives have to be classified as the most effective reversible contraceptive methods. For the individual decision concerning the use of hormonal contraception, benefits should be related to the additional risks. Alternative methods such as spirals should be prioritised if perfect use seems to be impossible. In this case, spirals are also preferable from health-economics perspective. No ethical-social or legal conclusions can be derived from the available data.

## 4 Kurzfassung

### 4.1 Einleitung / wissenschaftlicher Hintergrund

#### Grundlagen der Schwangerschaftsverhütung

Als Konzeption wird die Verschmelzung einer Eizelle mit einem Spermium bezeichnet. Nistet sich diese befruchtete Eizelle in der Gebärmutter ein, kommt es zur Schwangerschaft und meistens zur Geburt von Nachkommen. Als Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) werden alle Maßnahmen bezeichnet, die den Geschlechtsverkehr ohne das Risiko einer Schwangerschaft ermöglichen oder dieses zumindest reduzieren. Derzeit befinden sich ca. 17,2 Mio. Frauen (41 % aller Frauen) in Deutschland im reproduktiven Alter. Ein großer Teil dieser Frauen verwendet verschiedene Methoden zur Schwangerschaftsverhütung.

Alle Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung können in Methoden mit und ohne Einsatz von Hormonen unterteilt werden. Bei Bewertung dieser Methoden muss zwischen perfekter und typischer Anwendung unterschieden werden, wobei die typische Anwendung auch mögliche Anwendungsfehler berücksichtigt.

Zur Schwangerschaftsverhütung ohne Einsatz von Hormonen zählen: Verhütungsmethoden ohne Anwendung von Hilfsmitteln (Enthaltbarkeit und Abbruch des Geschlechtsverkehrs), chemische (Spermizide), mechanische (Kondome, Spiralen, Vaginalringe), chirurgische Kontrazeptiva (Tubenligatur, Vasektomie) sowie die Kombination von mehreren Maßnahmen.

Schwangerschaftsverhütung mit Einsatz von Hormonen kann unterteilt werden in: Kontrazeptiva mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten (Tabletten, Pflaster, Vaginalringe), mit Gestagen-Monopräparaten (Tabletten, Spritzen, Implantate, Hormonspiralen) und Notfallkontrazeptiva („Pille danach“).

#### Schwangerschaftsverhütung mit Einsatz von Hormonen

Es werden bei der Verhütung kombinierte Östrogen-Gestagen- und Gestagen-Monopräparate verwendet. Als Östrogen wird in den meisten kombinierten Präparaten Ethinylestradiol eingesetzt, in wenigen anderen Mestranol und Estradiolcypionat. Die tägliche Östrogendosis sank durch fortlaufende Weiterentwicklung bis auf 20 bis 30 µg / Tag bei den heutigen oralen Präparaten.

Gestagenwirkungsstoffe in Kontrazeptiva werden in der Literatur oft je nach Entwicklungszeitraum (Anfang 60iger, 70iger und 80iger) in drei Präparategenerationen aufgeteilt. Zur ersten Generation zählen Norethisteron, Ethynodioldiacetat, Lynestrenol, Norethynodrel und Dienogest, zur zweiten Levonorgestrel, Norgestrel und Norgestron, zur dritten Desogestrel, Norgestimat und Gestoden. Weitere Wirkstoffe wie Drospirenon, Cyproteronacetat und Chlormadionacetat werden als unklassifiziert bezeichnet.

#### Kosten der hormonalen Kontrazeptiva

Die Verkaufspreise der N2-Packungen (für drei Zyklen) oraler Kontrazeptiva betragen in Deutschland ca. 21 bis 37 Euro, der Dreimonatsspritzen ca. 29 bis 30 Euro, der Hormonpflaster und der Vaginalringe ca. 38 bis 40 Euro. Der Preis für Hormonimplantate wird mit 194 Euro pro drei Jahre Anwendung angegeben, für Notfallkontrazeptiva mit 16 bis 18 Euro pro einmaliger Anwendung. Zum Vergleich: die Kosten für Spermizide in Deutschland betragen ca. 10 bis 15 Euro pro Packung, für Kondome ca. 0,5 Euro pro Stück für Männer und ca. 5 Euro pro Stück für Frauen, für Diaphragma ca. 20 Euro pro Stück, für Portiokappe ca. 25 Euro / Stück, für Kupferspirale ca. 150 Euro / Stück, für Hormonimplantat ca. 300 Euro / Stück, für Hormonspirale ca. 300 Euro / Stück.

### 4.2 Fragestellungen

Die Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

- Welchen medizinischen Nutzen und Risiken haben hormonale Kontrazeptiva bei Frauen?
- Welche gesundheitsökonomischen Erkenntnisse von Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen liegen vor?
- Welche ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind zu beachten?

## 4.3 Medizinische Bewertung

### 4.3.1 Methodik

Die Literaturrecherche wurde in den wichtigsten medizinischen elektronischen Datenbanken (MEDLINE, MEDLINE Alert, EMBASE, EMBASE Alert, SciSearch, BIOSIS, DAHTA-Datenbank, Cochrane Database of Systematic Reviews etc.) im April 2006 für den Zeitraum ab 2000 ausgeführt. Weitere systematische Übersichten wurden durch Referenzen in den vorliegenden Publikationen und Expertenkontakte identifiziert.

Die medizinische Bewertung basiert primär auf systematischen Literaturübersichten zu Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva.

Als klinisch relevante Endpunkte wurden neben der kontrazeptiven Wirksamkeit vorrangig die häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen (z. B. Thrombosen und Neoplasien) betrachtet.

Die Informationssynthese aus allen Informationsquellen erfolgte für alle untersuchten Parameter qualitativ. Abschließend wurden den durch die Informationssynthese gewonnenen Ergebnissen eine Evidenzebene in Anlehnung an die Empfehlungen des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine zugeschrieben: Evidenz aus systematischen Übersichten von randomisierten kontrollierten Studien (1a), Kohortenstudien (2a), Fall-Kontrollstudien (3a) und Evidenz aus nicht-systematischen Übersichten (4).

### 4.3.2 Ergebnisse

#### Wirksamkeit

Bei perfekter Anwendung erwiesen sich hormonale Kontrazeptiva mit Ausnahme der Notfallkontrazeptiva als die wirksamsten reversiblen kontrazeptiven Methoden (Rate ungewollter Schwangerschaften: 0,05 % bis 0,3 %). Die typische Anwendung hormonaler Kontrazeptiva in Form von Tabletten, Injektionen, Pflastern, Vaginalring zeigte eine niedrigere Wirksamkeit (Rate ungewollter Schwangerschaften: 3 % bis 8 %). Auch bei typischer Anwendung war der kontrazeptive Effekt immer noch stärker als die Effekte von allen reversiblen nicht-hormonalen Kontrazeptiva mit Ausnahme der Kupferspirale (Evidenzebene 4).

#### Thrombotische Effekte

Das Risiko für venöse Thromboembolien war bei den Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva im Vergleich zu Nichtanwenderinnen drei- bis sechsfach erhöht und ging drei Monate nach der Medikamentabsetzung zurück. Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva mit angeborenen Mutationen (insbesondere mit Faktor V-Leiden) hatten ein deutlich höheres Risiko für venöse Thromboembolien. Das Risiko für venöse Thromboembolien stieg mit höherer Östrogendosis. Kontrazeptive Gestagen-Monopräparate zeigten in keiner Studie einen signifikanten Effekt auf venöse Thromboembolien. Kontrazeptiva der dritten Generation wiesen ein etwas höheres Risiko im Vergleich zu Präparaten der zweiten Generation auf (Evidenzebene 2a).

Das Risiko für Schlaganfälle und Myokardinfarkte war bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva im Vergleich zu Nichtanwenderinnen zwei- bis dreifach erhöht und ging erst nach der Medikamentenabsetzung zurück. Dieser Effekt war ebenfalls Östrogendosisabhängig. Das Risiko für einen Schlaganfall war bei den Kontrazeptiva der ersten, zweiten und der dritten Gestagengenerationen erhöht, für einen Myokardinfarkt bei den Präparaten mit Gestagenen der ersten und der zweiten Generation (Evidenzebene 2a).

#### Effekte in Bezug auf Neoplasien

Für Ovarial- und Endometriumkarzinome zeigte sich eine ca. 0,5- bzw. 0,7-fache Risikoreduktion beim Einsatz hormonaler Kontrazeptiva. Dieser Effekt war stärker bei längerer Medikamenteneinnahme und blieb bis zu 15 bis 20 Jahren nach Medikamentenabsetzung bestehen (Evidenzebene 2a).

Ergebnisse für Brustkrebs und Zervixkarzinom zeigten eine ca. 1,2- bzw. 1,6-fache Risikoerhöhung. Die Risikozunahme für Brustkrebs war höher bei jüngeren Frauen während sie für Zervixkarzinom höher bei längerer Dauer der Medikamentenanwendung war. Das erhöhte Risiko blieb einige Jahre nach Medikamentenabsetzung bestehen (Evidenzebene 2a).

Der Zusammenhang zwischen Exposition durch hormonale Kontrazeptiva und dem Risiko für hepatozelluläre sowie kolorektale Karzinome war in den Studien nicht konsistent, sprach eher für

einen kanzerogenen Effekt hormonaler Kontrazeptiva hinsichtlich hepatozellulärer Karzinome (Evidenzebene 2a).

#### **Andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva**

Bei von Akne betroffenen Patientinnen wurde eine Reduktion der Anzahl der Hautläsionen sowie ihres Schweregrads festgestellt (Evidenzebene 1a).

Die Studienergebnisse zu sexuell übertragbaren Krankheiten waren für die meisten Infektionen heterogen und erbrachten einen Nachweis nur für die Zunahme an zervikalen Chlamydieninfektionen (Evidenzebene 2a). Falls Kopfschmerzen auftraten, lagen diese meistens am Anfang der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (Evidenzebene 2a). Durch Gestagen-Monopräparate wurden Ergebnisse des Glukosetoleranztests verschlechtert (Evidenzebene 2a).

Eine Publikation niedriger Evidenzebene berichtete über weiteren Nutzen von hormonalen Kontrazeptiva in Bezug auf Menstruationsbeschwerden, Ovarialzysten, Knochendichte, Schilddrüsenerkrankungen, rheumatoide Arthritis aber auch weitere Risiken hinsichtlich Blutdruckhöhe und Morbus Crohn (Evidenzebene 4).

#### **Vergleich verschiedener hormonaler mit nicht-hormonalen Kontrazeptiva**

Beim direkten Vergleich von Spiralen mit und ohne Freisetzung eines Gestagens wurde ein kontrazeptiver Zusatzeffekt von Hormonen nachgewiesen (Evidenzebene 1a).

#### **Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander**

Bei Notfallkontrazeption ist Levonorgestrel wirksamer im Vergleich zur Yuzpe-Methode (Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate, zweimal innerhalb von zwölf Stunden) (Evidenzebene 1a). Die meisten weiteren nachgewiesenen Effekte (außer thrombotischen Effekten, siehe oben) bezogen sich auf den Menstrualzyklus.

### **4.3.3 Diskussion**

Die Fragestellungen konnten für die meisten Endpunkte nur auf relativ niedriger Evidenzbasis beantwortet werden. In den Publikationen wurden zum Teil Studien mit verschiedenen Östrogendosen und Gestagentypen zusammengefasst. Es ist für viele Endpunkte unklar, ob die aktuell angewendeten Kontrazeptiva in Deutschland mit niedrigeren Östrogendosen bzw. mit unterschiedlichen Gestagentypen die gleichen Effekte aufweisen.

## **4.4 Ökonomische Bewertung**

### **4.4.1 Methodik**

Die Literaturrecherche wurde im April 2006 für den Zeitraum ab 2000 in den wichtigsten elektronischen Datenbanken (MEDLINE, MEDLINE Alert, EMBASE, EMBASE Alert, SciSearch, BIOSIS, DAHTA-Datenbank, Cochrane Database of Systematic Reviews etc.) durchgeführt. Es wurde nach weiteren relevanten Publikationen in den Referenzen der bereits vorliegenden Publikationen gesucht.

Bei der Bewertung wurde das Studiendesign, die verwendeten medizinischen und ökonomischen Annahmen sowie die jeweiligen Modellannahmen bewertet. Ebenso wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die aktuelle Situation in Deutschland geprüft.

### **4.4.2 Ergebnisse**

Es konnten zwei relevante gesundheitsökonomische Studien in die Auswertung einbezogen werden.

Die Levonorgestrel- und Kupferspiralen erwiesen sich als die kostenwirksamsten reversiblen kontrazeptiven Methoden. Hormonale kontrazeptive Methoden ohne Hormonspirale waren bei typischer Anwendung insgesamt die nächst kostenwirksamsten reversiblen Kontrazeptiva, dabei zeigten Injektionen des Depotmedroxyprogesteronacetats eine etwas bessere Kostenwirksamkeit als andere Präparate. Nicht-hormonale Kontrazeptiva (mit Ausnahme der Kupferspirale) waren mit Abstand weniger kostenwirksam. Alle kontrazeptiven Methoden erwiesen sich als kostenwirksamer gegenüber keiner Anwendung von Kontrazeptiva.

### **4.4.3 Diskussion**

Die beiden Studien wiesen einige Mängel auf: klinische Annahmen stammten aus veralteten Informationsquellen niedrigen Evidenzlebenen und die Kostenannahmen aus dem amerikanischen

Gesundheitssystem für 2001 bzw. 2002. Die Ergebnisse sind deshalb schlecht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar.

## **4.5 Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

### **4.5.1 Methodik**

Die Literaturrecherche wurde wie bei der medizinischen Bewertung in den wichtigsten medizinischen elektronischen Datenbanken durchgeführt. Literaturstellen zu ethisch-sozialer und juristischer Bewertung konnten nur dann eingeschlossen werden, wenn es sich bei diesen Publikationen primär um diese Aspekte bei der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bei gesunden Frauen im geburtsfähigen Alter handelte.

### **4.5.2 Ergebnisse**

Die Literaturrecherche fand im April 2006 für den Zeitraum ab 2000 statt und ergab insgesamt 173 Treffer. Es konnte aber keine relevante Publikation ausgewählt werden. Es wurden Informationen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung zur Darstellung dieser Aspekte einbezogen.

### **4.5.3 Diskussion**

Nach den vorliegenden Angaben erscheinen die aktuell angewendeten hormonalen Kontrazeptiva aus ethisch-sozialer Sicht relativ unbedenklich. Aus den Ergebnissen des vorliegenden Berichts lassen sich keine Anregungen zu möglichen Änderungen von Gesetzen ableiten.

## **4.6 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse**

Die Fragestellungen konnten für die meisten Endpunkte nur auf relativ niedriger Evidenzbasis beantwortet werden. In den Publikationen wurden zum Teil Studien mit verschiedenen Östrogendosen und Gestagentypen zusammengefasst. Es ist für viele Endpunkte unklar, ob die aktuell angewendeten Kontrazeptiva in Deutschland mit niedrigeren Östrogendosen bzw. Präparate mit unterschiedlichen Gestagentypen die gleichen Effekte aufweisen.

Die Resultate der ausgewerteten gesundheitsökonomischen Primärstudien sind schlecht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar (klinische Annahmen stammten aus veralteten Informationsquellen niedriger Evidenzebenen, Kostenannahmen aus dem amerikanischen Gesundheitssystem). Die Annahmen zur Wirksamkeit von Kontrazeptiva spiegeln nur die typische Anwendung wieder.

## **4.7 Schlussfolgerungen**

Hormonale Kontrazeptiva (außer Notfallkontrazeptiva) sind bei perfekter Anwendung als die wirksamsten reversiblen Methoden zur Verhütung ungewollter Schwangerschaften einzustufen. Für eine bessere Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva in Form von Pillen, Injektionen, Hormonpflastern und Vaginalring unter Alltagsbedingungen können Maßnahmen zur Verbesserung der Anwendung eingesetzt werden. Bei Anzeichen, dass die perfekte Anwendung nicht möglich sein wird, sollten alternative Verhütungsmethoden in Form von Spiralen mit bzw. ohne Hormonfreisetzung oder Hormonimplantate priorisiert werden.

Bei der Entscheidung über die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva ist ein individuelles Patientinnenrisiko für thrombotische Ereignisse (Thromboembolien, Schlaganfall, Myokardinfarkt) abzuschätzen. Frauen mit angeborenen Mutationen (insbesondere mit Faktor V-Leiden) sollen diese Präparate nicht verwenden.

Der Nutzen vermiedener Ovarial- und Endometriumkarzinome soll vor allem den zusätzlichen Risiken für Brustkrebs, Zervix- und hepatozelluläres Karzinom gegenübergestellt werden.

Bei Frauen mit Akne kann sich eine Verbesserung durch die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva einstellen. Zervikale Chlamydieninfektionen treten allerdings bei den Anwenderinnen häufiger als bei Nichtanwenderinnen auf. Hormonale Kontrazeptiva können weiteren Nutzen in Bezug auf Menstrualblutungen, Ovarialzysten, Knochendichte, Schilddrüsenerkrankungen, rheumatoide Arthritis aber auch Risiken hinsichtlich Blutdruck und Morbus Crohn mit sich bringen.

Das beste Präparat für alle Frauen kann aus der vorliegenden Arbeit nicht abgeleitet werden. Die meisten Unterschiede zwischen Präparaten bezogen sich auf die Kontrolle des Menstrualzyklus. Die Entscheidung soll gemeinsam von Ärzten / Ärztinnen und Patientinnen individuell getroffen werden.

Im Allgemeinen sollten kombinierte Präparate mit niedriger Östrogendosis und Gestagen-Monopräparate bevorzugt werden. Bei der Notfallkontrazeption ist die Anwendung von Levonorgestrel zu priorisieren.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht sind bei typischer Anwendung Kontrazeptiva auf Spiralenbasis zu bevorzugen, entsprechende Daten bei perfekter Anwendung fehlen bisher. Aus den vorhandenen Daten lassen sich keine ethisch-sozialen und juristischen Schlussfolgerungen ableiten.

Für eine quantitative Nutzen-Risiko-Berechnung aktuell angewandeter Präparate ist die Durchführung einer Analyse von Primärstudien mit exklusiver Betrachtung dieser Präparate zu empfehlen. Für eine Bewertung der inkrementellen Kostenwirksamkeit wäre eine eingehende gesundheitsökonomische Modellierung mit den aktuellen Preisen und Kosten in Deutschland erforderlich.

## 5 Summary

### 5.1 Scientific background

#### Background to pregnancy prevention

Conception is defined as the fusion of an egg cell with a sperm cell. Should the fertilised egg nest in the uterus, pregnancy evolves and most often results in birth. Methods which enable sexual intercourse without pregnancy, or with reduced risk of pregnancy, are defined as methods of pregnancy prevention. Currently, nearly 17.2 million women (41 % all women) in Germany are of reproductive age. A large proportion of these women use various methods of pregnancy prevention.

The methods for pregnancy prevention may be divided into methods which use hormones and those which do not. Evaluating these methods should differentiate between their perfect and typical use, which also considers possible application errors.

Pregnancy prevention methods which do not use hormones are: methods without the use of any appliances (abstinence and discontinuation of sexual intercourse), chemical contraceptives (spermicides), mechanical contraceptives (condoms, spirals, vaginal rings), surgical contraception (tubal ligation, vasectomy) as well as simultaneous combination of several methods.

Pregnancy prevention methods with the use of hormones may be divided in: combined estrogen-progestogen contraceptives (pills, skin patches, vaginal rings), progestogen-only contraceptives (pills, injections, implants, hormone spirals) and emergency contraceptives.

#### Pregnancy prevention methods which use hormones

Combined estrogen-progestogen and progestogen-only hormone contraceptives are used for pregnancy prevention. The estrogen compound ethinyl estradiol is applied in most combined contraceptives, in a few others mestranol or estradiol cypionat. The daily dose of estrogens in the first preparations was more than 50 µg / day and declined through further development down to 20 to 30 µg / day in current applications.

In the literature, progestogen compounds in contraceptives are often divided into three generations according to the development period (beginning of the 60s, 70s and 80s). Compounds of the first generation are norethindron, ethynodiol diacetate, lynestrenol, norethynodrel and dienogest, of the second levonorgestrel, norgestrel, and norgestriene, of the third desogestrel, norgestimate and gestodene. Further agents, such as drospirenone, cyproteron acetate and chlormadion acetate, are defined as unclassified.

#### Cost of hormone contraceptives

The German retail price of N2 packages (for three cycles) of oral contraceptives is approximately 21 to 37 euros, of three-month-injections 29 to 30 euros, of skin patches and of vaginal rings 38 to 40 euros. The price of hormone implants is quoted as 194 euros per three years use, for emergency contraceptives 16 to 18 euros per single use. To compare: the cost for one package of spermicide in Germany is approximately 10 to 5 euros, for one male condom 0.50 euros, for one female condom 5 euros, for a diaphragm 20 euros, for a cervical cap 25 euros, for a copper spiral 150 euros, for a hormone implant 300 euros, and for a hormone spiral 300 euros.

### 5.2 Research questions

This report addresses the following questions:

- What are the medical benefits and risks of the use of hormone contraceptives for women?
- What are the health-economics consequences of the use of hormone contraceptives?
- Which ethical implications must be noted?

### 5.3 Medical evaluation

#### 5.3.1 Methods

The literature was searched in April 2006, beginning from 2000 in the most important medical electronic databases (MEDLINE, MEDLINE Alert, EMBASE, EMBASE Alert, SciSearch, BIOSIS, DAHTA-database, Cochrane Database of Systematic Reviews etc.). Further systematic reviews were identified through searches in publications' reference lists and expert contacts.

The medical analysis is primarily based on systematic reviews concerning benefits and risks of hormone contraceptives.

Besides contraceptive effectiveness, the most prevalent and worst side-effects (thromboses and neoplasies) were primarily considered as clinically relevant endpoints.

The information synthesis was done qualitatively. In conclusion, the results of information synthesis for each parameter were attributed to the following evidence levels according to the recommendations of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: evidence from systematic review of randomised controlled trials (1a), clinical controlled studies (2a), case-control-studies (3a) and from non-systematic reviews (4).

### **5.3.2 Results**

#### **Effectiveness**

In perfect use, hormonal contraceptives (except emergency contraceptives) proved to be the most effective reversible contraceptive methods (rate of unintended pregnancies 0.05 % to 0.3 %). Typical use of hormonal contraceptives in the form of pills, injections, patches, and vaginal rings showed a lower effectiveness (rate of unintended pregnancies 3 % to 8 %). However, this contraceptive effect was greater than the effects of all reversible hormonal contraceptives with the exception of copper spirals (evidence level 4).

#### **Thrombotic effects**

The risk of venous thromboembolism increased three to six times in users of hormonal contraceptives in comparison with non-users and declined within three months of discontinuation of applications. Users of hormonal contraceptives with inherent mutations (especially with factor V-Leiden) had a considerably higher risk of venous thromboembolism. The risk of venous thromboembolism increased with higher estrogen dose. Progestogen-only contraceptives did not demonstrate a significant effect on venous thromboembolism in any study. Contraceptives of the third generation showed a higher risk in comparison with compounds of the second generation (evidence level 2a).

The risks of stroke and myocardial infarction increased two to three times in users of hormonal contraceptives in comparison with non-users and declined after discontinuation of use. This effect was also estrogen-dose dependent. The risk of stroke increased in the contraceptives with progestogens of the first, second and third generations, the risk of myocardial infarction in the applications with progestogens of the first and second generations (evidence level 2a).

#### **Neoplastic effects**

For ovarian and endometrial carcinomas, a 0.5 and 0.7 risk reduction was shown by the use of hormonal contraceptives. This benefit increased with longer use of applications and persists 15 to 20 years after medicament discontinuation (evidence level 2a).

Results for breast and cervical cancer showed an approximately 1.2 and 1.6-fold risk increase. The risk of breast cancer was higher in younger women and the risk of cervical cancer with longer duration of the medicament use (evidence level 2a). The increased risk persisted several years after discontinuation (evidence level 2a).

The association between exposure to hormonal contraceptives and the risk of hepatocellular carcinoma as well as of colorectal carcinomas was inconsistent in the studies. It suggested a carcinogenic effect of hormonal contraceptives on hepatocellular carcinoma (evidence level 2a).

#### **Other effects of hormonal contraceptives**

In patients with acne, a reduction of the number of lesions as well as their severity, was proven (evidence level 1a).

The studies' results concerning sexually transmitted diseases were heterogenic for most infections and yielded evidence only for an increase of cervical chlamydial infection (evidence level 2a). Headache, if it appeared, came mainly at the beginning of the use of combined oral contraceptives (evidence level 2a). Progestogen-only contraceptives deteriorated the results of the glucose tolerance test (evidence level 2a).

A publication of low evidence reported further risks of hormonal contraceptives concerning menstrual problems, ovarian cysts, low bone density, thyroid diseases, rheumatoid arthritis as well as further benefits with regard to blood pressure and Crohn's disease (evidence level 4).

### **Comparison of various hormonal with non-hormonal contraceptives**

In the direct comparison of spirals with and without release of hormones, an additional contraceptive effect of hormones was proven (evidence level 1a).

### **Comparison of various hormonal contraceptives among each other**

In emergency contraception, levonorgestrel is more effective in comparison with the Yuzpe method (estrogen-progestogen combination, two times within twelve hours, evidence level 1a). Most other proven effects (except of thrombotic effects, see above) were related to menstrual problems.

## **5.3.3 Discussion**

For the most endpoints evaluated, the addressed question could be answered only on a relatively low evidence level. In many publications, studies with different estrogen doses and progestogen types were summarised. Therefore, for many endpoints it is unclear whether the currently-used contraceptives in Germany with low estrogen dose and different progestogen types have the same effectiveness.

## **5.4 Economic evaluation**

### **5.4.1 Methods**

The literature was searched in April 2006, beginning from 2000 in the most important electronic databases (MEDLINE, MEDLINE Alert, EMBASE, EMBASE Alert, SciSearch, BIOSIS, DAHTA-database, Cochrane Database of Systematic Reviews etc.). Further systematic reviews were identified through searches in publication's reference lists.

The studies' design, medical and economic assumptions as well as model assumptions, were evaluated in the presented analysis. Additionally, the transferability of the results to the current situation in Germany was checked.

### **5.4.2 Results**

Two relevant health-economics studies could be included in the analysis.

In typical use, Levonorgestrel and copper spirals were shown to be the most cost-effective reversible methods of contraception. Hormonal contraceptives without spirals were the next cost-effective reversible methods of contraception; the depot-medroxyprogesteron-acetate injections showed better cost-effectiveness than other appliances. Non-hormone-based methods without spirals were less cost-effective. Each method of contraception was shown to be more cost-effective than no use of contraception.

### **5.4.3 Discussion**

Both studies showed some shortcomings: clinical assumptions were derived from out-dated information sources of low evidence levels and cost assumptions from the American health system for the year 2001 or 2002. Therefore, the transferability of the results to the current situation in Germany is limited.

## **5.5 Ethical / social and legal aspects**

### **5.5.1 Methods**

The literature was searched in the most important medical electronic databases. Publications for the ethical-social and legal analysis could be included only if they were primarily concerned with ethical, social or legal aspects in the use of hormonal contraceptives for healthy women of reproductive age.

### **5.5.2 Results**

The literature search was conducted in April 2006 beginning from 2000 and yielded 173 hits. However, no relevant publications could be included in the analysis. Information about these aspects was used from the German Federal Centre for Health Education.

### **5.5.3 Discussion**

According to the existing information about ethical and social aspects, the use of modern hormonal contraceptives seems to be relatively unproblematic. No proposal may be derived from the presented report concerning possible changes to the law.

## **5.6 Summary discussion of all results**

For the most endpoints evaluated, the addressed questions could be answered only on a relatively low evidence level. In many publications, studies with different estrogen doses and progestogen types were summarised. Therefore, for many endpoints it is unclear whether the currently-used contraceptives in Germany with low estrogen dose and various progestogen types have the same effectiveness. The transferability of the results of the analysed primary health-economics studies on the current situation in Germany is only limited (clinical assumptions from out-dated information sources of low-evidence levels, cost assumptions from the American health system). The efficacy assumptions reflect only the typical use of contraceptives.

## **5.7 Conclusions**

In perfect use, hormonal contraceptives (except emergency contraceptives) must be classified as the most effective reversible methods of the prevention of unintended pregnancies. For a better efficacy of hormonal contraceptives in the form of pills, injections, patches and vaginal rings under everyday conditions, interventions to improve the quality of use should be applied. Alternative methods, such as spirals with or without hormone release or hormone implants, should be prioritised if perfect use seems to be impossible.

For the individual decision concerning the use of hormonal contraceptives an individual patient's risk of thrombotic events (thromboembolism, stroke, myocardial infarction) should be estimated. Women with inherited mutations (especially with factor V-Leiden) should not use these applications.

The benefit of avoided ovarian and endometrial cancer should be related to additional risks of breast, cervical and hepatocellular carcinoma.

In women with acne, an improvement through the use of hormonal contraceptives may be expected. Cervix chlamydial infections appear to be more frequent in users than in non-users of hormonal contraceptives.

Hormonal contraceptives may cause further benefit with regard to menstrual problems, ovarian cysts, low bone density, thyroid diseases und rheumatoid arthritis as well as further risks with regard to blood pressure and Crohn's disease.

The best application for all women cannot be derived from the presented report. Most differences between applications were related to menstrual problems.

The decision should be met individually by physicians and women. In general, combined preparations with low estrogen-dose and progestogen-only applications should be preferred. In emergency contraception, the use of levonorgestrel should be prioritised.

From a health-economics perspective in typical use the application of contraceptives on the basis of spirals is to be preferred, corresponding data in perfect use are still missing. No ethical-social or legal conclusions can be derived from the available data.

For a quantitative benefit-risk assessment of currently-used applications, the analysis of primary studies with an exclusive view on these applications is recommended. For an estimate of the incremental cost-effectiveness, a detailed health economic modelling with application of the current prices and costs in Germany would be required.

## 6 Hauptdokument

### 6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Viele Frauen in Deutschland nutzen hormonale Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung. Populationsbasierte Zahlen zur Anwendungshäufigkeit dieser Methoden in Deutschland fehlen allerdings. Laut Angaben der Deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. (DGGEF e. V.) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e. V. befinden sich ca. 17,2 Mio. Frauen (41 % aller Frauen) in Deutschland im reproduktiven Alter<sup>21</sup>. 2000 bis 2005 wurden in Deutschland nach Angaben des statistischen Bundesamtes jährlich zwischen ca. 688000 und 770000 Kinder geboren aber auch zwischen ca. 124000 und 135000 Schwangerschaftsabbrüche gemeldet. Die Freiheit bei der individuellen Entscheidung für bzw. gegen ein Kind, aber auch gesundheitliche und psychische Folgen des Schwangerschaftsabbruchs veranlassen zur Suche nach wirksamen Technologien der Schwangerschaftsverhütung.

Ein großer Teil der Frauen im reproduktiven Alter verwendet verschiedene Methoden zur Schwangerschaftsverhütung, die unabhängig vom Hauptwirkungsmechanismus als Antikonzeptiva, Kontrazeptiva oder Empfängnisverhütungsmittel bezeichnet werden. Die verschiedenen Methoden lassen sich in Maßnahmen ohne und mit Einsatz von Hormonen unterteilen.

Das Wirkungsprinzip hormonaler Kontrazeptiva beruht auf einer zeitlich begrenzten, künstlich herbeigeführten Unfruchtbarkeit, die nach Absetzen des Präparates meistens innerhalb kurzer Zeit wieder aufgehoben wird. Hormonale Kontrazeptiva zählen zu den sichersten reversiblen Schwangerschaftsverhütungsmitteln und werden in Deutschland von ca. der Hälfte aller Frauen im reproduktiven Alter eingenommen (über 8 Mio. Frauen)<sup>7, 21</sup>.

Neben der sicheren Empfängnisverhütung werden hormonalen Kontrazeptiva noch weitere Nutzen aber auch Risiken hauptsächlich hinsichtlich Entstehung venöser und arterieller Thromboembolien sowie einiger Arten bösartiger Neoplasien zugesprochen. 2004 wurden 21237 Fälle an Lungenembolien, 77246 Myokard-, 96212 Hirninfarkte sowie 158306 Fälle an Brust-, 17104 an Zervikal-, 35131 an Ovarial- und 19725 an Gebärmutterkrebs bei Patientinnen in deutschen Krankenhäusern diagnostiziert<sup>63</sup>. Welcher Einfluss auf diese Erkrankungen hormonalen Kontrazeptiva zugeschrieben werden kann, ist noch unklar.

Obwohl die Anwendung verschiedener Formen hormonaler Kontrazeptiva in Deutschland ausgesprochen verbreitet ist, wurde bislang noch keine systematische Übersicht des Nutzens und der Risiken dieser Kontrazeptiva aus der Perspektive des deutschen Gesundheitssystems erstellt. Eine derartige Übersicht könnte vor allem mögliche medizinische aber auch gesundheitsökonomische und ethische Aspekte bei der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva aufzeigen. Im Fall einer über die empfängnisverhütende Wirkung hinausgehenden positiven Nutzen-Risiko-Relation für bestimmte hormonale Kontrazeptiva könnte sogar über eine mögliche Aufnahme dieser Mittel in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen diskutiert werden (die Kosten für hormonale Kontrazeptiva werden gegenwärtig nur bis zum 20. Lebensjahr erstattet). Im Fall einer negativen Nutzen-Risiko-Relation müsste ggf. über Einschränkung in der Nutzung solcher Präparate bzw. angepasste Indikationsstellungen diskutiert werden. Aus gesundheitspolitischer Sicht können bei der Entscheidung für bzw. gegen die Verbreitung verschiedener hormonaler Kontrazeptiva neben medizinischer Wirksamkeit und Kosteneffektivität auch andere Aspekte wie z. B. Freiheit der individuellen Entscheidung und Abbrüche ungewollter Schwangerschaften eine Rolle spielen. 2005 wurde das Thema „Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen“ für die Erstellung des HTA (Health Technology Assessment) -Berichts als relevant für das deutsche Gesundheitssystem ausgewählt.

### 6.2 Einleitung / wissenschaftlicher Hintergrund

#### 6.2.1 Grundlagen der Schwangerschaftsverhütung

##### 6.2.1.1 Physiologie der Eizellenentwicklung und des Ovarialzykluses

Die Eizellen werden als Primordialfollikel (Einheit aus Eizelle und Follikelepithelzellen) bereits vor der Geburt der Frau im Eierstock (Ovarium) angelegt. Ihre weitere Entwicklung wird nun bis zum Eintritt der Pubertät unterbrochen. Die fruchtbare Phase beginnt mit dem Eintritt der Geschlechtsreife.

Die Produktion von follikelstimulierendem Hormon (FSH) durch die Hypophyse kann als Ausgangspunkt des Ovarialzyklus betrachtet werden. Unter steigendem Einfluss von FSH wachsen gleichzeitig fünf bis 15 Primordialfollikel heran. Vom Primordialfollikel aus erfolgen Wachstum und Reifung über Primär- und Sekundärfollikel zum sprungbereiten Tertiärfollikel (bzw. Graaf-Follikel). Die steigende FSH-Konzentration im Blut stimuliert die Follikelzellen zur Herstellung des Östrogens Östradiol, dadurch proliferiert die Uterusschleimhaut. Es reift in der Regel nur einer der Primordialfollikel zum sprungbereiten Tertiärfollikel heran, die übrigen gehen dabei bindegewebig zugrunde. Steigende Östradiolproduktion (und folglich dessen Konzentration in Blut) hemmt durch negative Rückkopplung die FSH-Produktion der Hypophyse und fördert durch positive Rückkopplung die Produktion des luteinisierenden Hormons (LH), was mit Hilfe des Progesteronanstiegs zur endgültigen Ausreifung der Follikel und letztlich zum Eisprung (Ovulation) führt.

Bei der Ovulation wird die Eizelle in den Trichter des Eileiters gespült. Die Eileiter fangen das bei der Ovulation abgegebene Ei auf. Im oberen Teil des Eileiters kann nun eine Befruchtung durch eingedrungene männliche Spermatozyten stattfinden. Eine Eizelle kann nur ca. zwölf Stunden befruchtet werden, danach stirbt sie ab, Samenzellen bleiben bis zu 72 Stunden am Leben.

Nach der Ovulation kommt es durch Einlagerung großer Follikelzellen zur Bildung des so genannten Gelbkörpers, der ein gelbliches Pigment enthält. Der Gelbkörper produziert dann das Hormon Progesteron (Sekretionsphase). Dieses hemmt die Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH)-Produktion des Hypothalamus und dadurch die FSH/LH-Bildung der Hypophyse (negative Rückkopplung).

Die Zukunft der Eizelle hängt davon ab, ob sie von einem Spermium befruchtet wurde oder nicht - bzw. zwar befruchtet wurde, sich aber aus verschiedenen Gründen nicht weiterentwickelt hat. Nistet sich eine befruchtete Eizelle in die Uterusschleimhaut ein (Schwangerschaftsbeginn ca. sieben bis acht Tage nach der Befruchtung), kommt es zur weiteren negativen Rückkopplung der FSH-Ausschüttung und folglich zum Reifungsstopp weiterer Ovarialfollikel, zunächst durch Hormone des Fetus, später dann ggf. durch die Laktation (Milch Ausschüttung).

Erfolgt keine Einnistung, degeneriert der Gelbkörper, die Hormonspiegel von Östrogen und Progesteron fallen stark ab, was zur Abstoßung der Uterusschleimhaut führt (ca. 28. Tag). Die Eizelle wandert entlang des Uterus und wird mit der abgestoßenen Schleimhaut abgegeben. Die Abstoßung der Uterusschleimhaut (Menstruationsblutung) dauert in der Regel ca. sechs Tage. Der Konzentrationsabfall von Östrogen und Progesteron führt durch negative Rückkopplung zur erneuerten Steigerung der FSH-Konzentration und Reifung weiterer Ovarialfollikel.

Bei fehlender Konzeption bzw. Einnistung kommt es zur periodischen Wiederholung der Follikel- und Gebärmutter-schleimhautentwicklung sowie zur periodischen Abstoßung der Uterusschleimhaut. Diese Wiederholung wird als Ovarialzyklus (bzw. Menstrualzyklus) bezeichnet. Der Ovarialzyklus wird ab dem ersten Blutungstag gezählt und umfasst im Mittel 28 Tage, die Ovulation erfolgt dabei meistens am 13. Tag. Etwa 20 % der Frauen besitzen jedoch einen irregulären Zyklus, der zwischen 21 und 35 Tagen variieren kann. Aus der Evolutionsperspektive ist der Ovarialzyklus als ein biologischer Mechanismus zur Sicherung der Fortpflanzung anzusehen.

#### **6.2.1.2 Konzeption und Schwangerschaftsverhütung**

Als Konzeption (Befruchtung) wird die Verschmelzung einer Eizelle mit einem Spermium bezeichnet. Nistet sich diese befruchtete Eizelle (Zygote) in der Gebärmutter ein (Nidation), kommt es zur Schwangerschaft und meistens zur Geburt von Nachkommen (Fortpflanzung). Der Begriff Empfängnis rührt aus dem alten Glauben, die Frau würde das Kind vom Mann lediglich empfangen und austragen. Dass auch sie ihren Teil zum neuen Leben beiträgt, wurde erst später durch Karl Ernst von Baer (1792 bis 1876), der die weibliche Eizelle entdeckte, medizinisch nachgewiesen. Unter dem Begriff Empfängnis kann sowohl Konzeption als auch Nidation verstanden werden.

Die Voraussetzung für eine natürliche Konzeption ist der vaginale Geschlechtsverkehr (Coitus) zwischen Mann und Frau mit Samenerguss des Mannes (Ejakulation), der in der Regel sowohl vom Mann als auch von der Frau als Teil des Sexuallebens verstanden wird. Mit Hilfe der modernen Methoden der Schwangerschaftsverhütung können Frau und Mann das Sexualleben ohne bzw. mit weniger Angst vor einer ungewollten Schwangerschaft empfinden.

Laut Angaben der DGGEF in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e. V. befinden sich ca. 17,2 Mio. Frauen (41 % aller Frauen) in Deutschland im reproduktiven Alter<sup>21</sup>. Ein großer Teil dieser Frauen verwendet verschiedene Methoden zur Schwangerschaftsverhütung<sup>21</sup>.

### 6.2.1.3 Methoden der Schwangerschaftsverhütung

Als Schwangerschaftsverhütung werden alle Maßnahmen bezeichnet, die den Geschlechtsverkehr ohne das Risiko einer Schwangerschaft ermöglichen oder dieses zumindest reduzieren.

Grundsätzlich können zwei Mechanismen der Schwangerschaftsverhütung unterschieden werden:

- Verhinderung der Befruchtung der weiblichen Eizelle (Kontrazeption bzw. Antikonzeption), also Verhinderung der Entstehung eines Embryos. Die entsprechenden Verhütungsmittel werden Antikonzeptiva, bzw. Kontrazeptiva genannt.
- Verhinderung der Einnistung einer befruchteten Eizelle in die Gebärmutter Schleimhaut (Einnistungshemmung). Die entsprechenden Verhütungsmittel werden Nidationshemmer genannt.

Alle Maßnahmen der Schwangerschaftsverhütung können ebenfalls in Maßnahmen mit und ohne Einsatz von Hormonen unterteilt werden.

Zur Schwangerschaftsverhütung ohne Einsatz von Hormonen zählen:

- Verhütungsmaßnahmen ohne Anwendung von Hilfsmitteln: Enthaltbarkeit (z. B. in bestimmten Phasen des Ovarialzyklus) und Abbruch des Geschlechtsverkehrs vor dem Samenerguss (Coitus interruptus) und ohne Samenerguss (Coitus reservatus).
- Chemische Kontrazeptiva (Spermizide).
- Mechanische Kontrazeptiva: Kondome (für Männer und für Frauen), Spiralen (ohne Hormonbeschichtung), Vaginalringe (ohne Hormonbeschichtung).
- Chirurgische Kontrazeption bzw. Sterilisation (Frau oder Mann).
- Kombinierte Verhütungsmaßnahmen ohne Hormone (gleichzeitige Kombination von mehreren Maßnahmen).

Schwangerschaftsverhütung mit Einsatz von Hormonen kann unterteilt werden in:

- Hormonale Kontrazeptiva als Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate: verschiedene Tabletten, Pflaster, Vaginalringe.
- Hormonale Kontrazeptiva als Gestagen-Monopräparate: verschiedene Tabletten, Spritzen, Implantate, Hormonspiralen.
- Notfallkontrazeptiva (postkoitale Pille bzw. Pille danach).

Einige Verhütungsmethoden besitzen gleichzeitig beide Wirkmechanismen (Antikonzeption und Einnistungshemmung). Deswegen werden für alle Schwangerschaftsverhütungsmethoden unabhängig vom Wirkungsmechanismus die Begriffe Antikonzeptiva, Kontrazeptiva oder Empfängnisverhütungsmittel benutzt.

Die Akzeptanz und die Anwendung geeigneter Methoden der Schwangerschaftsverhütung stehen vor allem in Zusammenhang mit dem Risiko unerwünschter Schwangerschaften und Nebenwirkungen sowie Ansteckungsgefahr hinsichtlich sexuell übertragbarer Erkrankungen<sup>21</sup>, kulturelle Faktoren sind ebenso bedeutsam. Die in Deutschland aktuell verwendeten Schwangerschaftsverhütungsmethoden sind in Tabelle 1 nach Angaben der DGGEF<sup>21</sup> aufgelistet.

Tabelle 1: Anwendung aktueller Methoden zur Kontrazeption in Deutschland

Kontrazeption	Anzahl der Anwenderrinnen (Millionen)	Anteil von allen Frauen im reproduktiven Alter
<b>Verhütung ohne Einsatz von Hormonen</b>		
Ohne Hilfsmittel (natürliche Familienplanung)	1,4	8 %
Chemische Kontrazeptiva (Spermizide)	K. A.	K. A.
Mechanische Kontrazeptiva		
- Kondome	4,8	28 %
- Kupferspirale	Ca. 1	6 %
Sterilisation:		
- Bei Frau	1,4	8 %
- Bei Mann	0,45 (Männer)	2 % (Männer)
<b>Verhütung mit Einsatz von Hormonen</b>		
Östrogen-Gestagen-Präparate, gesamt	6,6	38,5 % $\beta$
- Orale Kontrazeptiva mit > 50 $\mu$ g Ethinylestradiol	0,4	2,3 %
- Orale Kontrazeptiva mit $\leq$ 50 $\mu$ g Ethinylestradiol	6,2	36,1 %
- Vaginalring	Ca. 0,13	Ca. 0,08
Gestagen-Monopräparate		
- Minipille	Ca. 0,01	0,06 %
- Östrogenfreier Ovulationshemmer	Ca. 0,19	1,1 %
- Dreimonatsspritze	Ca. 0,2	1 %
- Hormonimplantat	Ca. 0,15	Ca. 0,9 %
- Hormonspirale	Ca. 1	6 %
Postkoitale Kontrazeption – Pille danach	0,2	1 %
<b>Kein Geschlechtsverkehr</b>	<b>2</b>	<b>12 %</b>
<b>Geschlechtsverkehr ohne Verhütung</b>	<b>2,6</b>	<b>16 %</b>

Nach DGGEF 2004

DGGEF = Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V.

K. A. = Keine Angaben.  $\beta$  = 55 % aller Frauen im Alter von 14 bis 19 Jahren (1,5 Mio. von 2,8 Mio.).

#### 6.2.1.4 Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Schwangerschaftsverhütungsmethoden

Um die Wirksamkeit der einzelnen Methoden der Schwangerschaftsverhütung vergleichen zu können, wird die Rate ungewollter Schwangerschaften oder der so genannte Pearl-Index, benannt nach dem amerikanischen Biologen Raymond Pearl (1879 bis 1940), benutzt.

	Gesamtzahl der Schwangerschaften x 12 Monate x 100
Pearl-Index =	-----
	Zahl der Anwendungsmonate x Zahl der Frauen

Der Pearl-Index wird folgendermaßen ermittelt: Verhüten 100 Frauen ein Jahr lang mit der gleichen Methode, entspricht die Anzahl der Frauen, die in diesem Zeitraum trotzdem schwanger werden, dem Pearl-Index. Sollten drei Frauen ungewollt schwanger werden, beträgt der Pearl-Index also 3: Das heißt, der Pearl-Index gibt die Versagerquote der gewählten Methode an. Der Indexwert verschiedener Methoden kann damit leicht verglichen werden. Der Pearl-Index bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr wird mit 85 festgesetzt - je kleiner der Pearl-Index ist, umso sicherer ist die Methode der Schwangerschaftsverhütung.

Bei Schwangerschaftsverhütungsmethoden muss zwischen perfekter (Methodensicherheit) und typischer Anwendung (Gebrauchssicherheit) unterschieden werden: Bei ersterer werden nur die Schwangerschaften berücksichtigt, die trotz perfekter Anwendung der Verhütungsmethode eintreten, während bei letzterer auch Schwangerschaften auf Grund von Anwendungsfehlern berücksichtigt werden. Verständlicherweise ist der Pearl-Index für die Gebrauchssicherheit einer Methode i. d. R. deutlich höher als jener für die Methodensicherheit. Leider wird oft nicht angegeben, welcher Wert gemeint ist, was teilweise die mitunter starken Abweichungen der für die gleiche Methode angegebenen Werte des Pearl-Index erklärt.

Die Wirksamkeit vieler Verhütungsmethoden bei typischer Anwendung hängt stark vom Kenntnis- und Erfahrungsstand der Frauen ab sowie von ihrer Bereitschaft, die mit dem Arzt abgestimmte Vorgehensweise einzuhalten. Im ersten Jahr der Anwendung ist die Versagerquote im statistischen Schnitt höher.

## **6.2.2 Schwangerschaftsverhütung ohne Einsatz von Hormonen**

### **6.2.2.1 Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen ohne Hilfsmittel**

Zu Methoden der Schwangerschaftsverhütung ohne Anwendung von speziellen Mitteln zählen sexuelle Enthaltbarkeit und Abbruch des Geschlechtsverkehrs (Coitus interruptus und Coitus reservatus).

#### **Periodische Enthaltbarkeit im Rahmen natürlicher Familienplanung**

Die Methode der zyklusbedingten (bzw. periodischen) Enthaltbarkeit stützt sich auf die Berechnungen der fruchtbaren und unfruchtbaren Phasen des Ovarialzyklus. Dies wird oft als natürliche Familienplanung bzw. natürliche Verhütung bezeichnet. Die natürliche Familienplanung ist streng genommen an sich keine Schwangerschaftsverhütungsmethode - sie zeigt mit bestimmter Wahrscheinlichkeit die fruchtbaren und unfruchtbaren Tage an bzw. Tage, an denen ungeschützter Geschlechtsverkehr eher zu einer Schwangerschaft bzw. eher nicht zu einer Schwangerschaft führen kann. Während der fruchtbaren Tage wird der Geschlechtsverkehr entweder vermieden (periodische Enthaltbarkeit) ggf. abgebrochen (Coitus interruptus) oder es werden andere kontrazeptive Methoden, beispielsweise mechanische, eingesetzt.

Die Berechnungsmethoden fußen auf der Erkenntnis, dass weibliche Eizellen maximal zwölf Stunden fruchtbar und männliche Spermien 72 Stunden überlebensfähig sind. Die Berechnungen der fruchtbaren und unfruchtbaren Phasen basieren auf der Beobachtung der natürlicherweise in Erscheinung tretender Symptome des Ovarialzyklus oder ausschließlich auf Kalendertagen. Bei den verschiedenen Berechnungen wird davon ausgegangen, dass ein zeugungsfähiger Mann prinzipiell immer fruchtbar ist.

#### **- Kalendermethoden**

Die wichtigste Kalendermethode wird nach den Ärzten Hermann Knaus und Kyusaku Ogino, auch Knaus-Ogino-Methode, genannt. Durch Beobachtung und Aufzeichnung in einem Zeitraum von mindestens einem Jahr berechnen die Frauen ihren voraussichtlichen Eisprung. Sie führen einen Kalender, in dem die Zyklustage aufgezeichnet werden.

Als ein Zyklus wird dabei der Zeitraum vom ersten Tag einer Monatsblutung bis zum letzten Tag vor der nächsten Blutung bezeichnet. Aufgrund des Menstruationskalenders werden der kürzeste und der längste Zyklus festgestellt. Kürzester Zyklus: 26 Tage minus 17 = 9, längster Zyklus: 34 Tage minus 13 = 21. Daraus ergibt sich eine fruchtbare Zeit vom neunten bis zum 21. Zyklustag.

Die Kalendermethoden gelten als unsichere Verhütungsmethoden. Außerdem erfordert die korrekte Anwendung sehr viel Disziplin. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt die Kalendermethoden nicht zu den Methoden der natürlichen Familienplanung.

#### **- Temperaturmethode**

Die Temperaturmethode basiert auf dem häufig typischen Temperaturverlauf während eines Zyklus. Das Geschlechtshormon Progesteron, das nach dem Eisprung vermehrt gebildet wird, hat die Eigenschaft, die Körpertemperatur zu erhöhen. Das Temperaturniveau der ersten Zyklushälfte liegt also niedriger als das der zweiten. Ein bis zwei Tage vor dem Temperaturanstieg kann häufig ein leichter Temperaturabfall festgestellt werden. Dieses Temperaturtief liegt kurz vor dem Eisprung. Dann steigt die Temperatur treppenartig oder steil an und bleibt erhöht.

Die günstigste Zeit für eine Konzeption liegt ein bis zwei Tage vor dem Anstieg der Temperatur bis zu dem Tag, an dem die Temperaturlinie von ca. 37°C überschritten wird. Wenn die Messungen korrekt sind, wird davon ausgegangen, dass drei Tage nach erfolgtem Temperaturanstieg eine Konzeption nicht mehr möglich ist.

#### **- Zervixschleimmethode**

Die Zervixschleimmethode (die Billings-Ovulationsmethode bzw. die Billingsmethode) wurde 1953 nach dem Ärteehepaar Dr. Billings in Melbourne benannt. Die Schleimhaut im Zervixbereich bildet natürliche Absonderungen (Zervixschleim), die sich im Zyklusverlauf verändern. Diese Veränderungen

kann eine Frau selbst feststellen und daraus ableiten, in welchem Stadium des Zyklusses sie sich befindet.

Jede Frau muss über mehrere Monate ihren Zervixschleim selbst kontrollieren, um ihre individuelle Rhythmik festzustellen. Mit Hilfe von speziellen Geräten können Veränderungen des Zervixschleims vergrößert und besser analysiert werden.

#### **- Symptomthermale Methode**

Das Prinzip der symptomthermalen Methode beruht auf der Beobachtung und Auswertung der beiden oben genannten Körperveränderungen: die Basaltemperatur (thermal) und die Veränderung des Zervixschleims (sympto). Aus den Ergebnissen der beiden Beobachtungen werden Rückschlüsse auf die fruchtbaren Tage einer Frau gezogen.

Zur Unterstützung der Auswertung der Beobachtungen werden mittlerweile zahlreiche elektronische Hilfen angeboten, die in der Lage sind, anhand der Basaltemperatur und weiteren Informationen wie z. B. Zwischenblutungen und Menstruationsschmerzen die fruchtbaren und unfruchtbaren Tage zu errechnen.

#### **- Zykluscomputer**

Mit Hilfe von kleinen Taschencomputern („Hormonmessung Persona“, „Bioself“, „Cyclotest 2 plus“) können heutzutage mehr oder weniger sicher die fruchtbaren bzw. die weniger fruchtbaren Tage errechnet werden. Diese Computer basieren auf unterschiedlichen Messverfahren und werten entweder die Basaltemperatur einer Frau aus, ihre Hormone im Urin, den sich verändernden Zervixschleim oder aber eine Kombination hiervon.

Die Methodensicherheit ist bei Geräteanwendung nicht höher als bei konsequenter Anwendung der symptomthermalen Methode mit dem normalen Fieberthermometer, eigenen Kurvenaufzeichnungen und Schleimbeobachtung. Vorteile der Computersysteme liegen in der Zeitersparnis und im Wegfall der täglichen schriftlichen Aufzeichnungen, Nachteile in den höheren Kosten der Geräte.

Periodische Enthaltbarkeit ist heute bei vielen Frauen wieder beliebt (8 % aller Frauen in reproduktivem Alter, 1,4 Mio.<sup>21</sup>), weil sie verspricht, keinerlei Nebenwirkungen für eine Frau zu besitzen. Allerdings lässt die Sicherheit dieser Methoden meistens zu wünschen übrig. Sie steigt aber je besser eine Frau ihren Körper und das Verfahren kennt und je regelmäßiger ihre Zyklen sind. Methoden der Enthaltbarkeit vom Geschlechtsverkehr haben auch den Nachteil, dass sie der Spontaneität des Liebeslebens weniger Raum lassen. Als Nebenwirkungen können psychische Reaktionen auftreten<sup>39</sup>.

#### **Abbruch des Geschlechtsverkehrs (Coitus interruptus und Coitus reservatus)**

Beim Coitus interruptus (von lateinisch: coitus = Geschlechtsverkehr und interruptus = abgebrochen) zieht der Mann beim Geschlechtsverkehr den Penis kurz vor dem Samenerguss aus der Scheide der Frau. Bis weit ins 20. Jahrhundert war dies praktisch die einzige angewendete Methode der Verhütung. Diese Praxis ist jedoch im Vergleich zu anderen Methoden recht unsicher, da bereits vor dem eigentlichen Samenerguss unbemerkt Spermien sowie Samenflüssigkeit austreten können und es zu einer Befruchtung kommen kann. Der Pearl-Index liegt bei vier bis 18<sup>21</sup>.

#### **Stillen (Still-Amenorrhoe)**

Während des Stillens schüttet die Hypophyse das Hormon Prolaktin aus. Es hemmt die Produktion jener Hormone, welche die Eizellen reifen lassen (FSH) und den Eisprung auslösen (LH). Stillt eine Frau ihr Kind, ohne zuzufüttern und hatte sie nach der Geburt noch keine Menstruation, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft gering. Stillen kann jedoch nicht als zuverlässige Verhütungsmethode gelten - eine Menstruation und somit auch ein Eisprung können jederzeit eintreten.

Voraussetzung für eine relative Verhütungszuverlässigkeit ist ein täglich fünf- bis sechsmaliges Stillen. Bei Zufütterung und Stillabständen von mehr als vier Stunden setzt meistens die Menstruation wieder ein und der relative Schutz fällt weg.

#### **6.2.2.2 Chemische Kontrazeptiva**

Die Chemikalien in den Präparaten wirken auf unterschiedliche Weise: Sie können Spermien abtöten oder bewegungsunfähig machen und zusätzlich eine Barriere gegen die Spermien bilden. Als wirksame Substanzen gelten vor allem Nonoxynol-9; Octoxynol-9, Menfegol. Der Wirkstoff liegt in verschiedenen Anwendungsformen wie z. B. Creme, Gel, Salbe, Schaum, Zäpfchen oder Filmblättchen vor.

### **- Creme, Gels, Salben, Schaum, Zäpfchen, Schwämme**

Tief in die Vagina eingeführt, löst sich das Mittel auf und bildet eine Sperre für die Samenzellen. Gleichzeitig hemmt es die Beweglichkeit der Spermien und sorgt dafür, dass die Samenzellen schneller durch die Scheidenenzyme abgebaut werden. Daneben bilden einige Mittel einen zähen Schaum oder Schleim, der den Muttermund verschließt.

Die Mittel gelten, wenn sie allein angewendet werden, als wenig sicher (Pearl-Index drei bis 21)<sup>21</sup>. Deshalb werden sie meistens in Verbindung mit Kondom, Diaphragma oder Portiokappe benutzt. Allerdings greifen manche der Mittel das Kondommateriale an und machen es brüchig.

Auch ein mit Spermiziden getränktes Schwämmchen kann vor dem Muttermund platziert werden. Es wirkt als zusätzliche Barriere und saugt die Spermien auf (Absorptionseffekt). Das Schwämmchen darf erst sechs bis acht Stunden nach dem Geschlechtsverkehr entfernt werden.

Chemische Verhütungsmittel müssen ungefähr zehn Minuten vor dem Geschlechtsverkehr eingeführt werden. Ihre Wirkung hält ungefähr eine Stunde an. Bei der Anwendung von chemischen Schutzmitteln kann es zu unangenehmen Reizerscheinungen an den Genitalien (Brennen, Jucken) sowie bei einigen Schaumzäpfchen zu Hitzeentwicklung kommen.

### **- Vaginalfilm (Verhütungsblättchen)**

Der Vaginalfilm ist ein chemisches Verhütungsmittel, das relativ neu auf dem US-Markt als „Vaginal Contraceptive Film“ erhältlich ist. Die wasserlöslichen, transparenten Filmblättchen messen rund 5 x 5 Zentimeter und enthalten die spermizide Substanz Nonoxynol-9.

Der Film wird tief in die Vagina eingeführt und direkt vor den Muttermund platziert, wo er sich schnell auflöst. Der Film muss mindestens 15 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr eingeführt werden und ist nur eine Stunde wirksam. Ein Vaginalfilm reicht nur für einen Geschlechtsverkehr, das heißt, bei jedem Geschlechtsakt muss ein neuer Film eingelegt werden. Nach dem letzten Geschlechtsverkehr sollten Anwenderinnen für mindestens sechs Stunden auf eine Scheidenspülung verzichten. Laut Hersteller können mehrere Filme am Tag angewendet werden; für den Partner ist der Film nicht spürbar.

Der Pearl-Index liegt nach Herstellerangaben bei sechs - vorausgesetzt, der Vaginalfilm wird richtig angewendet.

### **6.2.3.3 Mechanische Kontrazeptiva (Barrieremethoden)**

Mechanische Verhütungsmittel werden so genannt, weil sie für die Spermien eine Barriere bilden, die dafür sorgt, dass die Spermien nicht zu einer befruchtungsfähigen Eizelle gelangen können. Ein Vorteil der Barrieremethoden ist, dass sie nur bei Bedarf angewendet werden müssen (z. B. bei nur seltenem sexuellen Kontakt oder wenn die Einnahme der Pille vergessen wurde). Alle Barrieremethoden erfordern vor dem Geschlechtsverkehr eine Manipulation am eigenen Körper, was viele als Nachteil empfinden.

#### **- Das Kondom**

Das wohl bekannteste mechanische Verhütungsmittel ist das Kondom für Männer. Es wird auch Präservativ, Pariser oder einfach Gummi genannt. Der letzt genannte Begriff beschreibt ganz gut das Material (hauchdünnes Gummi oder Latex), aus dem Kondome hergestellt werden. Es gibt auf dem deutschen Markt mittlerweile auch latexfreie Kondome. Das Material ist undurchlässig und relativ reißfest. Der Pearl-Index des Kondoms für Männer beträgt zwei bis zwölf<sup>21</sup>.

Kondome verursachen normalerweise keine chemische und keine hormonale Belastung, sie sind neben Enthaltbarkeit außerdem der einzig wirksame Schutz gegen das humane Immundefizienz-Virus und andere Infektionskrankheiten. Das Platzen oder Reißen des Präservativs bei der Anwendung kann aber nicht komplett ausgeschlossen werden. Außerdem kann das Material in seltenen Fällen Allergien auslösen. Die Anwendung beim Sex kann sowohl vom Mann als von der Frau als störend empfunden werden. Cremes, Öle oder Überschreitungen des Haltbarkeitsdatums können außerdem die Sicherheit beeinträchtigen.

Kondome für Frauen schützen wie Kondome für Männer vor Schwangerschaften und sexuell übertragbaren Krankheiten. In der Handhabung sind sie jedoch deutlich anspruchsvoller. Sie erreichen nur näherungsweise die Sicherheit eines Kondoms für Männer, der Pearl-Index liegt zwischen fünf und 25<sup>21</sup>.

### - Diaphragma

Das Diaphragma (Gummikappe, 6 bis 10 cm Durchmesser) ist ein mechanisches Verhütungsmittel, das bei der Frau angewandt wird. Das Diaphragma ist geformt wie eine halbrunde Kuppel und über einen Gummiring gespannt.

Das Diaphragma wird kurz vor dem Geschlechtsverkehr tief in die Vagina eingeführt. Danach spannt es sich auf und verschließt den Muttermund. Es sitzt wie eine Schutzwand vor der Gebärmutter und verhindert das Eindringen von Spermien. Nach dem Geschlechtsverkehr muss das Diaphragma noch ungefähr acht Stunden an seinem Platz bleiben. Das ist wichtig, damit alle Samenzellen abgetötet werden, bevor das Diaphragma entfernt wird.

Die Sicherheit hängt sehr stark von der richtigen Anwendung und der Passgenauigkeit ab. Bei Anwendung in Kombination mit einer spermiziden Creme oder Gel liegt der Pearl-Index bei eins bis 20<sup>21</sup>.

### - Portiokappe

Die Portiokappe (Portio = Muttermund) besteht aus festerem Plastik oder Hartgummi und ist geformt wie ein Fingerhut. Sie wird eng über den Gebärmutterhals gestülpt und sitzt etwas fester als das Diaphragma. Dabei wird die Muttermundöffnung verschlossen und die Samenfäden können nicht eindringen. Sie ist aber schwieriger in der Anwendung als das Diaphragma und darf erst ca. sechs bis acht Stunden nach dem Geschlechtsverkehr wieder entfernt werden.

Die Methode besitzt nur eine mittlere Zuverlässigkeit, der Pearl-Index liegt bei sechs (mit Zusatzanwendung von Spermiziden)<sup>21</sup>. In Kombination mit einer spermiziden Creme oder Gel ist sie etwas sicherer. Sie sollte daher immer zusammen mit chemischen Schutzmitteln angewendet werden.

Lea Contraceptivum<sup>®</sup> ist eine Weiterentwicklung der Portiokappe. Bei Einsetzen in die Vagina wird Luft verdrängt, die durch das eingebettete Ventil austritt. Hierdurch entsteht eine Sogwirkung, die es an den Muttermund ansaugt. Der so gebildete Unterdruck hält Lea Contraceptivum in Position ohne zu verrutschen. Spermien können nicht durch das Ventil aufsteigen, während Menstruationsflüssigkeit und Sekret abfließen können. Sie ist aus Silikon hergestellt, es gibt nur eine Größe (5,5 cm Durchmesser).

Lea Contraceptivum<sup>®</sup> darf erst ca. acht Stunden nach dem Geschlechtsverkehr wieder entfernt werden. Die Tragedauer ist bis 48 Stunden und in dieser Zeit ist sie auch für mehrmaligen Geschlechtsverkehr geeignet. Der Pearl-Index beträgt 2,9 ohne und 2,2 mit Spermizidgel.

### - Spirale ohne Hormonfreisetzung

Spiralen (Intrauterinpessare – IUP bzw. Intrauterindevice - IUD) sind T- oder hufeisenförmige Kunststoffkörper, die in die Unterhöhle eingelegt werden.

Die Wirkungsweise der IUP ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Bereits reine Kunststoff-IUP hemmen durch ihre bloße Anwesenheit in der Gebärmutter die Einnistung der Eizelle (Fremdkörper-effekt). Die von kupferhaltigen Pessaren (Kupferspirale) abgegebenen Kupferionen wirken zusätzlich empfängnisverhütend, sie haben vor allem eine schädigende Wirkung auf die Spermien. Die Spirale verändert außerdem den Muttermundschleim, so dass weniger Samenzellen in die Gebärmutter eindringen können. Zusätzlich beeinflusst das Verhütungsmittel den Aufbau der Gebärmutter-schleimhaut. Falls doch einmal eine Eizelle befruchtet wird, kann sie sich nicht einnisten (Einnistungshemmung).

Spirale wird ambulant von der Ärztin / vom Arzt in die Gebärmutterhöhle eingelegt. Der richtige Sitz des Pessars kann durch das Rückholfädchen kontrolliert werden. Die IUP können im Durchschnitt zwei bis fünf Jahre in der Gebärmutter verbleiben.

Die Spirale kann in Ausnahmefällen als Notfallverhütung angewendet werden, um nach einem ungeschützten Sexualverkehr oder nach dem Versagen einer anderen Methode (z. B. gerissenes Kondom) eine Schwangerschaft noch zu verhindern. Das IUP muss postkoital innerhalb von fünf Tagen nach dem geschätzten Zeitpunkt des Eisprungs eingelegt werden. Danach kann das IUP für die weitere Empfängnisverhütung in der Gebärmutter belassen werden.

Das Kupfer-IUP verfügt über eine relativ hohe Sicherheit, abhängig auch vom Kupfergehalt der Spirale. Der Pearl-Index beträgt 0,9 bis 3,0<sup>21</sup>.

Das Risiko von Entzündungen bei der IUP Anwendung ist erhöht. Sie können auch längere und schmerzhaftere Regelblutungen auslösen. In 1 bis 10 % der Fälle kann es meistens innerhalb des ersten Jahres zu unbemerktem Spontanausstoß kommen.

### - Kupferkette

Die Kupferkette ist eine neue Alternative zur Spirale. Sie besteht aus sechs kleinen Kupferzylindern, die an einem Nylonfaden aufgereiht sind. Ein Ende der Kette wird an der Gebärmutterwand fixiert, das zweite hängt frei in der Gebärmutter. Die Kupferkette ist flexibel und passt sich der Gebärmutter an. Dadurch treten im Vergleich zu den Kupferspiralen seltener verstärkte Blutungen und Schmerzen auf. Die Kette gibt es in zwei verschiedenen Größen. Wie die Spirale kann sie bis zu fünf Jahre in der Gebärmutter verbleiben.

Die Kupferkette setzt kontinuierlich Kupferionen frei. Dadurch kommt es zu einer Reaktion der Gebärmutter-schleimhaut - ähnlich einer Entzündungsreaktion. Ein befruchtetes Ei kann sich unter diesen Bedingungen nicht in die Gebärmutter-schleimhaut einnisten. Die Kupferionen inaktivieren außerdem die Spermien.

Die Kupferkette hat eine niedrigere Versagerquote als andere, nicht-hormonale Verhütungsmittel, die ebenfalls in der Gebärmutter platziert werden. Der Pearl-Index liegt zwischen 0,1 bis 0,3.

#### 6.2.4.4 Chirurgische Kontrazeption bzw. Sterilisation

Eine Sterilisation ist eine operative, meistens irreversible Methode, die eine dauerhafte Unfruchtbarkeit erreichen soll. Sie wird deshalb überwiegend nach abgeschlossener Familienplanung eingesetzt. In Deutschland sind derzeit 1,45 Mio. Frauen (ca. 8 % aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter) sterilisiert, im Vergleich dazu 0,45 Mio. Männer (ca. 2 % aller Männer).

##### - Sterilisation bei der Frau

Die Sterilisation bei der Frau ist eine Operation, die unter Vollnarkose durchgeführt werden muss. Über eine Bauchspiegelung werden die Eileiter mit Thermokoagulation verschweißt, oder mit einem kleinen Clip abgeklemmt und / oder durchtrennt, so dass kein Ei mehr durch den Eileiter in die Gebärmutter gelangen kann (Tubenligatur). Der Eisprung findet weiterhin statt, das Ei gelangt in die Bauchhöhle und wird resorbiert. Es können keine Spermien mehr die Eizelle erreichen.

Bei einem Teil der Patientinnen kann es zu einer Ovarialinsuffizienz und vorzeitigem Eintritt der Menopause durch Reduzierung der ovariellen Blutversorgung (Ramus ovaricus der Arteria uterina) bei ausgedehnter Koagulation kommen. Es können auch psychische Probleme nach Sterilisation auftreten. In seltenen Fällen kann es zur spontanen Wiedereröffnung von verschlossenen Eileitern kommen. Der Pearl-Index im ersten Jahr nach der Operation beträgt 0,1<sup>21</sup>.

##### - Sterilisation beim Mann

Beim Mann ist eine Sterilisation einfacher als bei einer Frau. Eine Sterilisation beim Mann wird Vasektomie genannt. Sie kann ambulant in einer Lokalanästhesie durchgeführt werden und dauert ungefähr 30 Minuten. Nach Desinfektion und örtlicher Betäubung wird die Haut an der Stelle eröffnet, wo die beiden Samenleiter vom Hoden in den Penis übergehen. Aus den Samenleitern wird ein kleines Stück herausgetrennt. Dann werden die Enden zugenäht und / oder verschweißt und der winzige Schnitt in der Haut geschlossen.

Ein Mann ist nicht sofort zeugungsunfähig. Das liegt daran, dass sich hinter der Schnittstelle noch etliche befruchtungsfähige Samenfäden aufhalten. Diese müssen erst ausgestoßen werden. Aus diesem Grund wird nach ein paar Monaten in einer Nachuntersuchung festgestellt, ob alle Spermien ausgetreten sind oder nicht. Bis zu dieser Zeit sollte weiterhin normal verhütet werden.

Die beim Orgasmus ausgestoßene Flüssigkeitsmenge nach einer Vasektomie ist genau so groß wie vorher. Sie enthält nur keine Spermien mehr. Der eigentliche Eingriff führt daher zu keiner Veränderung der Libido und Potenz. Eventuell auftretende Störungen sind eher psychischer Natur. Der Pearl-Index im ersten Jahr nach der Operation beträgt 0,25<sup>21</sup>.

### 6.2.3 Schwangerschaftsverhütung mit Einsatz von Hormonen

Die Methode der Schwangerschaftsverhütung durch gezielte Gabe von Sexualsteroiden (Östrogene und Gestagene) während des Ovarialzyklus wurde 1960 in den USA (United States of America) von den Biochemikern Gregory Pincus und dem aus Österreich stammenden Carl Djerassi entwickelt, was damals einer medizinischen wie auch gesellschaftlichen Revolution gleichkam (= Anti-Baby-Pille). Dabei wird vor allem die Hemmung der GnRH-Freisetzung von Progesteron genutzt.

Es werden bei der Verhütung Östrogen-Gestagen-Kombinations- und Gestagen-Monopräparate verwendet. Als Östrogen wird in den meisten kombinierten Präparaten Ethinylestradiol eingesetzt, in wenigen anderen Mestranol und Estradiolcypionat.

Gestagenwirkungsstoffe in Kontrazeptiva werden in der Literatur oft je nach Entwicklungszeitraum (Anfang 60iger, 70iger und 80iger) in drei Präparategenerationen aufgeteilt. Zur ersten Generation zählen Norethisteronderivate Norethisteron, Ethynodioldiacetat, Lynestrenol, Norethynodrel und Dienogest, zur zweiten Norgestrel-verbundene Substanzen Levonorgestrel, Norgestrel sowie Norgestron, zur dritten Generation ebenfalls Norgestrel Derivate Desogestrel, Norgestimant und Gestoden. Weitere Wirkstoffe wie Drospirenon (in oraler Form), Medroxyprogesteronacetat (in Injektionslösung), Norelgestromin (im Pflaster) und Etonogestrel (im Vaginalring) sowie Cyproteron- und Chlormadionacetat (Hydroxyprogesteronderivate, in oraler Form) werden als unklassifiziert bezeichnet. Einige Gestagene werden nur in Kombinations- und andere ausschließlich in Monopräparaten verwendet<sup>35</sup>.

### 6.2.3.1 Hormonale Kontrazeption mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten

Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate enthalten künstlich hergestellte Östrogene und Gestagene, die den natürlichen weiblichen Geschlechtshormonen ähnlich sind. Diese Mittel haben folgende wichtigste Wirkungsmechanismen:

- Unterbindung des Eisprungs (Ovulationshemmung, Hauptmechanismus).
- Veränderungen der Konsistenz des Schleims im Gebärmutterkanal; auf diese Weise wird der Eintritt von Spermien in die Gebärmutter be- bzw. verhindert (Hemmung der Spermienasension).
- Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut, die die Einnistung einer befruchteten Eizelle erschweren (Nidationshemmung).

#### - Orale Kontrazeptiva (Pille bzw. Anti-Baby-Pille)

Der wichtigste Wirkungsmechanismus der oralen Kontrazeptiva (im allgemeinen Sprachgebrauch Pille bzw. Anti-Baby-Pille) ist die Unterdrückung des Eisprungs (Ovulation). Kombinationspräparate werden deshalb auch Ovulationshemmer genannt.

Die Wirkung erfolgt durch Hemmung der hypothalamischen GnRH und hypophysären Gonadotropinsekretion. Dadurch wird das Follikelwachstum, die Ovulation und Gelbkörperbindung gehemmt. Die Gestagenkomponente vermindert zusätzlich die Proliferation des Endometriums und steigert die Viskosität des Zervixschleims.

Bei richtiger Anwendung sind die oralen Kontrazeptiva sehr sicher, Pearl-Index 0,1 bis 0,9. Mehrere Faktoren wie Erbrechen, Durchfall, Einnahmefehler etc. beeinträchtigen jedoch die Wirksamkeit. Je nach Komponente kann es zu androgenen Nebenwirkungen kommen.

Die tägliche Östrogendosis lag früher über 50 µg / Tag und sank durch fortlaufende Weiterentwicklung bis auf 20 bis 30 µg / Tag bei den heutigen Präparaten (Mikropille). Kombinierte orale Kontrazeptiva gibt es als Ein-, Zwei- und Dreiphasenpräparate.

#### - Einphasenpräparate

Einphasenpräparate werden so bezeichnet, weil über den gesamten Zeitraum der Einnahme dieselbe Hormonkombination in gleicher Dosierung eingenommen wird. Sie sind die am meisten verbreiteten oralen Kontrazeptiva.

Bei Einphasenpräparaten (die am häufigsten angewendeten oralen Kontrazeptiva) wird 21 oder 22 Tage lang eine Pille eingenommen, gefolgt von sieben bzw. sechs Tagen Einnahmepause. In dieser Zeit tritt normalerweise eine Blutung ein. Bei Packungen mit 28 Tabletten gibt es keine Einnahmepause, sechs oder sieben dieser 28 Tabletten sind hormonfrei.

#### - Zwei- und Dreiphasenpräparate

Zwei- und Dreiphasenpräparate versuchen den Zyklus der Frau nachzuahmen. Bei diesen Präparaten ändert sich im Laufe des Einnahmezyklus zumindest die Gestagendosis. Die Östrogendosis bleibt 21 bis 22 Tage ungefähr konstant, die Gestagendosis steigt in dieser Zeit ein- oder zweimal deutlich an (Zwei- bzw. Dreiphasenpräparate). Weitere sechs bis sieben Tage wird kein Medikament eingenommen. Bei einigen Zweiphasenpräparaten werden in den ersten sechs Tagen Tabletten eingenommen, die ausschließlich Östrogen enthalten.

In der Gesamtgruppe der hormonalen Kontrazeptiva haben die Verordnungen 2005 im Vergleich zu 2004 geringfügig abgenommen. Während die Einphasenpräparate nahezu unverändert blieben, nahmen die wenigen Zwei- und Dreiphasenpräparate deutlich ab. Levonorgestrelhaltige Präparate sind trotz leichter Rückgänge weiterhin die führende Gruppe der Kontrazeptiva. Bei den Desogestrelkombinationen haben die Einphasenpräparate zu-, die Zwei- und Dreiphasenpräparate dagegen abgenommen. Gewachsen ist auch die Verordnung von Drospirenonhaltigen Präparaten<sup>58</sup>.

#### **- Hormonpflaster**

Das zurzeit einzige auf dem Markt befindliche Kontrazeptionspflaster (Evra®) ist ein 20 cm<sup>2</sup> großes Matrixpflaster, das täglich 20 µg Ethinylestradiol und 150 µg Norelgestromin in relativ konstanter Weise über die Haut an das Blut abgibt. Das Pflaster ist in der Wirkung der Pille sehr ähnlich und weist dieselben Nebenwirkungen auf.

Das Hormonpflaster wird auf den Bauch, den Po oder den Oberkörper geklebt. Dreimal in Folge wird es wöchentlich gewechselt, dann sollte es - wie dies in der Regel bei oralen Kontrazeptiva der Fall ist - eine Woche lang weggelassen werden.

Nach Herstellerangaben nahmen 3300 Frauen an den klinischen Tests zur Erprobung des Verhütungspflasters teil. In diesen klinischen Tests wurden vor allem schwerere Frauen (über 90 kg) trotz Anwendung der Hormonpflaster vereinzelt schwanger. Im Vergleich zur Pille vergaßen aber weniger Frauen den regelmäßigen Gebrauch. Der Pearl-Index liegt unter 0,9<sup>21</sup>. Der Hormonpflaster wurde 2005 im Vergleich zu 2004 deutlich häufiger verordnet<sup>58</sup>.

#### **- Vaginalring (NuvaRing)**

Der einzige zurzeit auf dem Markt befindliche Vaginalring ist der NuvaRing®. Es handelt sich hierbei um einen kontrazeptiven hormonhaltigen Ring aus transparentem flexiblen Kunststoff (Durchmesser: 5,4 cm).

Der Ring wird in die Vagina eingeführt und bleibt dort für drei Wochen. Nachdem der Ring eingesetzt ist, gibt er eine kontinuierlich niedrige Dosis der Hormone in den Körper frei. Täglich setzt NuvaRing® gleichmäßig 15 µg Ethinylestradiol und 120 µg Etonogestrel frei, die über die Scheidenwand aufgenommen werden. Die Wirkungsweise (Hemmung des Eisprungs) und die üblichen Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei oralen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten. Der Ring wird für eine einwöchige ringfreie Phase entfernt.

Die Frau legt den Ring selbst ein und kann ihn auch jederzeit wieder entfernen. Der Ring bleibt während des Geschlechtsverkehrs in der Vagina. Er kann jedoch - ohne dass die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigt ist - bis zu drei Stunden pro Tag aus der Vagina herausgenommen werden. Der Pearl-Index des NuvaRing® liegt unter 0,7<sup>21</sup>. Der Vaginalring wies 2005 einen besonderen hohen Verordnungsanstieg im Vergleich zu 2004 auf<sup>58</sup>.

### **6.2.3.2 Hormonale Kontrazeption mit Gestagen-Monopräparaten**

Monopräparate zur hormonalen Kontrazeption enthalten nur geringe Mengen eines Gestagens. Sie sind in oral zu verabreichender Form als so genannte Minipille auf dem Markt. Ferner gibt es verschiedene Formen von Depotpräparaten (zur Injektion, als Implantat und als Spirale).

Der Eingriff in den ovariellen Zyklus führt bei den meisten Gestagen-Monopräparaten nicht regelmäßig zur Unterdrückung der Ovulation. Entscheidend für die kontrazeptive Sicherheit sind vielmehr periphere Effekte, die aufgrund der kontinuierlichen Einnahme eines Gestagens hervorgerufen werden: Veränderungen des Zervixschleims, Lutealinsuffizienz, Herabsetzung der Spermienmotilität und Herabsetzung der Tubenmotilität.

#### **- Orale Kontrazeptiva (Minipille)**

Die Minipille ist eine reine Gestagentablette, die die Bedingungen für Befruchtung und Einnistung der Eizelle verschlechtert. Sie enthält meistens Norethisteron, Norgestrel, Levonorgestrel oder Desogestrel. Die freigesetzten Hormonmengen sind deutlich geringer, als bei der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva.

Die Minipille wird ununterbrochen eingenommen, wirkt erst nach 14 Tagen und muss auf drei Stunden genau eingenommen werden. Ein Einnahmefehler bedingt eine 14-tägige Phase fehlenden Schwangerschaftsschutzes. Die Minipille kann zu unregelmäßiger oder ausfallender Periode führen. Der Pearl-Index liegt zwischen 0,5 und 3,0<sup>21</sup>.

Die einzige zurzeit auf dem deutschen Markt befindliche reine gestagenhaltige Pille mit Ovulationshemmung enthält niedrig dosiertes Gestagen Desogestrel (Cerazette®). Sie verhindert den Eisprung, verändert die Gebärmutter Schleimhaut sowie die Konsistenz des Schleimpfropfs im Muttermund. Die Einnahme erfolgt ohne Intervall, wobei eine gelegentliche um zwölf Stunden verspätete Einnahme möglich ist. Das Präparat zeigte 2005 im Vergleich zu 2004 ein Zuwachs an Verordnungen<sup>58</sup>.

#### **- Injektionen (Dreimonatsspritze)**

Derzeit gibt es zwei Dreimonatsspritzen auf dem deutschen Markt: Injektionslösung mit 200 mg Nor-ethisteronenantat (Noristerat®) und Fertigspritze mit 150 mg Medroxyprogesteronacetat (Depot-medroxyprogesteronacetat - DMPA, Depo-Clinovir®). Injektionspräparate werden in den Gesäß- oder Oberarmmuskel gespritzt. Aus dem Depot im Muskel werden die Hormone langsam ins Blut freigesetzt und zu den Zielorganen transportiert.

Der Eisprung wird bei der Dreimonatsspritze meistens nur in den ersten vier bis acht Wochen verhindert. Danach bleibt die kontrazeptive Wirkung aber erhalten, weil die Dreimonatsspritze das Wachstum der Gebärmutter Schleimhaut bremst und den Schleim im Gebärmutterhals für Spermien undurchdringlich macht. Der Pearl-Index beträgt 0,3 bis 1,4<sup>21</sup>.

Nebenwirkungen der Injektionen entsprechen weitgehend denen der Pille. Abruptes Absetzen ist aber nicht möglich. Es kommt häufig zu Blutungsstörungen, vor allem in den ersten Wochen der Anwendung. Nach längerer Anwendung der Dreimonatsspritze kann es auch zum vollständigen Ausbleiben der Blutungen kommen, da der Aufbau der Gebärmutter Schleimhaut stark unterdrückt wird. Das Wiedereinsetzen des Eisprunges nach dem Absetzen kann bis zu einem Jahr dauern. Als mögliche Nebenwirkung der Injektionen wird häufig die Minderung der Knochendichte (Osteopenie) genannt.

#### **- Implantate (Verhütungsstäbchen)**

Das einzige zurzeit auf dem Markt befindliche Hormonimplantat ist das Implanon®. Das Stäbchen von 4 cm Länge und 2 mm Durchmesser enthält 68 mg kristallines disperses Etonogestrel (3-Ketodesogestrel). Das Implantat wird auf der Innenseite des Oberarmes direkt unter die Haut für die Zeit bis zu drei Jahren eingesetzt und kann bei Kinderwunsch entfernt werden. In den ersten fünf bis sechs Wochen beträgt die Freisetzungsrate ca. 60 bis 70 µg / Tag Etonogestrel. Ende des ersten Jahres sinkt die Freisetzungsrate auf ca. 35 bis 45 µg / Tag, bis zum Ende des zweiten Jahres auf 30 bis 40 µg / Tag und bis zum Ende des dritten Jahres auf 25 bis 30 µg / Tag.

Die kontrazeptive Wirkung besteht in der Hemmung des Eisprunges und Veränderung der Viskosität des Gebärmutterhals Schleimes. Das Stäbchen kann zu unregelmäßigen Blutungen führen und Akne auslösen. Der Pearl-Index liegt bei unter 0,1<sup>21</sup>. Das Entfernen der Stäbchen kann nach -Angaben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Nebenwirkungen (AKDAE) schwierig und in seltenen Fällen unmöglich sein<sup>2</sup>.

#### **- Hormonspirale**

Das Levonorgestrel-haltige IUS (Mirena®) besteht aus einem T-förmigen Polyethylenträger und einem Zylinder, der Levonorgestrel enthält. Neben dem Wirkungsmechanismus der Spirale führt die kontinuierliche lokale (= intrauterine) Freisetzung von 20 µg / Tag Levonorgestrel zur (reversiblen) Endometriumatrophie. Durch die Viskositätszunahme des Zervixschleims und die biochemische Veränderung der Utero-Tubar-Flüssigkeit wird die Migration von Spermien in Uterus und Tuben gehemmt. Sollte wider Erwarten doch eine Eizelle befruchtet werden, könnte sie sich nicht in der Gebärmutter Schleimhaut einnisten.

In den ersten drei bis sechs Monaten können allerdings gehäuft Zwischenblutungen auftreten. Grund dafür ist die nur langsam eintretende Reduktion der Gebärmutter Schleimhautdicke. Bei 10 bis 20 % der Frauen kann die Blutung auch ganz ausbleiben (Amenorrhoe). Die Hormonspirale verfügen über einen sicheren Schwangerschaftsschutz mit einem Pearl-Index von 0,16<sup>21</sup>. Die Hormonspirale kann normalerweise drei bis fünf Jahre in der Gebärmutter verbleiben.

#### **6.2.3.3 Notfallkontrazeption (Postkoitale Pille bzw. Pille danach)**

Präparate zur Notfallkontrazeption wirken auf zweierlei Weise: Sie verhindern den Eisprung und damit die Befruchtung einer reifen Eizelle durch Spermien, wenn der Geschlechtsverkehr vor dem Eisprung stattgefunden hat (in dieser Phase ist die Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung am höchsten). Sie verhindern außerdem die Einnistung einer bereits befruchteten Eizelle in die Gebärmutter, wenn der Geschlechtsverkehr nach dem Eisprung stattgefunden hat.

Es gibt verschiedene Präparate und Regime der Notfallkontrazeption: z. B. reine Gestagenpräparate (Levonorgestrel zweimal 0,75 mg bzw. einmal 1,5 mg), Antiprogestogene (Mifepriston, einmal, verschiedene Dosierungen möglich), Östrogen-Gestagen-Kombinationen (100 µg Ethinylestradiol und 0,5 mg Levonorgestrel als Yuzpe-Methode, zweimal innerhalb von zwölf Stunden). In Deutschland werden gegenwärtig nur Präparate mit Levonorgestrel vertrieben.

Die Präparate können aber nur wirken, wenn die ersten Tabletten innerhalb von 48 bis 72 Stunden (je nach Präparat) nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden. Durch die kurzzeitige, hoch dosierte Hormonbehandlung wird innerhalb einer Woche eine Blutung ausgelöst.

Je früher nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr die Hormongabe erfolgt, desto größer ist die Zuverlässigkeit der Methode. Blutungsstörungen, ein Spannungsgefühl in den Brüsten und Übelkeit sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen. Für den regelmäßigen Gebrauch ist die Pille danach nicht geeignet. Notfallkontrazeption in den ersten 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr reduziert das Schwangerschaftsrisiko um 75 %<sup>70</sup> (keine genauen Daten zum Pearl-Index vorhanden).

#### 6.2.4 Kosten der hormonalen Kontrazeptiva

Die Verkaufspreise der N2-Packungen (für drei Zyklen) oraler hormonaler Kontrazeptiva betragen in Deutschland ca. 21 bis 37 Euro, der Dreimonatsspritzen ca. 29 bis 30 Euro, des Hormonpflasters und des Vaginalrings ca. 38 bis 40 Euro (Tabelle 2). Der Preis für Hormonimplantate wird mit 194 Euro pro drei Jahre Anwendung angegeben, für Notfallkontrazeptiva 16 bis 18 Euro pro einmalige Anwendung<sup>57</sup>. Die durchschnittlichen Tagestherapiekosten für orale Kontrazeptiva werden zwischen 0,22 und 0,39 Euro geschätzt, für Injektionen 0,30 Euro, für Hormonpflaster 0,47 Euro und für Vaginalring 0,48 Euro<sup>58</sup>.

Zum Vergleich: die Kosten für Spermizide in Deutschland betragen ca. 10 bis 15 Euro pro Packung, für Kondome für Männer ca. 0,5 Euro und für Frauen ca. 5 Euro pro Stück, für Diaphragma ca. 20 Euro pro Stück, für Portiokappe ca. 25 Euro / Stück, für Kupferspirale ca. 150 Euro / Stück, für Hormonimplantat ca. 300 Euro / Stück, für Hormonspirale ca. 300 Euro / Stück<sup>7</sup>.

Im Allgemeinen gehören Verhütungsmittel in Deutschland derzeit nicht zur Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Seit August 1994 werden die Kosten für verschreibungspflichtige Verhütungsmittel bei Frauen bis zum 20. Lebensjahr übernommen (Paragraph 24a des Sozialgesetzbuchs V, zitiert nach der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin<sup>21</sup>).

Bei Sozialhilfeempfängerin übernahmen bis Ende 2003 die Sozialämter die Kosten für Verhütungsmittel. Seit dem in Krafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes vom 19. November 2003 wurde die rechtliche Grundlage so geändert, dass die Kommunen die Freiheit haben, selbst über die Kostenübernahme von Verhütungsmitteln zu entscheiden. In vielen Städten gibt es deshalb keine Kostenübernahme für Sozialhilfeempfängerinnen mehr.

Tabelle 2: Kosten der in der Roten Liste® 2006 aufgeführten hormonalen Kontrazeptiva (Euro)

Handelsname	EE (µg)	Progesteron (µg)	1 Zykl.	3 Zykl.	6 Zykl.
Kombinierte Kontrazeptiva			(Kosten in Euro)		
	<i>Tabl., Drgs.</i>	<b><i>Einphasenpräparate</i></b>			
Balanca® Filmtabletten (21 F-Tabl.)	30	Chlormadinonacetat 2000	16,50	29,99	49,98
Belara® Filmtabletten (21 F-Tabl.)	30	Chlormadinonacetat 2000	16,50	29,99	49,98
Cilest® Tabletten (21 Tabl.)	35	Norgestimat 250	13,90	21,20	31,18
Conceplan® M Filmtabletten (21 F-Tabl.)	30	Norethisteron 500	13,90	21,99	39,97

Fortsetzung Tabelle 2: Kosten der in der Roten Liste® 2006 aufgeführten hormonalen Kontrazeptiva (Euro)

Handelsname	EE (µg)	Progesteron (µg)	1 Zykl.	3 Zykl.	6 Zykl.
	<i>Tabl., Drgs</i>	<b>Einphasenpräparate</b>	(Kosten in Euro)		
Desmin® 20 Filmtabletten (21 F-Tabl.)	20	Desogestrel 150	13,94	22,11	39,22
Desmin® 30 Filmtabletten (21 F-Tabl.)	30	Desogestrel 150	13,94	22,11	39,22
EVE® 20 Filmtabletten (21 F-Tabl.)	20	Norethisteron 500	16,66	30,39	53,99
Femigoa® Dragees (21 Drg.)	30	Levonorgestrel 150	13,66	22,23	35,47
Femovan® Dragees (21 Drg.)	30	Gestoden 75	17,95	34,20	57,21
Femranette AL mikro Dragees (21 Drg.)	30	Levonorgestrel 150	13,21	21,20	34,99
Gravistat® 125 Tabletten (21 Tabl. )	50	Levonorgestrel 125	17,19	30,83	56,00
LAMUNA® 20 Filmtabletten (F-Tabl.)	20	Desogestrel 150	13,51	20,67	
LAMUNA® 30 Filmtabletten (F-Tabl.)	30	Desogestrel 150	13,51	20,67	
Leios® Dragees (21 Drg.)	20	Levonorgestrel 100	16,32	29,37	49,16
Lovelle® Tabletten (21 Tabl.)	20	Desogestrel 150	16,15	29,45	47,95
Marvelon® Filmtabletten (21 F-Tabl.)	30	Desogestrel 150	16,95	29,89	49,95
Microgynon® Dragees (21 Drg.)	30	Levonorgestrel 150	13,71	21,16	32,19
Minisiston® Tabletten (21 Tabl.)	30	Levonorgestrel 125	13,85	21,53	33,30
Minulet® Dragees (21 Drg.)	30	Gestoden 75	18,57	37,27	
Miranova® Dragees (21 Drg.)	20	Levonorgestrel 100	16,19	28,57	
MonoStep® Dragees (21 Drg.)	30	Levonorgestrel 125	13,85	21,53	
Ovovesta® M Tabletten (22 Tabl.)	37,5	Lynestrenol 750	18,80	36,90	
Petibelle® Filmtabletten (21 F-Tabl.)	30	Drospirenol 3000	17,59	33,35	56,87
Valette® Tabletten (21 Tabl.)	30	Dienogest 2000	16,50	29,99	49,98
Yasmin® Filmtabletten (21 F-Tabl.)	30	Drospirenol 3000	17,59	33,35	56,87
<b>Zweiphasenpräparate</b>					
Biviol® Tabletten (7 / 15 Tabl.)	40 / 30	Desogestrel 25 / 125	16,15	29,45	47,95
Neo-Eunomin® Filmtabletten (11 / 11 F-Tabl.)	50 / 50	Chlormadinonacetat 1000 / 2000	16,25	29,36	53,56
Oviol® 22 Tabletten (7 / 15 Tabl.)	50 / 50	Kein / Desogestrel 125	17,95	34,85	59,98
Oviol® 28 Tabletten (7 / 15 Tabl.)	50 / 50	Kein / Desogestrel 125	17,95	33,95	
<b>Dreiphasenpräparate</b>					
NovaStep® Dragees (6 / 5 / 10 Drg.)	30 / 40 / 30	Levonorgestrel 50 / 75 / 125	13,76	22,97	
Novial® Filmtabletten (7 / 7 / 7 F-Tabl.)	35 / 30 / 30	Desogestrel 50 / 100 / 150	14,20	23,90	37,90
Pramino® Tabletten (7 / 7 / 7 Tabl.)	35 / 35 / 35	Norgestimat 180 / 215 / 250	16,50	29,59	
Synphasec® Tabletten (7 / 9 / 5 Tabl.)	35 / 35 / 35	Norethisteron 500 / 1000 / 500	14,60	24,75	42,99
Triette AL Dragees (6 / 5 / 10 Drg.)	30 / 40 / 30	Levonorgestrel 50 / 75 / 125	13,50	22,10	36,99
Trigoa® Dragees (6 / 5 / 10 Drg.)	30 / 40 / 30	Levonorgestrel 50 / 75 / 125	14,00	23,29	37,83
TriNovum® Tabletten (7 / 7 / 7 Tabl.)	35 / 35 / 35	Norethisteron 500 / 750 / 1000	15,66	27,29	
Triquilar® Dragees (6 / 5 / 10 Drg.)	30 / 40 / 30	Levonorgestrel 50 / 75 / 125	15,94	28,11	47,49
Trisiston® Tabletten (6 / 6 / 9 Tabl.)	30 / 40 / 30	Levonorgestrel 50 / 75 / 125	15,94	28,11	47,49
<b>Hormonpflaster</b>					
EVRA® transdermales Pflaster (3 Pfl.)	600	Norelgestromin 6000	19,36	38,43	
<b>Vaginalring:</b>					
NuvaRing® Vaginales Freisetzungssystem	15mg /Tag	Etonogestrel 120 /Tag total:			
	2,7 mg	total 11,7 mg	19,81	40,00	
<b>Progestogen Monopräparate</b>					
<i>Tabl., Drgs.</i>					
Cerazette® Filmtabletten (28 F-Tabl.)	-	Desogestrel 75	16,80	31,48	52,95
Microlut® Dragees (28 Drg.)	-	Levonorgestrel 30	16,21	28,90	
28 mini Tabletten (28 Tabl.)	-	Levonorgestrel 30	15,38	25,03	44,00

Fortsetzung Tabelle 2: Kosten der in der Roten Liste® 2006 aufgeführten hormonalen Kontrazeptiva (Euro)

Handelsname	EE (µg)	Progesteron (µg)	1 Zykl.	3 Zykl.	6 Zykl.
<b>Injektionen</b>					
Depo-Clinovir® Suspension in Fertigspritzen	-	Medroxyprogesteronacetat 150		29,94	
Noristerat® Injektionslösung	-	Norethisteronenantat 200		28,95	
<b>Implantaten</b>					
Implanon® Implantat (mit Appl.)	-	Etonogestrel 68 mg	<i>Pro 3 Jahre:</i>		193,80
Nottfallkontrazeption					
<b>Tabl., Drgs.</b>					
duofem® 750 Mikrogramm Tabl. (2 St.)	-	Levonorgestrel 750	<i>pro Anwendung:</i>	16,43	
Levogynon® 750 Mikrogramm Tabl. (2 St.)	-	Levonorgestrel 750	<i>pro Anwendung:</i>	17,34	
unofem® 1,5 mg Tabl. (1 St.)	-	Levonorgestrel 1500	<i>pro Anwendung:</i>	16,43	

Drgs. = Dragees. EE = Ethinylestradiol. Filmtabl. = Filmtablette. St. = Stück. Tabl. = Tablette.

## 6.3 Fragestellungen

### 6.3.1 Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

- Welchen medizinischen Nutzen und Risiken haben hormonale Kontrazeptiva bei Frauen?

### 6.3.2 Ökonomische Bewertung

Im ökonomischen Teil soll folgende Fragestellung bearbeitet werden:

- Welche gesundheitsökonomischen Erkenntnisse von Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen liegen vor?

### 6.3.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Die ethisch-soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

- Welche ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind zu beachten?

## 6.4 Medizinische Bewertung

### 6.4.1 Methodik

Die medizinische Bewertung basiert primär auf publizierten systematischen Literaturübersichten zu Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva. Dabei wurden ausschließlich systematische Übersichten auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT), Kohorten- bzw. kontrollierter klinischer Studien (CCT) und Fall-Kontrollstudien berücksichtigt. Die alleinige Betrachtung von systematischen Übersichten auf Basis von RCT scheint für dieses Thema unzureichend, da die zu erwarteten ungewollten Schwangerschaften und gesundheitsrelevanten schweren Nebenwirkungen (Thrombosen, Neoplasien) selten sind. Es werden auch ethische Bedenken gegenüber der Durchführung von RCT vor allem im Vergleich zu keiner Intervention angeführt.

Konnten Ergebnisse für bestimmte Endpunkte aus systematischen Übersichten nicht gewonnen werden, wurden auch Resultate aus den in der Recherche identifizierten nicht-systematischen Übersichten berücksichtigt. Die nicht-systematischen Übersichten wurden auch verwendet, um die Vollständigkeit der vorliegenden Literaturrecherche zu überprüfen und um die Ergebnisse der eigenen Informationssynthesen mit den jeweiligen Aussagen der systematischen Übersichten zu vergleichen.

#### 6.4.1.1 Informationsquellen und Recherchen

Die Literaturrecherche wurde in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE ab 2000, MEDLINE Alert, EMBASE ab 2000, EMBASE Alert, SciSearch ab 2000, BIOSIS ab 2000, DAHTA-Datenbank, INAHTA-Datenbank, NHS EED-Datenbank, NHS-CRD-DARE, GMS, ETHMED, CCMed, MEDIKAT sowie Cochrane Database of Systematic Reviews und Verlagsdatenbanken von Karger, Kluwer, Springer und Thieme nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren im April 2006 aus-

geführt. Die durch die Machbarkeitsanalyse der DAHTA@DIMDI (Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information) vordefinierte Beschränkung der Recherche auf den Zeitraum nach 2000 wurde übernommen. Die Literaturrecherche wurde mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA@DIMDI durchgeführt.

Entsprechend der Anforderungen der DAHTA@DIMDI wurde die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und Boolesche Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben wurden elektronisch gespeichert. Neben den anderen standardisierten Modulen beinhaltet die vorliegende Recherchestrategie einen individuell von DAHTA@DIMDI erstellten Rechercheblock zur Selektion der Treffer mit Stichwörtern zu Nutzen und Risiken.

Die von DAHTA@DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet.

Weitere Übersichtspublikationen darunter systematische Übersichten der Cochrane Library, ausgewählten Metaanalysen aus dem Zeitraum vor 2000 und Monographien der International Agency for Research on Cancer (IARC) wurden durch Referenzen in den vorliegenden Publikationen und Kontakte mit Experten identifiziert.

#### **6.4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, wurden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA@DIMDI (§3 des Handbuchs für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten vom Juli 2006<sup>20</sup>) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgte in drei Schritten. In der ersten Sichtung wurden ausschließlich Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige Reviewer waren bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Da die Ergebnisse der Literaturrecherche insgesamt 6611 Treffer für alle Endpunkte und Studientypen enthielten, mussten sie unter den vorliegenden Rahmenbedingungen einer weiteren Selektion unterworfen werden. Die Treffer wurden für die medizinische sowie die ökonomische Bewertung jeweils in Gruppen entsprechend der Suchstrategie für HTA-Berichte (s. Anhang) - in Übersichten / Metaanalysen, RCT / CCT und weitere Studien aufgeteilt.

Zunächst wurden die Rechercheergebnisse für HTA-Berichte und Übersichten / Metaanalysen kombiniert. Die Bewertung dieser Treffer erfolgte nach üblichem Schema der Literatúrauswahl. In der ersten Sichtung wurden ausschließlich Titel der Literaturstellen analysiert und in der zweiten die Zusammenfassungen.

Bei den ersten beiden Sichtungen wurden Literaturstellen zur medizinischen Bewertung nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sicher zumindest eines der folgenden Merkmale in der Publikation festgestellt werden konnte:

- a) Es handelte sich in einer Publikation nicht um hormonale Kontrazeptiva.
- b) Es handelte sich nicht um Untersuchungsergebnisse bei Frauen im gebärfähigen Alter.
- c) Es wurden in der Publikation primär nicht klinische Parameter als Endpunkte bewertet.
- d) Es handelte sich nicht um eine Studienübersichtsarbeit.

Die Literaturrecherche für RCT / CCT und für weitere Studien identifizierte insgesamt mehr als 5000 Treffer. Diese Treffer wurden deswegen einer weiteren Selektion im Literaturverwaltungsprogramm „Reference Manager“ (RefMan) zur Identifikation zusätzlicher relevanter Übersichtsarbeiten unterzogen.

Die Bewertung dieser Treffer erfolgte in einem Schritt. In dieser Sichtung wurden sowohl Titel als auch die Zusammenfassungen der Literaturstellen analysiert. Es wurden die gleichen Selektionskriterien wie bei der Bewertung der Treffer für HTA-Berichte, Übersichten und Metaanalysen angewendet.

Anschließend wurden die beiden Ergebnisse der Publikationsselektion kombiniert. Zur Durchsicht im Volltext ausgewählte Literaturquellen wurden beim DIMDI bestellt.

Die nach der Sichtung der Zusammenfassungen in die weitere Analyse eingeschlossenen und aus der weiteren Analyse ausgeschlossenen Publikationen wurden an die DAHTA@DIMDI zur Archivierung verschickt.

Bei der dritten Sichtung (Volltexte) wurden alle identifizierten Literaturstellen in systematische Übersichten (in der Publikation sollen möglichst präzise Angaben zum Zeitraum der Literaturrecherche und zur Suchstrategie präsentiert werden), nicht-systematische Übersichten, primäre Studien sowie weitere Publikationen (z. B. Kommentare, Fallbeschreibungen) aufgeteilt.

#### **6.4.1.3 Identifikation und Bewertung der relevanten Übersichtspublikationen**

Aus den identifizierten veröffentlichten systematischen Übersichten wurden die aktuellsten (nach angegebenem Datum der Literaturrecherche in der Publikation bzw. Publikationsdatum) und die vollständigsten (nach Anzahl identifizierter bzw. berücksichtigter Studien) systematischen Übersichten auf Basis der höchsten verfügbaren Evidenz ausgewählt und in die vorliegende Analyse eingeschlossen. Publikationen mit Einschränkungen der Fragestellung auf sehr selektierte Patientengruppen wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt. Zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander wurden ausschließlich systematische Übersichten von RCT in die Analyse einbezogen.

Die Definition der klinisch relevanten Endpunkte hinsichtlich Nutzen und Risiken bei der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva ist ein sehr wichtiger Aspekt der Informationsbewertung. Es wurde bei der vorliegenden Analyse versucht, möglichst viele klinisch relevante Endpunkte zu berücksichtigen. Vorrangig wurden neben der kontrazeptiven Wirksamkeit die häufigsten und die mit den schwerwiegendsten Folgen verbundenen Nebenwirkungen (z. B. Thrombosen und Neoplasien) sowie die direkt im Zusammenhang mit dem Wirksamkeitsmechanismus stehenden Endpunkte (z. B. Auswirkungen auf den Menstrualzyklus) bewertet.

Die Zuordnung von Endpunkten zu Nutzen bzw. Risiken erscheint in vielen Fällen eindeutig (z. B. Senkung bzw. Steigerung der Neoplasieraten, Steigerung der Thromboseraten), in anderen Fällen ist eine Zuordnung allerdings schwierig (z. B. Amenorrhöen während der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten). Ergebnisse für diese Endpunkte wurden diskutiert.

Da die vorhandenen Publikationen nicht das gesamte bekannte Nutzen- und Risikospektrum hormonaler Kontrazeptiva abdeckten, wurden zusätzlich Angaben zur Wirksamkeit der hormonalen Kontrazeptiva aus der Monographie von Trussell (im Buch Hatcher et al.<sup>65</sup>, zitiert nach WHO<sup>70</sup>) und der gemeinsamen Stellungnahme Empfängnisverhütung der DGGEF in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e. V.<sup>21</sup> sowie Angaben zu weiteren Nutzen und Risiken aus aktuellen nicht-systematischen Übersichten, die das breiteste Spektrum an Endpunkten bei der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva zusammenfassten, verwendet.

Bei der Bewertung von relevanten Übersichtsarbeiten wurden folgende Gliederungspunkte berücksichtigt: Fragestellung, Methodik der Berichterstellung und Informationssynthese, Zusammenfassung der Ergebnisse.

#### **6.4.1.4 Informationssynthese**

Die methodischen Aspekte der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten sowie ihre Ergebnisse wurden in entsprechenden Tabellen zusammengefasst. Informationsquellen und -synthesen dieser Artikel, Gesamteffekte der hormonalen Kontrazeptiva, Effekte nach Absetzen der Medikamente sowie Abhängigkeit der Effekte von Östrogendosis und Gestagentypen wurden in diesen Tabellen abgebildet. Die Informationssynthese aus allen Informationsquellen erfolgte für alle untersuchten Parameter qualitativ, wobei größere, aktuellere und qualitativ bessere systematische Übersichten mehr Gewicht erhielten. Eine eigene Metaanalyse der Ergebnisse von Primärstudien erschien unter den gegebenen Rahmenbedingungen nicht machbar.

Abschließend wurden den durch die Informationssynthese gewonnenen Ergebnissen eine Evidenzebene in Anlehnung an die Empfehlungen des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)<sup>9</sup> zugeschrieben:

- 1a – Evidenz aus systematischer Übersicht von RCT
- 2a – Evidenz aus systematischer Übersicht von Kohortenstudien
- 3a – Evidenz aus systematischer Übersicht von Fall-Kontrollstudien
- 4 – Evidenz aus nicht-systematischen Übersichten (eigene Zuordnung, Zusammenfassung weiterer Evidenzstufen der CEBM-Einteilung).

### 6.4.1.5 Prozess der Berichterstellung

Die medizinische Bewertung zum Thema des Berichtes geschah ohne externe Einflussnahme durch Industrie und Politik. Die Literaturrecherche wurde von der DAHTA@DIMDI nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren durchgeführt. Die vorliegende Analyse wurde einer internen sowie einer externen Begutachtung unterzogen.

## 6.4.2 Ergebnisse

### 6.4.2.1 Identifikation der relevanten Informationsquellen

#### 6.4.2.1.1 Analyse der quantitativen Literaturrecherche

Die Literaturrecherche fand im April 2006 statt und ergab insgesamt 6611 Treffer (1168 Reviews / Metaanalysen, zehn HTA-Berichte, 3049 medizinische RCT / CCT, 2384 medizinische Studien). Nach den weiteren Selektionen wurden insgesamt 1439 Titel und 409 Zusammenfassungen durchgesehen. 180 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt und 179 durchgesehen, davon 107 zu Übersichtsarbeiten sowie 59 zu Originalstudien zum Thema des Berichts (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Analyse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung**

	<b>Anzahl Treffer</b>
Literaturrecherche vom DIMDI: Reviews / Metaanalysen	1168
Literaturrecherche vom DIMDI: HTA	10
Kombination: Reviews / Metaanalysen oder HTA	1176 (2 „Overlap“)
Durchgesehene Titel (erste Sichtung)	1176
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Titels	1030
Durchgesehene Zusammenfassungen (zweite Sichtung)	146
Ausgeschlossen nach Durchsicht der Zusammenfassung	58
Ausgewählt zu Durchsicht im Volltext	88
Literaturrecherche vom DIMDI: medizinische RCT / CCT	3049
Literaturrecherche vom DIMDI: medizinische Studien	2384
Selektiert zur Durchsicht der Zusammenfassungen	263
Durchgesehene Titel und Zusammenfassungen (zweite Sichtung)	263
Ausgeschlossen nach Durchsicht der Zusammenfassung	171
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext	92
Alle zur Durchsicht im Volltext ausgewählte Publikationen	180
	<b>Anzahl Publikationen</b>
Fehlende Publikationen	1
Durchgesehene Publikationen im Volltext (dritte Sichtung):	179
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts	165
Kein Thema des Berichts	7
Kommentare	3
Nicht-systematische Übersichten	79
Systematische Übersichten	14
Fallberichte (case-reports)	3
Studien	59
Insgesamt eingeschlossen	14
Systematische Übersichten	13
Nicht-systematische Übersichten	1
Zusätzlich identifizierte und eingeschlossene Übersichtspublikationen	20
Systematische Übersichten	18
Nicht-systematische Übersichten	2

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. HTA = Health Technology Assessment.  
RCT / CCT = Randomisierte kontrollierte / kontrollierte klinische Studie.

### 6.4.2.1.2 Identifikation der relevanten Übersichtspublikationen

Aus insgesamt 27 identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten wurden schließlich 13 Informationsquellen als relevante Übersichtspublikationen nach den Aktualitäts- und Vollständigkeitsprinzipien für die Erstellung des vorliegenden Berichtes ausgewählt und 14 ausgeschlossen (Tabelle 4). Zusätzlich wurden 16 systematische Übersichtspublikationen vor allem zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander, zwei Übersichten der IARC von 1999<sup>43</sup> und von 2005<sup>44</sup> zu verschiedenen Krebsrisiken, zwei nicht-systematische Übersichtspublikationen mit Angaben zur Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva, die Monographie von Trussell<sup>65</sup>, die gemeinsame Stellungnahme der DGGEF in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e. V.<sup>21</sup> sowie eine bei der Literaturrecherche identifizierte nicht-systematische Übersicht mit aktuellen Daten über weitere Nutzen und Risiken<sup>19</sup> berücksichtigt.

**Tabelle 4: Ausgewählte Übersichtspublikationen**

Publikation	Thematik
<i>Vergleich hormonale vs. keine hormonalen Kontrazeptiva</i>	
Gomes und Deitcher <sup>35</sup>	Venöse Thromboembolien bei hormonalen Kontrazeptiva
Hennessy et al. <sup>38</sup>	Venöse Thromboembolien bei hormonalen Kontrazeptiva
Kemmeren et al. <sup>47</sup>	Venöse Thromboembolien bei hormonalen Kontrazeptiva
Gillum et al. <sup>32</sup>	Ischämischer Schlaganfall bei oralen Kontrazeptiva
Chan et al. <sup>10</sup>	Schlaganfall bei oralen Kontrazeptiva mit Östrogendosis < 50 µg
Khader et al. <sup>48</sup>	Myokardinfarkt bei oralen Kontrazeptiva
Spitzer et al. <sup>62</sup>	Myokardinfarkt bei oralen Kontrazeptiva der dritten Generation
Baillargeon et al. <sup>4</sup>	Kardiovaskuläre Erkrankung bei Kontrazeptiva mit Östrogendosis < 50 µg
Smith et al. <sup>59</sup>	Zervikalkarzinome bei hormonalen Kontrazeptiva
CGHFBC <sup>13</sup> (zus.)	Brustkrebs bei hormonalen Kontrazeptiva
Kahlenborn et al. <sup>45</sup> (zus.)	Brustkrebs bei hormonalen Kontrazeptiva
Fernandez et al. <sup>24</sup> (zus.)	Kolorektalkarzinoma bei hormonalen Kontrazeptiva
Mohllajee et al. <sup>54</sup>	Sexuell übertragbare Krankheiten bei hormonalen Kontrazeptiva
Hussain <sup>41</sup>	Blutdruck bei oralen Gestagen-Monopräparaten
Loder et al. <sup>50</sup>	Kopfschmerzen bei kombinierten oralen Kontrazeptiva
Gallo et al. <sup>31</sup> (zus.)	Gewichtsveränderungen bei kombinierten Kontrazeptiva
Kahn et al. <sup>46</sup>	Risiko für Diabetes mellitus und Gestageninjektionen bzw. -implantate
Arowojolu et al. <sup>1</sup> (zus.)	Hautakne bei kombinierten oralen Kontrazeptiva
DGGEF <sup>21</sup> (zus., NSÜ)	Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva (nicht-systematische Übersicht)
Trussell <sup>70</sup> (zus., NSÜ)	Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva (nicht-systematische Übersicht)
IARC <sup>44</sup> (zus.)	Risiken für verschiedene Krebsarten bei kombinierten oralen Kontrazeptiva
IARC <sup>43</sup> (zus.)	Risiken für verschiedene Krebsarten bei Progesteron-Monopräparaten
D'Souza und Guillebaud <sup>19</sup> (NSÜ)	Verschiedene Nutzen und Risiken (nicht-systematische Übersicht)
<i>Vergleich hormonaler Kontrazeptiva</i>	
Gallo et al. <sup>30</sup> (zus.)	20 mcg vs. > 20 mcg kombinierte orale Kontrazeptiva
Maitra et al. <sup>51</sup> (zus.)	Gestagentypen in kombinierten oralen Kontrazeptiva
Vliet et al. <sup>68</sup> (zus.)	Bi- vs. monophasische kombinierte orale Kontrazeptiva
Vliet et al. <sup>66</sup> (zus.)	Bi- vs. triphasische kombinierte orale Kontrazeptiva
Vliet et al. <sup>67</sup> (zus.)	Tri- vs. monophasische kombinierte orale Kontrazeptiva
Edelmann et al. <sup>23</sup> (zus.)	Kontinuierliche vs. zyklische Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva
Gallo et al. <sup>28</sup> (zus.)	Hormonpflaster und Vaginalring vs. kombinierte orale Kontrazeptiva
French et al. <sup>26</sup> (zus.)	Hormonspirale vs. andere reversible Kontrazeptiva
Draper et al. <sup>22</sup> (zus.)	Gestageninjektionen untereinander
Gallo et al. <sup>29</sup> (zus.)	Kombinierte Injektionen untereinander
Cheng et al. <sup>11</sup> (zus.)	Postkoitale Kontrazeptionsmittel untereinander

CGHFBC = Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. DGGEF = Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. IARC = International Agency for Research on Cancer. NSÜ = Nicht-systematische Übersicht. zus. = Zusätzlich identifizierte und eingeschlossene Übersichtsarbeiten.

Weitere 14 identifizierte systematische Übersichtsarbeiten<sup>14, 18, 27, 33, 36, 42, 52, 53, 61, 69, 72</sup> wurden aus der Bewertung ausgeschlossen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ausgeschlossene systematische Übersichtspublikationen

Publikation	Ausschlussgrund
Spitzer et al. <sup>61</sup>	Ergebnisse berücksichtigt bei Gomes und Deitcher 2004
Middeldorp <sup>52</sup>	Keine Analyse der Primärstudien
Mohllajee et al. <sup>53</sup>	Sehr selektierte Patientinnengruppe, mit thrombogenetischen Mutationen
Wu et al. <sup>72</sup>	Sehr selektierte Patientinnengruppe, mit Thrombophilie
Green et al. <sup>36</sup>	Ergebnisse berücksichtigt bei Mohllajee et al. 2006a
Curtis <sup>15</sup>	Sehr selektierte Medikamentengruppe, Hormonimplantate
Curtis et al. <sup>16</sup>	Nicht aktuell, siehe Curtis et al. 2006a und Curtis et al. 2006b.
Curtis et al. <sup>18</sup>	Sehr selektierte Patientinnengruppe, mit Migränen
Curtis et al. <sup>17</sup>	Sehr selektierte Patientinnengruppe, mit Hypertonie
Ikomi und Pepra <sup>42</sup>	Sehr selektierte Patientinnengruppe, mit Menorrhagia
Costa und Doyle <sup>14</sup>	Sehr selektierte Patientinnengruppe, nach Molenschwangerschaft
van Vliet et al. <sup>69</sup>	Ergebnisse berücksichtigt bei Vliet et al. 2006a
Goa et al. <sup>33</sup>	Ergebnisse berücksichtigt bei Gallo et al. 2003
French et al. <sup>27</sup>	Ergebnisse berücksichtigt bei Gallo et al. 2004

#### 6.4.2.2 Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva

##### 6.4.2.2.1 Bewertung Übersichtspublikationen

Es konnten keine systematischen Übersichten zur Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva identifiziert werden. Zwei offensichtlich nicht-systematische Übersichtsarbeiten mit Angaben zur Wirksamkeit verschiedener Kontrazeptiva wurden in die Bewertung einbezogen.

„**Contraceptive Efficacy**“. Trussell J. In: „**Contraceptive Technology**“, 18th revised Edition. Hatcher R, Trussell J, Stewart F, Nelson A, Cates W, Guest F, Kowal D<sup>65</sup> (zitiert nach „**Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use**“, 3rd. Edition<sup>70</sup>).

##### Fragestellung

Zusammenfassung der Evidenz zur Wirksamkeit verschiedener Kontrazeptiva.

##### Methodik

Es werden keine Angaben zur Literaturrecherche in der Publikation präsentiert. Für die Bestimmung der Wirksamkeit verschiedener Kontrazeptiva bei perfekter Anwendung wurden Ergebnisse mehrerer primärer Studien niedriger Evidenzebene (zum großen Teil Beobachtungsstudien) einbezogen und für die meisten Kontrazeptiva qualitativ zusammengefasst. Für die Wirksamkeitsbestimmung bei typischer Anwendung wurden Ergebnisse des National Survey of Family Growth (USA) zu periodischer Enthaltsamkeit Spermiziden, Diaphragma, Kondome für Männer und Pille verwendet, für weitere Kontrazeptiva wurden die Wirksamkeit bei typischer Anwendung der Wirksamkeit bei perfekter Anwendung gleichgesetzt.

##### Ergebnisse

In der zitierten Arbeit wurden keine Angaben für zugrunde liegende Studienanzahlen und -typen präsentiert (in der vorherigen Ausgabe des Buches wurden Ergebnisse von 14 unkontrollierten Kohortenstudien für orale Gestagen-Monopräparate, 37 für kombinierte orale Kontrazeptiva, 15 für Injektionen und sechs für Implantate verwendet, Publikationsjahre: 1970 bis 1997). Für kombinierte Östrogen-Gestagen-Präparate in Form von Pillen, Hormonpflastern, Vaginalringen wird die Häufigkeit für eine unerwartete Schwangerschaft mit 0,3 % bzw. 8 % pro Jahr jeweils bei perfekter bzw. bei typischer Anwendung angegeben, für kombinierte Injektionen mit jeweils 0,05 % bzw. 3 %. Für Gestagen-Monopräparate wird entsprechend eine Häufigkeit von 0,3 % bzw. 8 %, für Injektionen von 0,3 % bzw. 3 %, für Implantate von 0,05 % bzw. 0,05 % sowie für Hormonspiralen von 0,01 % bzw. 0,01 % eingesetzt. Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva war bei perfekter Anwendung besser im Vergleich zu allen anderen reversiblen Schwangerschaftsverhütungsmethoden. Bei typischer Anwendung werden

allerdings hormonale Kontrazeptiva in Form von Pillen, Injektionen, Hormonpflastern und Vaginalringen in der Wirksamkeit von Kupferspiralen übertroffen.

#### Kommentar

Es handelt sich um eine nicht-systematische Übersichtsarbeit. Zum Interessenkonflikt der Autoren gibt es keine Angaben. Diese Publikation ist die einzige Informationsquelle zur Wirksamkeit von Kontrazeptiva, auf die in verschiedenen Quellen, darunter in der WHO-Publikation „Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use“<sup>70</sup> verwiesen wird.

„Empfängnisverhütung. Stellungnahme“. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e. V. 2004<sup>21</sup>.

#### Fragestellung

Zusammenfassung der Evidenz und Stellungnahme zu Empfängnisverhütung und Familienplanung in Deutschland.

#### Methodik

Es werden keine Angaben zu Literaturrecherche, Informationsquellen und Art der Informationssynthese in der Publikation präsentiert.

#### Ergebnisse

Für kombinierte Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva wird der Pearl-Index für die Pille in Höhe von 0,1 bis 0,9, für Hormonpflaster 0,72 bis 0,9 und für den Vaginalring 0,4 bis 0,65 angegeben, für Gestagen-Monopräparate: für die Minipille 0,5 bis 3,0, für ovulationshemmende Pillen 0,14, für Injektionen 0,3 bis 1,4, für Implantate 0 bis 0,08 und für Hormonspiralen 0,16. Diese Wirksamkeit war stärker im Vergleich zu anderen reversiblen Schwangerschaftsverhütungsmethoden außer der Kupferspirale.

#### Kommentar

Es handelt sich um eine nicht-systematische Übersichtsarbeit. Informationsquellen und Typ der Informationssynthese sind unklar. Vermutlich geht es um die Anpassung der Ergebnisse aus Trussell et al.<sup>70</sup> an die Situation in Deutschland. Es finden sich keine Informationen zum Interessenkonflikt der Autoren. Angaben zur Wirksamkeit beziehen sich vermutlich auf eine perfekte Anwendung, obwohl kein entsprechender Verweis in der Publikation präsentiert wird.

#### 6.4.2.2 Informationssynthese

Die Evidenz stützt sich auf Ergebnisse von zwei nicht-systematischen Übersichtsarbeiten von 2004<sup>21, 70</sup> auf der Basis von mehreren unkontrollierten Kohortenstudien (Tabelle 6, Evidenzebene 4). Laut diesen Quellen ist eine perfekte Anwendung hormonaler Kontrazeptiva mit der stärksten Wirksamkeit hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Schwangerschaften im Vergleich zu anderen reversiblen Methoden verbunden (Rate ungewollter Schwangerschaften: 0,05 % bis 0,3 % vs. 0,6 % bei Kupferspiralen und über 1 % bei weiteren Kontrazeptiva, keine Daten für Notfallkontrazeptiva vorhanden, Tabelle 7) sowie mit ähnlicher Wirksamkeit im Vergleich zu irreversiblen Methoden (Rate ungewollter Schwangerschaften: 0,1 bis 0,5 % im ersten Jahr nach der Operation). Bei typischer Anwendung hormonaler Kontrazeptiva in Form von Tabletten, Injektionen, Hormonpflastern, Vaginalringen wurde eine niedrigere Wirksamkeit beobachtet (Rate ungewollter Schwangerschaften: 3 bis 8 %). Dieser Effekt war aber stärker als die Effekte aller anderen reversiblen nicht-hormonalen Kontrazeptiva (Rate ungewollter Schwangerschaften: 15 bis 29 %) mit Ausnahme der Kupferspirale, die ein besseres Ergebnis aufwies (Rate ungewollter Schwangerschaften: 0,8 %). Lediglich Hormonspiralen und Hormonimplantate zeigten gegenüber Kupferspiralen eine höhere Wirksamkeit (Raten ungewollter Schwangerschaften: 0,1 % und 0,05 %).

Tabelle 6: Informationsquellen für Wirksamkeit hormonaler (und anderer) Kontrazeptiva

Merkmal / Informationsquelle	Untersuchte Präparate	Datum / Einschlusskriterien der Literaturrecherche	Studientypen und Anzahl	Informationssynthese
Kontrazeption				
Trussel et al. <sup>70</sup>	Alle Kontrazeptiva	Unklar	Unklar	Quantitativ
DGGEF <sup>21</sup>	Alle Kontrazeptiva	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben

DGGEF = Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin.

Tabelle 7: Informationssynthese zur Wirksamkeit hormonaler (und anderer) Kontrazeptiva

	% Schwanger im ersten Jahr (USA, perfekte Anwendung) Trussel et al. <sup>70</sup>	% Schwanger im ersten Jahr (USA, typische Verwendung) Trussel et al. <sup>70</sup>	Pearl-Index (Deutschland) DGGEF <sup>21</sup>
<b>Verhütung ohne Einsatz von Hormonen</b>			
Periodische Abstinenz		25	
- Kalendermethode	9		K. A.
- Basaltemperaturmethode	1		K. A.
- Zervixschleimmethode	3		K. A.
- Symptothermaler Methode	2		K. A.
Abbruch des Geschlechtsverkehr	4	27	K. A.
Chemische Kontrazeptiva (Spermizide)	18	29	10 bis 15
Mechanische Kontrazeptiva			
- Kondome (Mann)	2	15	2 bis 12
- Kondome (Frau)	5	21	-
- Diaphragma	6	16	1 bis 20
- Portiokappe (mit Spermizide)	9 bis 26	16 bis 32	6
- Schwamm	9 bis 20	16 bis 32	
- Kupferspirale	0,6	0,8	0,9 bis 3,0
Sterilisation			
- Bei Frau	0,5	0,5	0,1
- Bei Mann	0,10	0,15	0,25
<b>Verhütung mit Einsatz von Hormonen</b>			
Östrogen-Gestagen-Präparate			
- Pille	0,3	8	0,1 bis 0,9
- Hormonpflaster	0,3	8	0,72 bis 0,9
- Injektionen	0,05	3	-
- Vaginalring	0,3	8	0,4 bis 0,65
Gestagen-Monopräparate			
- Minipille	0,3	8	0,5 bis 3,0
- Östrogenfreie Ovulationshemmer	-	-	0,14
- Injektionen (Dreimonatsspritze)	0,3	3	0,3 bis 1,4
- Hormonimplantat	0,05	0,05	0 bis 0,08
- Hormonspirale (Levonorgestrel)	0,1	0,1	0,16
Notfallkontrazeption (Pille danach)	-	*	-
<b>Zum Geschlechtsverkehr ohne Verhütung</b>	<b>85</b>	<b>85</b>	<b>85</b>

DGGEF = Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin.

K. A. = Keine Angaben. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. \* = Notfallkontrazeption in den ersten 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr reduziert Schwangerschaftsrisiko um 75 %.

### 6.4.2.3 Thrombotische Effekte hormonaler Kontrazeptiva

#### 6.4.2.3.1 Bewertung der Übersichtspublikationen

„Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy“. Gomes MP, Deitcher SR<sup>35</sup>.

#### Fragestellung

Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch hormonale Kontrazeptiva (sowie hormonaler Ersatztherapie, getrennte Analyse) und dem Risiko für venöse Thromboembolien.

#### Methodik

Es wurde eine PubMed-Literaturrecherche der Primärstudien zur Fragestellung in englischsprachigen Publikationen im Zeitraum vom 01. Januar 1966 bis zum 30. September 2003 durchgeführt (Stichwörter in der Publikation angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Durchsicht der Referenzlisten von Übersichtspublikationen und primären Studien identifiziert. Alleinige Studienzusammenfassungen (engl. Abstracts) und Studienpublikationen aus nicht „peer-reviewed“ Zeitschriften

wurden nicht in die Bewertung einbezogen. Die wichtigsten Studienparameter wurden tabellarisch dargestellt. Es wurde keine quantitative Informationssynthese der Primärstudienenergebnisse durchgeführt.

## **Ergebnisse**

### **- Kombinierte orale Kontrazeptiva**

Insgesamt wurden 46 primäre Studien zu kombinierten oralen Kontrazeptiva in die Auswertung einbezogen, davon ein RCT, drei Kohortenstudien und 42 Fall-Kontroll- bzw. eingebettete Fall-Kontrollstudien. 37 dieser Studien untersuchten das Risiko für venöse Thromboembolien bei Nutzerrinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva jeglicher Dosis vs. dem von Nichtanwenderinnen.

Nach Schlussfolgerung der Autoren ist das Risiko für venöse Thromboembolien zwei bis sechs Mal höher in den ersten sechs bis zwölf Monaten der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva, insbesondere bei den Erstanwenderinnen. Das erhöhte Risiko wird offensichtlich ab dem vierten Monat der Medikamenteneinnahme messbar, bleibt dann unverändert bei der weiteren Einnahme bis drei Monate nach der Medikamentenabsetzung.

Das Risiko für venöse Thromboembolien ist höher bei Frauen im Alter 40 bis 49 Jahren als bei jüngeren Frauen. Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva mit angeborenen Mutationen (Prothrombin G20210A und insbesondere Faktor V-Leiden) stehen unter einem deutlich höheren absoluten Risiko für venöse Thromboembolien.

In vielen Studien konnte ein doppelt erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien bei den Anwenderinnen höherer Östrogendosen (über 50 µg vs. unter 50 µg Ethinylestradiol) festgestellt werden. Eine Fall-Kontrollstudie zeigte ein höheres Risiko für dieses Ereignis bei einer Dosis von 50 µg von Ethinylestradiol im Vergleich zu einer Dosis von unter 35 µg sowie bei einer Dosis von über 30 µg im Vergleich zu einer Dosis von 20 µg dieses Östrogens. Ein absolutes Risiko für venöse Thromboembolien bei der Anwendung von Ethinylestradiol in einer Dosis von bis zu 20 µg konnte allerdings aus den vorliegenden Daten nicht ermittelt werden.

Es konnte (möglicherweise aufgrund mangelnder Daten) kein Unterschied für das Risiko venöser Thromboembolien zwischen Anwenderinnen mono- und multiphasischer Präparate festgestellt werden.

13 von 15 eingeschlossenen Studien zeigten ein höheres Risiko für venöse Thromboembolien bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva der dritten Generation im Vergleich zu Anwenderinnen von Präparaten der zweiten Generation, obwohl dieser Zusammenhang nicht in allen Studien signifikant war. Die Studienergebnisse zum Vergleich hormonaler Kontrazeptiva der zweiten und der dritten Generation wurden von den Autoren im Hinblick auf mögliche Verzerrungen der Ergebnisse (Biases) ausführlich diskutiert. Der reale Unterschied der Präparate zweiter und dritter Generation bezüglich des Risikos für venöse Thromboembolien wurde anschließend als klein interpretiert.

Es konnte von den Autoren keine Studie zu Drospirenon sowie zu nicht oralen kombinierten Kontrazeptiva (Pflaster, Vaginalring) identifiziert werden.

### **- Gestagen-Monopräparate**

Die Evidenz zum Risiko für venösen Thromboembolien bei oralen Gestagen-Monopräparaten stammt lediglich aus acht Fall-Kontrollstudien. In keiner dieser Studien wurde über signifikante Ergebnisse berichtet. Eine einzelne Studie für Gestageninjektionen zeigte eine nicht signifikante Erhöhung des Risikos. Bei der Anwendung von oralen Gestagen-Monopräparaten zur Behandlung von Menstruationsproblemen – bei dieser Indikation wurden in den Studien höhere Gestagendosen verwendet – wurde allerdings ein signifikant erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien festgestellt.

Es konnten keine Daten zu Gestagenimplantaten und hormonhaltigen Spiralen von den Übersichtsaufbauern identifiziert werden.

## **Kommentar**

Die vorliegende Bewertung basiert überwiegend auf Ergebnissen der Fall-Kontrollstudien. Mögliche Verzerrungen (Bias) der berücksichtigten Studien wurden von den Autoren diskutiert und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt. Die Verfasser meldeten keinen finanziellen Interessenkonflikt zur Publikation dieses Artikels. Das absolute Risiko für venöse Thromboembolien bei

Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva beträgt nach Schätzungen der Autoren ein bis drei Fälle pro 10000 Frauenjahre.

**„Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: A meta-analysis and formal sensitivity analysis“.** Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL<sup>38</sup>.

### **Fragestellung**

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch orale Kontrazeptiva Gestoden, Desogestrel vs. Levonorgestrel und dem Risiko für venöse Thromboembolien.

### **Methodik**

Die Literaturrecherche zur Fragestellung wurde in MEDLINE, Healthstar, Cumulative Index to Nursing and Allied Health (CINAHL) und Science Citation Index (SCI) im Zeitraum vom 1975 bis zum März 2000 durchgeführt (Stichwörter im Anhang der Publikation angegeben). Es wurden weitere Studien über die Durchsicht der Publikationsreferenzlisten identifiziert. Eingeschlossen wurden epidemiologische Beobachtungsstudien für orale Kontrazeptiva mit Gestagenen dritter Generation (Gestoden, Desogestrel), zweiter Generation (Levonorgestrel) und Östrogendosis unter 50 µg. Die wichtigsten Studienparameter wurden tabellarisch dargestellt. Es wurde eine Metaanalyse relevanter Studien durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Es wurden insgesamt zwölf Primärstudien davon drei Kohorten- und neun Fall-Kontrollstudien in die Bewertung einbezogen. Das Risiko für thrombotische venöse Embolien war signifikant erhöht bei Gestagenen dritter Generation im Vergleich zu Levonorgestrel; RR = 1,7 (95 % CI: 1,3-2,1). Das Risiko war ähnlich in Kohorten- und Fall-Kontrollstudien.

### **Kommentar**

Die Studie wurde durch das Pharmaunternehmen Wyeth-Ayerst durchgeführt. Die Autoren verfügten über das Recht auf unabhängige Publikation der Ergebnisse. Die relative Risikozunahme für venöse Thromboembolien (Gestagene dritter vs. zweiter Generation) führt nach Meinung der Verfasser zur absoluten Häufigkeitszunahme von 1,1 Fällen pro 10000 Frauenjahre.

**„Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis“.** Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE<sup>47</sup>.

### **Fragestellung**

Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch orale Kontrazeptiva dritter vs. zweiter Generation und dem Risiko für venöse Thromboembolien.

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche englischsprachiger Publikationen zur Fragestellung in MEDLINE im Zeitraum vom Oktober 1995 bis zum Dezember 2000 durchgeführt (Stichwörter wurden in der Publikation nicht angegeben). Es wurden weitere Studien über Durchsicht der Publikationsreferenzlisten und personelle Kontakte identifiziert. Eingeschlossen wurden Kohorten- und Fall-Kontrollstudien zu oralen Kontrazeptiva mit Gestagenen der dritten Generation (Gestoden und Desogestrel). Die Daten in den Studien sollten in westlichen Staaten bis 1995 gesammelt worden sein. Es wurde eine Metaanalyse relevanter Studien durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden zwölf Primärstudien, davon drei Kohorten und neun Fall-Kontrollstudien, in die Bewertung einbezogen. Das Risiko für thrombotische venöse Embolien war signifikant erhöht bei Gestagenen dritter Generation im Vergleich zu denen zweiter Generation; RR = 1,7 (95 % CI: 1,4-2,0). In Pharma-finanzierten Studien war das RR niedriger als in den anderen Studien.

### **Kommentar**

Die Durchführung der Arbeit wurde nicht gesponsort, der Erstautor beteiligte sich an einer Studie zu Kontrazeptiva der zweiten und der dritten Generation, die durch die Netherlands Thrombosis Foundation finanziert wurde. Die absolute Risikozunahme für venöse Thromboembolien (Gestagene dritter vs. zweiter Generation) beträgt 1,5 Fälle pro 10000 Frauenjahre.

**„Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis“.** Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC<sup>32</sup>.

### **Fragestellung**

Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch orale Kontrazeptiva und dem Risiko für ischämischen Schlaganfall.

### **Methodik**

Die Literaturrecherche wurde in MEDLINE, BIOSIS, Index Medicus und Dissertation Abstracts Online im Zeitraum vom Januar 1960 bis zum November 1999 durchgeführt (Stichwörter in der Publikation angegeben). Eingeschlossen wurden Fall-Kontroll- und Kohortenstudien mit mehr als zehn Fällen von ischämischem Schlaganfall bzw. zerebraler venöser Sinusthrombose, mit klarer Definition ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle sowie mit ausreichender Datenlage zur Berechnung der Effektschätzer (95 % CI für OR bzw. RR). Die wichtigsten Studienparameter wurden tabellarisch dargestellt. Es wurde eine Metaanalyse relevanter Studien durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 16 Primärstudien davon drei Kohorten- und 13 Fall-Kontrollstudien in die Bewertung einbezogen. Die angewendeten Medikamente konnten in Einzelstudien nach Östrogendosis (> 50 µg, 50 µg und < 50 µg, jeweils vier, fünf und sieben Studien) sowie nach Gestagengenerationen (erste bis dritte Generation, jeweils drei Studien) unterschieden werden.

Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall war in elf Einzelstudien signifikant erhöht. Die Ergebnisse waren heterogen zwischen den Studien und das Gesamtrisiko für ischämischen Schlaganfall bei Nutzerinnen der oralen Kontrazeptiva betrug in der Metaanalyse 2,75 (95 % CI: 2,24-3,38). Das Risiko korrelierte negativ mit dem aufsteigendem Publikationsdatum ( $p = 0,006$ ) und war etwas höher in Kohorten- als in Fall-Kontrollstudien.

Studien mit höheren Östrogendosen (> 50 µg) zeigten ein etwas höheres Risiko für ischämischen Schlaganfall und wiesen insgesamt eine höhere Heterogenität der Studienergebnisse auf als Studien mit niedrigeren Dosen (< 50 µg). Gestagene der dritten Generation waren mit nicht-signifikant niedrigerem Risiko für ischämischen Schlaganfall als Gestagene der ersten und zweiten Generation verbunden. Innerhalb der jeweiligen Gestagengeneration zeigte sich ein Trend für ein höheres Risiko für ischämischen Schlaganfall bei höherer Östrogendosis.

Das Risiko für ischämischen Schlaganfall war größer bei gegenwärtigen Anwenderinnen der oralen Kontrazeptiva im Vergleich zu ehemaligen Anwenderinnen. In der Metaregressionsanalyse für das Risiko des ischämischen Schlaganfalls erwiesen sich nur Östrogendosis, Rauchen und Sicherheit der Diagnose als signifikante unabhängige Variable.

### **Kommentar**

Die Arbeit wurde durch ein Stipendium der National Stroke Association finanziert. Die relative Risikozunahme für ischämische Schlaganfälle führt nach Schätzungen der Autoren zur absoluten Häufigkeitszunahme in der Population von 0,44 bis 0,85 Fällen pro 10000 Frauenjahre.

**„Risk of Stroke in Women Exposed to Low-Dose Oral Contraceptives“.** Chan, WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS<sup>10</sup>.

### **Fragestellung**

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch kombinierte orale Kontrazeptiva in einer Östrogen (Ethinylestradiol)-Dosis von unter 50 µg und dem Risiko für einen Schlaganfall.

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche der englischsprachigen Publikationen zur Fragestellung in MEDLINE, EMBASE and Science Citation im Zeitraum zwischen 1970 bis zum Juni 2000 durchgeführt (Stichwörter in der Publikation angegeben). Eingeschlossen wurden Fall-Kontroll- und Kohortenstudien. Es wurde eine Metaanalyse relevanter Studien durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 20 Primärstudien, davon vier Kohorten- und 16 Fall-Kontrollstudien, in die Bewertung einbezogen. Es wurden sowohl Studien mit Östrogendosis unter 50 µg (acht Studien) als auch ohne Dosisdefinition (trotz Fragestellung, zwölf Studien) in die Analyse einbezogen.

Die Studien waren statistisch heterogen. Das gesamte OR für Schlaganfallsrisiko betrug 1,79 (95 % CI: 1,62-1,97), dabei wiesen Fall-Kontrollstudien eine signifikante Erhöhung des Risikos für Schlaganfall auf, während Kohortenstudien keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

Sowohl Studienuntergruppen mit Östrogendosis  $\geq 50 \mu\text{g}$  bzw.  $< 50 \mu\text{g}$  als auch mit Gestagenen zweiter und dritter Generationen zeigten ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall. Das Risiko war höher bei Frauen über 35 gegenüber Frauen unter 35 Jahren, bei Raucherrinnen gegenüber Nichtraucherinnen sowie bei Hypertonikerinnen gegenüber Frauen mit normalem Blutdruck. Das Risiko für Schlaganfall war größer bei der Metaanalyse von Studien zum Vergleich gegenwärtiger vs. ehemaliger Anwenderinnen als zum Vergleich gegenwärtiger Anwenderinnen vs. Frauen, die niemals hormonale Kontrazeptiva angewendet haben.

### **Kommentar**

In der Publikation werden keine Interessenkonflikte der Autoren angegeben. Durch die gegebenen Informationen lässt sich eine absolute Risikozunahme für ischämische Schlaganfälle durch Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva bei Frauen unter 35 Jahren von 0,3 Fällen pro 10000 Frauenjahre ableiten.

**„Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis“.** Khader YS, Rice J, John L, Abueita O<sup>48</sup>.

### **Fragestellung**

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch orale Kontrazeptiva und dem Risiko für Myokardinfarkt.

### **Methodik**

Die MEDLINE-Literaturrecherche von Kohorten- und Fall-Kontrollstudien zur Fragestellung wurde in englischsprachigen Publikationen im Zeitraum vom Januar 1966 bis zum Oktober 2002 durchgeführt (Stichwörter waren angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Durchsicht der Referenzlisten der Publikationen identifiziert. Zusammenfassungen und nicht-publizierte Studien wurden nicht berücksichtigt. Eingeschlossen wurden Fall-Kontrollstudien mit mehr als 20 Fällen von fatalem oder nicht-fatalem Myokardinfarkt sowie mit ausreichender Datenlage zur Berechnung der Effektschätzer (95 % CI für OR bzw. RR). Es wurde eine quantitative Informationssynthese relevanter Studien mittels Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 23 Primärstudien, davon vier Kohorten- und 19 Fall-Kontrollstudien, in die Bewertung einbezogen. Die angewendeten Medikamente konnten in Einzelstudien nach Östrogendosis (Ethinylestradiol  $\geq 50 \mu\text{g}$ , 30 bis 49  $\mu\text{g}$  und 20  $\mu\text{g}$ , entsprechend fünf, vier und zwei Studien) sowie nach Gestagengenerationen (erste bis dritte Generation, entsprechend sechs, sieben und sieben Studien) unterschieden werden.

In acht von 13 Studien war das Risiko für Myokardinfarkt bei gegenwärtigen Anwenderinnen im Vergleich zu Frauen, die niemals hormonale Kontrazeptiva angewendet haben nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren (Confounder) signifikant und in vier weiteren Studien nicht-signifikant erhöht. Die Studienergebnisse waren statistisch heterogen. Ein gesamtes adjustiertes OR für Myokardinfarkt betrug 2,46 (95 % CI: 1,91-3,22).

Die Ergebnisse der Metaanalyse waren signifikant erhöht beim Vergleich gegenwärtiger Anwenderinnen vs. Nichtanwenderinnen, 3,00 (95 % CI: 1,70-5,25) und nicht-signifikant unterschiedlich beim Vergleich von ehemaligen Anwenderinnen vs. Frauen, die niemals hormonale Kontrazeptiva angewendet haben, 1,15 (95 % CI: 0,98-1,35). Alter ( $< 35$  vs.  $> 35$  Jahre) und Raucherstatus (ja vs. nein) wurden bei der Analyse nicht mit dem erhöhten Myokardinfarktrisiko assoziiert.

Eine Subgruppenanalyse wies einen dosisabhängigen Trend für ein höheres Myokardinfarktrisiko bei höherer Östrogendosis auf: 3,62 (95 % CI: 2,22-5,90), 1,97 (95 % CI: 1,43-2,71) und 0,92 (95 % CI: 0,21-4,08) bei einer Ethinylestradioldosis von entsprechend  $\geq 50 \mu\text{g}$ , 30 bis 49  $\mu\text{g}$  und 20  $\mu\text{g}$ . Ergebnisse für Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva der ersten und zweiten Generation zeigten eine signifikante Risikoerhöhung für Myokardinfarkt im Vergleich zu Nichtanwenderinnen, dagegen aber für Anwenderinnen der dritten Generation keine signifikante Risikoerhöhung: 2,21 (95 % CI: 1,30-3,76), 2,17 (95 % CI: 1,76-2,69) und 1,27 (95 % CI: 0,96-1,67).

### **Kommentar**

In der Publikation werden keine Interessenkonflikte der Autoren präsentiert.

**„Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: Aggregation of recent studies”. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD<sup>62</sup>.**

### **Fragestellung**

Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch orale Kontrazeptiva dritter Generation und dem Risiko für Myokardinfarkt.

### **Methodik**

Es wurde eine MEDLINE / Derwent / EMBASE / Biosis- und DDBF-Literaturrecherche von Primärstudien zur Fragestellung für englische und französischsprachige Publikationen im Zeitraum von 1965 bis zum Dezember 2002 durchgeführt (Stichwörter waren nicht angegeben). Es wurden ausschließlich Studienpublikationen aus „peer-reviewed“ Zeitschriften in die Bewertung einbezogen. Für die vor 1996 veröffentlichten Studien wurden lediglich Medianwerte berechnet und für die danach publizierten Studien eine Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 22 vor und sieben nach 1996 publizierte Studienpublikationen in die Auswertung einbezogen, darunter drei Kohorten- und 26 Fall-Kontrollstudien.

Das durchschnittliche RR für Myokardinfarkt bei den vor 1996 publizierten Studien lag bei 2,0 (Medianwert). Das absolute Risiko bei Anwenderinnen und Nichtanwenderinnen laut Angaben aus den Kohortenstudien war deutlich unterschiedlich (13 vs. 1,5 Myokardinfarkte pro 100000 Frauenjahre).

Eine Metaanalyse der nach 1996 publizierten Studien zeigte eine signifikante Erhöhung des Risikos für Myokardinfarkt bei den Anwenderinnen der zweiten Generation hormonaler Kontrazeptiva sowie nur einen nicht-ausgeprägten Trend bei den Anwenderinnen der dritten Generation im Vergleich zu Nichtanwenderinnen dieser Medikamente. Im Vergleich zu Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva der zweiten Generation lag das Risiko bei den Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva der dritten Generation bei der Analyse signifikant niedriger. Das absolute Risiko für Myokardinfarkt bei Anwenderinnen und Nichtanwenderinnen war laut Angaben aus den Kohortenstudien ähnlich (1,3 Myokardinfarkte pro 100000 Frauenjahre).

### **Kommentar**

In der Publikation werden keine Interessenkonflikte der Autoren angegeben.

**„Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: A meta-analysis”. Baillaigeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE<sup>4</sup>.**

### **Fragestellung**

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch orale Kontrazeptiva zweiter und dritter Generation mit einer Östrogen-(Ethinylestradiol)-Dosis von unter 50 µg und mit dem Risiko für arterielle Gefäßerkrankungen.

### **Methodik**

Die Literaturrecherche zur Fragestellung wurde in MEDLINE, BIOSIS, und Scientific Citations im Zeitraum vom Januar 1980 bis Oktober 2002 durchgeführt (Stichwörter waren angegeben). Es konnten in die Bewertung nur Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mit mehr als zehn Fällen von kardialen bzw. arteriellen Krankheitsfällen mit klarer Definition dieser Ereignisse sowie mit ausreichender Datenlage zur Berechnung der Effektschätzer (95 % CI für OR bzw. RR) eingeschlossen werden. Es wurden ausschließlich Studienpublikationen aus „peer-reviewed“ Zeitschriften in die Bewertung einbezogen. Es wurde eine Metaanalyse relevanter Studien und eine Subgruppenanalyse dieser Studien durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Es konnte keine Kohortenstudie eingeschlossen werden. Insgesamt 14 Fall-Kontrollstudien (jeweils sieben für Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall) wurden in die Bewertung einbezogen. Studien wurden nicht differenziert nach Östrogendosis, Studienergebnisse für Nutzerinnen von Präparaten der zweiten und dritten Generationen hormonaler Kontrazeptiva (in sieben Studien) wurden kombiniert und in der Subgruppenanalyse getrennt ausgewertet.

Drei von sieben Einzelstudien brachten signifikante Ergebnisse für Myokardinfarkt (statistisch homogen zwischen den Studien) und fünf von sieben für ischämischen Schlaganfall (statistisch heterogen zwischen den Studien). Insgesamt zeigten sich in der Metaanalyse signifikante Ergebnisse sowohl für Myokardinfarkt als auch für ischämischen Schlaganfall, OR entsprechend 1,84 (95 % CI: 1,38-2,44) und 2,12 (95 % CI: 1,56-2,86). Das gesamte OR für beide Ereignisse betrug 2,01 (95 % CI: 1,63-2,48). Das Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse war größer bei gegenwärtigen im Vergleich zu ehemaligen Anwenderinnen.

Eine Metaanalyse für hormonale Kontrazeptiva zweiter Generation wies eine signifikante Risikoerhöhung sowohl für Myokardinfarkt (Daten aus drei Studien) als auch für ischämischen Schlaganfall (Daten aus fünf Studien) auf. Eine Metaanalyse für hormonale Kontrazeptiva der dritten Generation zeigte eine signifikante Erhöhung des Risikos für ischämischen Schlaganfall (Daten aus fünf Studien); die Risikoerhöhung für Myokardinfarkt war nicht-signifikant (Daten aus drei Studien).

### **Kommentar**

Die Arbeit wurde zum Teil durch staatliche Institutionen der USA und Kanada finanziert.

#### **6.4.2.3.2. Informationssynthese**

Die Informationsquellen für die Informationssynthese sind in Tabelle 8, die Ergebnisse einzelner Publikationen und die Informationssynthese in Tabelle 9 zusammengefasst.

#### **- Venöse Thromboembolien**

Die ermittelte Evidenz für das Risiko venöser Thromboembolien bei Anwendung hormonaler Kontrazeptiva stammt überwiegend aus einer systematischen Übersichtsarbeit mit einer systematischen Literaturrecherche im September 2003<sup>35</sup>. Zusätzliche Informationen zum Vergleich von Kontrazeptiva zweiter und dritter Generation kommen aus zwei systematischen Übersichten mit einer Literaturrecherche im März bzw. Dezember 2000. Die gesamte Evidenz wird aus Ergebnissen von drei Kohorten- und 51 Fallkontrollstudien gewonnen (Evidenzebene 2a).

Das insgesamt in allen Studien beobachtete Risiko für venöse Thromboembolien bei den Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva war in den Studien im Durchschnitt im Vergleich zu Nichtanwenderinnen zwei bis sechs Mal erhöht, insbesondere bei den Erstanwenderinnen. Das erhöhte Risiko war offensichtlich ab dem vierten Monat der Medikamenteneinnahme messbar, blieb dann unverändert bei der weiteren Einnahme und verschwand drei Monate nach der Medikamentenabsetzung. Das Risiko war außerdem höher bei Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren. Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva mit angeborenen Mutationen (Prothrombin G20210A und insbesondere Faktor V-Leiden) hatten ein noch höheres Risiko für venöse Thromboembolien.

Das Risiko für venöse Thromboembolien stand im positiven Zusammenhang mit der Östrogendosis (im Durchschnitt Halbierung der Risikohöhe bei Ethinylestradioldosis 20 µg vs. 30 bis 40 µg). Allerdings blieb die Risikohöhe für eine Dosis von bis zu 20 µg unbekannt. Kontrazeptiva der dritten Generation wiesen ein etwas höheres Risiko für venöse Thromboembolien im Vergleich zu Präparaten der zweiten Generation auf (keine getrennte Daten für Gestagene der ersten Generation vorhanden). Bei kontrazeptiven Gestagen-Monopräparaten wurde in keiner Studie über signifikante Ergebnisse berichtet.

#### **- Schlaganfall**

Evidenz für das Risiko eines Schlaganfalls bei Anwendung hormonaler Kontrazeptiva wurde aus drei systematischen Übersichten<sup>32, 10, 4</sup> mit quantitativen Informationssynthesen zusammengefasst. Diese drei Übersichten liefern Evidenz ausschließlich für orale Kontrazeptiva, zwei davon nur für Präparate mit Ethinylestradiol unter 50 µg und eine außerdem nur für Kontrazeptiva mit Gestagenen zweiter und dritter Generation. Die Literaturrecherche in dem Artikel zu dem breitesten Medikamentenspektrum (alle oralen Kontrazeptiva) wird mit November 1999 datiert, die beiden anderen mit Juni 2000 und Oktober 2002. Die ermittelte Evidenz basiert auf Ergebnissen von vier Kohorten- und 16 Fall-Kontrollstudien (Evidenzebene 2a).

Das Risiko für Schlaganfall war bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva im Vergleich zu Nichtanwenderinnen bei Einbeziehung aller Studien insgesamt zwei bis drei Mal erhöht und ging nach der Medikamentenabsetzung zurück. Kontrazeptiva mit höherer Östrogendosis wiesen in einer Übersichtsarbeit ein höheres Risiko für einen Schlaganfall im Vergleich zu Kontrazeptiva mit niedrigerer

Östrogendosis auf. Das Risiko war ähnlich erhöht bei den Kontrazeptiva der ersten, zweiten und dritten Gestagengeneration.

#### - Myokardinfarkt

Evidenz für das Myokardinfarkttrisiko wurde ebenfalls aus drei systematischen Übersichten mit quantitativen Informationssynthesen zusammengefasst<sup>48, 62, 4</sup>. Die drei Übersichten liefern Evidenz ausschließlich für kombinierte orale Kontrazeptiva, zwei davon nur für Kontrazeptiva mit Gestagenen zweiter und dritter Generation. Eine dieser Übersichten behandelte ausschließlich Präparate mit Ethinylestradioldosis unter 50 µg. Die Literaturrecherche von zwei Übersichten wird mit Oktober 2000 angegeben und eine weitere auf Dezember 2002 datiert. Die ermittelte Evidenz basiert auf Ergebnissen von vier Kohorten- und 26 Fall-Kontrollstudien (Evidenzebene 2a).

Das Risiko für Myokardinfarkt war bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva im Vergleich zu Nichtanwenderinnen bei Beobachtung aller Studien insgesamt zwei bis drei Mal erhöht und ging nach der Medikamentenabsetzung zurück. Kontrazeptiva mit höherer Östrogendosis wiesen in einer Übersichtsarbeit ein höheres Risiko für einen Myokardinfarkt im Vergleich zu Kontrazeptiva mit niedrigerer Östrogendosis auf. Das Risiko für Anwenderinnen einer Östrogendosis von 20 µg war im Vergleich zu Nichtanwenderinnen nicht erhöht. Hormonale Kontrazeptiva der ersten und zweiten Generation zeigten eine signifikante Risikoerhöhung, Präparate mit Gestagenen der dritten Generation keine signifikante Risikoerhöhung.

**Tabelle 8: Informationsquellen für thrombotische Effekte hormonaler Kontrazeptiva**

Merkmal / Informationsquelle	Untersuchte Präparate	Datum / Einschlusskriterien der Literaturrecherche	Studien-typen und Anzahl	Informations-synthese
<b>Venöse Thromboembolien</b>				
Gomes und Deitcher <sup>35</sup> Hennessy et al. <sup>38</sup> Kemmeren et al. <sup>47</sup>	HK OK (III. vs II. Gener.) OK (III. vs II. Gener.)	Sept. 2003 / pRev, Engl. März 2000 Dez. 2000 / Engl., Westl.	3 Koh, 51 FK 3 Koh, 9 FK 3 Koh, 9 FK	Qualitativ Metaanalyse Metaanalyse
<b>Schlaganfall</b>				
Gillum et al. <sup>32</sup> Chan et al. <sup>10</sup> Baillargeon et al. <sup>4</sup>	OK OK (< 50 µg) OK (< 50 µg, II. Bis III. Gener)	Nov. 1999 / alle Juni 2000 / publ., Engl. Okt. 2002 / pRev	3 Koh, 13 FK 4 Koh, 16 FK 7 FK	Metaanalyse Metaanalyse Metaanalyse
<b>Myokardinfarkt</b>				
Khader et al. <sup>48</sup> Spitzer et al. <sup>62</sup> Baillargeon et al. <sup>4</sup>	OK OK (II. Bis III. Gener.) OK (< 50 µg, II. Bis III. Gener)	Okt. 2002 / publ., Engl. Dez. 2002 / pRev, Engl. Fr. Okt. 2002 / pRev	4 Koh, 19 FK 3 Koh, 26 FK 7 FK	Metaanalyse Metaanalyse Metaanalyse

Engl. = Englischsprachige Studien. FK = Fall-Kontrollstudien. Fr. = Französischsprachige Studien. Gener. = Generation. HK = Hormonale Kontrazeptiva. Koh. = Kohortenstudien. OK = Orale Kontrazeptiva. pRev = Studien in „peer reviewed“ Zeitschriften. publ. = Publierte Studien.

Tabelle 9: Informationssynthese für thrombotische Effekte hormonaler Kontrazeptiva

Merkmal / Informationsquelle	Beobachtete Effektgröße für alle Medikamente (OR)	Effekt nach Absetzung des Präparats (OR)	Effekt der Östrogendosis (OR)	Effekt des Gestagentyps (OR)
<b>Venöse Thromboembolien</b>				
Gomes und Deitcher <sup>35</sup>	3- bis 6-fach (nach vier Monaten)	Rückgang in drei Monaten	Dosisabhängig: ÖD = 30 µg = 3,7 20 µg vs. 30-40 µg: 0,6 (0,4-0,9)	III. vs. II. Gener.: III. > II. Gener. NS-Progestogen Monopräparate
Hennessy et al. <sup>38</sup>	K. A.	K. A.	K.A	III. vs. II. Gener.: 1,7 (1,3-2,1)
Kemmeren et al. <sup>47</sup>	K. A.	K. A.	K. A.	III. vs. II. Gener.: 1,7 (1,4-2,0)
Informationssynthese	3- bis 6-fach (nach vier Monaten)	Rückgang in drei Monaten	Dosisabhängig	III. > II. Gener.
<b>Schlaganfall</b>				
Gillum et al. <sup>32</sup> (ischämischer Schlaganfall)	Insgesamt (16 St.) 2,75 (2,24-3,38) curr. vs. non-curr. 2,77 (2,22-3,44) curr. vs. never 2,03 (1,47-2,82)	ever vs. never: 1,37 (0,60-3,11) past vs. never: 0,86 (0,69-1,08)	ÖD > 50 µg (4 St.): 4,53 (2,17-9,50) ÖD = 50 µg (5 St.): 2,78 (2,00-3,85) ÖD < 50 µg (7 St.): 2,08 (1,55-2,80)	I. Gener. (3 St.): 3,21 (2,16-4,77) II. Gener. (3 St.): 3,05 (2,37-3,91) III. Gener. (3 St.): 2,11 (0,96-4,64)
Chan et al. <sup>10</sup>	Insgesamt: 1,92 (1,44-2,57)	ever vs. never: 1,21 (0,86-1,71)	ÖD ≥ 50 µg: 1,77 (1,37-2,30) ÖD < 50 µg: 1,79 (1,39-2,30)	II. Gener. 2,35 (1,81-3,05) III. Gener.: 2,87 (1,84-4,48)
Baillargeon et al. <sup>4</sup> (ischämischer Schlaganfall)	-	past vs. never: 0,52 (0,31-0,88)	ÖD < 50 µg (7 St.): 2,12 (1,56-2,86)	II. Gener. (5 St.): 2,54 (1,96-3,28) III. Gener. (5 St.): 2,03 (1,96-3,28)
Informationssynthese	2- bis 3-fach	Rückgang	Dosisabhängig	I. ≈ II. ≈ III. Gener.
<b>Myokardinfarkt</b>				
Khader et al. <sup>48</sup>	curr. vs. non-curr. 3,00 (1,70-5,28) curr. vs. never 2,48 (1,91-3,22)	past vs. never: 1,15 (0,98-1,35)	ÖD ≥ 50 µg (5 St.): 3,62 (2,22-5,90) ÖD = 30-49 µg (4 St.): 2,78 (2,00-3,85) ÖD = 20 µg (2 St.): 0,92 (0,21-4,08)	I. Gener. (6 St.): 2,21 (1,30-3,76) II. Gener. (7 St.): 2,17 (1,76-2,69) III. Gener. (7 St.): 1,27 (0,96-1,67)
Spitzer et al. <sup>62</sup>	curr. vs. non-curr. 3,2 (1,1-5,4)	K. A.	K. A.	II. Gener.: 2,18 (1,62-2,94) III. Gener.: 1,13 (0,66-1,92)
Baillargeon et al. <sup>4</sup>	-	past vs never: 0,54 (0,31-0,96)	ÖD < 50 µg (7 St.): 1,84 (1,38-2,44)	II. Gener. (3 St.): 1,85 (1,03-3,32) III. Gener. (3 St.): 1,28 (0,78-2,10)
Informationssynthese	2- bis 3-fach	Rückgang	Dosisabhängig	III. < I., II. Gener.

curr. = Gegenwärtige Anwendung. ever = Anwendung irgendwann. Gener. = Generation. K. A. = Keine Angaben.  
never = Keine Anwendung im Leben. non-curr. = Keine gegenwärtige Anwendung. ÖD = Östrogendosis. OR = Odds  
Ratio. past = Ehemalige Anwendung. St. = Studien.

#### 6.4.2.4 Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien

##### 6.4.2.4.1 Bewertung Übersichtspublikationen

„Combined Oral Estrogen-Progestogen Contraceptives“, 3rd draft, 3rd rev. International Agency for Research on Cancer<sup>44</sup>.

##### Fragestellung

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch kombinierte orale Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva und dem Risiko für verschiedene Krebsarten.

##### Methodik

Monographien der IARC zielen darauf ab, alle publizierten bzw. für eine Publikation akzeptierten Studien sowie öffentlich zugängliche Daten von Regierungsbehörden bezogen auf die zu untersuchende Substanz zu evaluieren. Die Literaturrecherche wird von IARC und beteiligten Experten durchgeführt (es gab keine Angaben zur Systematik der Recherche und zum Durchführungsdatum). Entsprechend der Arbeitsprozedur der IARC soll die Literaturrecherche sechs bis zwölf Monate vor einem Treffen zur Konsensbildung durchgeführt werden, das zu diesem Thema vom 07. bis 14. Juni 2005 stattfand. Es kann deswegen bei der vorliegenden Monographie von einer Vollständigkeit der Literaturrecherche der IARC bis einschließlich 2004 ausgegangen werden). Die Informationssynthese wurde auf Basis des Konsensverfahrens gebildet.

##### Ergebnisse

###### - Brustkrebs

Es wurden zehn Kohorten- und 60 Fall-Kontrollstudien mit insgesamt mehr als 60000 an Brustkrebs erkrankten Patientinnen ausgewertet. Die Autoren kommen zum Schluss, dass von einer Zunahme des Risikos für Brustkrebs bei Anwenderinnen kombinierter Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva (Risikohöhe ist nicht angegeben) insbesondere bei Frauen unter 35 Jahren mit Medikamenteneinnahme ab einem Alter unter 20 Jahren auszugehen ist. Zehn Jahre nach Einstellen der Medikamenteneinnahme schien das Risiko für Brustkrebs ähnlich dem Risiko bei den Frauen zu sein, die niemals diese Medikamente eingenommen haben. Der Einfluss des „Detection“-Bias wurde nicht untersucht, dieser wurde als unerheblich eingeschätzt ebenso wie der Einfluss der anderen Risikofaktoren. Es wird in der bisher publizierten Zusammenfassung der Monographie keine Informationssynthese für Medikamente mit verschiedenen Östrogendosen und Gestagentypen präsentiert.

###### - Ovarialkarzinom

Die Aussage stützt sich auf Ergebnisse von insgesamt sieben Kohorten- und 41 Fall-Kontrollstudien. Anwenderinnen der kombinierten oralen Kontrazeptiva weisen nach diesen Ergebnissen eine relativ starke Reduktion des Risikos für Ovarialkarzinome verschiedener histologischer Typen unabhängig von Medikamententyp auf (Reduktionsgröße ist nicht berichtet, in den vorherigen systematischen Übersichtsarbeiten betrug sie 0,6 bzw. 0,7<sup>25, 71</sup>). Die Risikoreduktion soll stärker ausgeprägt sein bei längerer Medikamenteneinnahme und bleibt mindestens 20 Jahre nach Einstellen der Medikamenteneinnahme bestehen. Es wird keine Informationssynthese für Medikamente mit verschiedenen Östrogendosen und Gestagentypen dargestellt.

###### - Endometriumkarzinom

Zu diesem Risiko wurden insgesamt Ergebnisse von vier Kohorten- und 21 Fall-Kontrollstudien bewertet. Ergebnisse dieser Studien sprechen für etwa eine Halbierung des Risikos für Endometriumkarzinom bei Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva. Die Risikoreduktion soll höher sein bei längerer Dauer der Medikamenteneinnahme und bleibt mindestens 15 Jahre nach Einstellen der Medikamenteneinnahme bestehen. Es wird keine Informationssynthese für Medikamente mit verschiedenen Östrogendosen und Gestagentypen dargestellt. Es wird von den Autoren eine mangelhafte Datenlage zu niedrig dosierten Medikamenten hervorgehoben.

###### - Zervixkarzinom

Die Evidenz basiert auf Ergebnissen von sieben Kohorten- und 23 Fall-Kontrollstudien. Ergebnisse dieser Studien (mit Ausnahme der drei letzten publizierten Arbeiten) wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst. Die vorliegende Evidenz deutet auf Zunahme des Risikos für Zervixkarzinom bei längerer Anwendungsdauer kombinierter oraler Kontrazeptiva hin, dabei mehr für in-situ als für invasive Karzinome (Risikohöhe ist nicht angegeben). Die Risikohöhe scheint sich nach Einstellen der Medika-

menteneinnahme zu verringern. Die Ergebnisse blieben nach Adjustierung für Anzahl der Sexualpartner, Screening für Zervixkarzinom, Rauchen und Anwendung von Barrierekontrazeptiva sowie für Industrie- und Entwicklungsländer ähnlich. Der Einfluss des „Detection“-Bias wurde nicht untersucht und als unwahrscheinlich eingeschätzt. Die Prävalenz der Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV-Infektionen) war nicht höher bei den Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva, das Risiko für Zervixkarzinom war höher auch im Vergleich zu Nichtanwenderinnen mit HPV.

#### **- Hepatozelluläres Karzinom**

Es wurden drei Kohorten- und zwölf Fall-Kontrollstudien in die Bewertung einbezogen. Neun Fall-Kontrollstudien, die in Populationen / Subpopulationen mit niedriger Prävalenz an Hepatitis B-Infektion durchgeführt wurden, zeigten eine Zunahme des Risikos für hepatozelluläre Karzinome bei langfristiger Einnahme kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. Dagegen zeigten drei weitere Fall-Kontrollstudien, die in Populationen / Subpopulationen mit hoher Prävalenz der Hepatitis B-Infektion durchgeführt wurden, sowie drei Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva und hepatozellulären Karzinomen.

#### **- Kolorektale Karzinome**

Insgesamt sieben Kohorten- und 13 Fall-Kontrollstudien liefern Information zu kombinierten oralen hormonalen Kontrazeptiva und das Risiko für kolorektale Karzinome. Die meisten Studien konnten keine Zunahme des Risikos zeigen, auch bei separater Bewertung für Kolon- und Rektalkarzinome. Zwei Fall-Kontrollstudien wiesen dagegen auf eine signifikante Risikoreduktion hin.

#### **- Hautmelanome**

Insgesamt vier Kohorten- und 16 Fall-Kontrollstudien geben Informationen zum Risiko für Hautmelanome. Es konnte kein konsistenter Zusammenhang zwischen Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva und dem Risiko für Hautmelanome festgestellt werden. In wenigen Studien mit Verdacht auf diese Assoziation kann eine Zunahme an Erkrankungshäufigkeit eher durch einen „Detection“-Bias vermutet werden.

#### **Kommentar**

Es ist bislang nur die Zusammenfassung der Monographie auf einer Internetseite abrufbar. Über methodische Aspekte der Monographie kann aus diesem Grund nur eine vorläufige Aussage gemacht werden.

**„Hormonal Contraceptives, Progestogens Only“ International Agency for Research on Cancer<sup>43</sup>.**

#### **Fragestellung**

Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch Gestagen-Monopräparate und dem Risiko für verschiedene Krebsarten.

#### **Methodik**

Monographien der IARC zielen darauf ab, alle publizierten bzw. für eine Publikation akzeptierten Studien sowie öffentlich zugängliche Daten von Regierungsbehörden bezogen auf die zu untersuchenden Substanzen zu bewerten. Die Literaturrecherche wird von IARC und beteiligten Experten durchgeführt (es fanden sich keine Angaben zur Systematik der Recherche und Durchführungsdatum). Entsprechend der Arbeitsprozedur der IARC soll eine Literaturrecherche zwischen zwölf und 18 Monaten vor der Publikation durchgeführt werden. Es kann deswegen bei der vorliegenden Monographie von einer Vollständigkeit der Literaturrecherche der IARC bis einschließlich 1998 ausgegangen werden). Die Informationssynthese wird auf Basis eines Konsensverfahrens gebildet.

#### **Ergebnisse**

##### **- Brustkrebs**

Es wurden zwei Fall-Kontrollstudien für Injektionen und sechs für orale Präparate sowie eine gepoolte Analyse von Individualdaten aus 27 Primärstudien mit oraler Medikamenteneinnahme identifiziert. Es konnte keine Evidenz für Risikozunahme an Brustkrebs bei Exposition zu Gestagen-Monopräparaten erbracht werden.

#### **- Ovarialkarzinom**

Die Evidenz stützt sich auf Ergebnisse von einer Kohorten- sowie jeweils eine Fall-Kontrollstudie für orale Medikamente und Injektionen. Die beiden Studien zeigen keine signifikanten Ergebnisse für Risikoänderung bei der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten.

#### **- Endometriumkarzinom**

Zu diesem Risiko wurden Ergebnisse von einer Fall-Kontrollstudie für orale Medikamente sowie jeweils eine Kohorten- und eine Fall-Kontrollstudie für Injektionen bewertet. Es wurde in einer Fall-Kontrollstudie eine signifikante Risikoreduktion bei Exposition durch Gestagen-Monopräparate (Injektionen) festgestellt.

#### **- Zervixkarzinom**

Die Autoren sehen nach Auswertung von einer Kohorten- und drei Fall-Kontrollstudien eine geringe Evidenz für eine Zunahme der Erkrankungsraten für Epithelial- und Adenokarzinome bei den Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten (untersucht wurden fast ausschließlich injizierbare Präparate).

#### **- Hepatozelluläres Karzinom**

Es konnten nur zwei Fall-Kontrollstudien, beide für Gestageninjektionen, identifiziert werden. Diese Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Gestagen-Monopräparaten und hepatozellulärem Karzinom zeigen.

#### **- Hautmelanom**

In einer einzelnen Fall-Kontrollstudie konnte kein Zusammenhang zwischen Anwendung von Gestagen-Monopräparaten und dem Risiko für Hautmelanom festgestellt werden.

#### **Kommentar**

Die identifizierte Literatur scheint bis zum Zeitpunkt der Recherche vollständig zu sein, der Zeitpunkt der Literaturrecherche ist unklar. Methodische Aspekte der Einzelstudien wurden wenig diskutiert. Die Prüfung statistischer Heterogenität sowie eine quantitative Informationssynthese wurden nicht durchgeführt.

**„Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies“.** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer<sup>13</sup>.

#### **Fragestellung**

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch hormonale Kontrazeptiva und dem Risiko für Brustkrebs.

#### **Methodik**

Publizierte und nicht-publizierte Kohorten- und Fall-Kontrollstudien wurden durch Literaturrecherche, Übersichtspublikationen sowie persönliche Kommunikation identifiziert. Es wurden eine quantitative Informationssynthese relevanter Studien mittels Mantel-Haenszel-Methode und eine Subgruppenanalyse dieser Studienergebnisse durchgeführt.

#### **Ergebnisse**

Insgesamt konnten 54 Studien aus 25 Ländern in die Bewertung einbezogen werden. Die Falldiagnostik in diesen Studien wurde im Durchschnitt 1984 durchgeführt.

Die meisten Ergebnisse waren statistisch heterogen zwischen den Studien. Das Risiko für Brustkrebs bei den Anwenderinnen von hormonalen Kontrazeptiva aus allen Studien betrug 1,24 (95 % CI: 1,15-1,33). Das Risiko lag bei 1,16 (95 % CI: 1,08-1,23), ein bis vier Jahre nach Medikamentenabsetzung und bei 1,07 (95 % CI: 1,02-1,13), fünf bis neun Jahre und 1,01 (95 % CI: 0,96-1,05), zehn Jahre nach der Absetzung. Dieser Trend zeigte sich sowohl in Fallkontroll- als auch in Kohortenstudien. Die Einnahmedauer, das Alter bei Einnahmebeginn, die Dosis (< 50 µg, 50 µg, > 50 µg) sowie der Medikamententyp wiesen nur einen kleinen Effekt auf das Brustkrebsrisiko auf (überwiegend Trends). Der Einnahmebeginn in einem Alter unter 20 Jahren war mit einer höheren Risikozunahme verbunden. Neoplasien bei Frauen unter Exposition von hormonalen Kontrazeptiva waren klinisch weniger fortgeschrittenen Stadien zuzuordnen. Für Gestagen-Monopräparate gab es wenige Studien, das Risiko für Brustkrebs in diesen Studien war nicht-signifikant erhöht.

### **Kommentar**

Es wurde keine Differenzierung der Ergebnisse nach Gestagentypen in der Publikation durchgeführt. Die zentrale Sammlung und Auswertung der Ergebnisse wurde durch den Imperial Cancer Research Fund gefördert.

**„Oral contraceptive Use as a Risk Factor for Premenopausal Breast Cancer: A Meta-analysis“.** Kahlenborn C, Modugno F, Potter D, Severs W<sup>45</sup>.

### **Fragestellung**

Metaanalyse der Fall-Kontrollstudien zur Feststellung des Zusammenhangs der Exposition durch hormonale orale Kontrazeptiva mit dem Risiko des prämenopausalen Brustkrebses.

### **Methodik**

Es wurden ab dem Jahr 1980 publizierte Fall-Kontrollstudien durch Literaturrecherche in MEDLINE, PubMed sowie Durchsehen der Referenzlisten identifiziert (Stichwörter angegeben). Die Studienparameter wurden tabellarisch dargestellt. Es wurde eine quantitative Informationssynthese relevanter Studien mittels Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Es konnten insgesamt 34 Studien in die Bewertung einbezogen werden. Das Risiko für Brustkrebs bei den Anwenderinnen von hormonalen oralen Kontrazeptiva aus allen Studien betrug 1,19 (95 % CI: 1,09-1,29). Die Ergebnisse waren statistisch heterogen zwischen den Studien. In den meisten Studien war das Risiko höher bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva, von neun Studien mit signifikanten Ergebnissen sprachen acht für eine Risikozunahme. Insbesondere bei Frauen mit Anwendung oraler Kontrazeptiva vor der ersten Geburt war das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs erhöht: 1,44 (1,28 bis 1,62).

### **Kommentar**

Es wurde keine Differenzierung der Resultate nach Östrogendosis und Gestagentypen in der Publikation durchgeführt. Die Arbeit wurde durch das National Institutes of Health gefördert.

**„Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review“.** Smith JS, Green J, de Berrington GA, Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V<sup>59</sup>.

### **Fragestellung**

Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch hormonale Kontrazeptiva und dem Risiko für Zervixkarzinom.

### **Methodik**

Die Literaturrecherche von Primärstudien zur Fragestellung wurde in MEDLINE im Zeitraum von Januar 1966 bis Juli 2002 durchgeführt (Stichwörter nicht angegeben). Außerdem wurden weitere primäre Studien durch Durchsicht der Publikationsreferenzlisten identifiziert. Es wurden ausschließlich Studienpublikationen aus „peer-reviewed“ Zeitschriften in die Bewertung einbezogen. Es konnten in die Evaluation nur Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mit mehr als 50 Fällen von invasivem Zervixkarzinom bzw. Zervixkarzinom in-situ bzw. zervikaler intraepitheler Neoplasie dritten Grades bei den Studien mit Angabe zu HPV-Infektion oder mit mehr als 100 Fällen (alle Kohorten- und Fall-Kontrollstudien für invasives Zervixkarzinom) bzw. mit mehr als 200 Fällen (Fall-Kontrollstudien für Zervixkarzinom in-situ und zervikaler intraepitheler Neoplasie dritten Grades ) bei den Studien ohne diese Angabe eingeschlossen werden. Es wurden eine quantitative Informationssynthese relevanter Studien und eine Subgruppenanalyse dieser Studienergebnisse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Insgesamt konnten 28 Studien in die Bewertung einbezogen werden, davon vier Kohorten- (darunter drei eingebettete Fall-Kontrollstudien) und 24 Fall-Kontrollstudien. Die Falldiagnostik in diesen Studien wurde zwischen 1968 und 1997 durchgeführt.

Die Studien wiesen überwiegend statistisch heterogene Ergebnisse auf. Insgesamt stieg das Risiko für Zervixkarzinom mit der Dauer der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva. Das RR für orale Kontrazeptiva betrug 1,1 (95 % CI: 1,1-1,2) bei Anwendung von bis zu fünf Jahren, 1,6 (95 % CI: 1,4-1,7) bei Anwendung von fünf bis neun Jahren und 2,2 (95 % CI: 1,9-2,4) bei Anwendung von mehr als zehn Jahren. Dieser Trend zeigte sich sowohl in Fall-Kontroll- als auch in Kohortenstudien, in den

Letzteren war die Ausprägung des Effekts in allen Kategorien größer. Das RR war niedriger bei Frauen, die vor über acht Jahren die Präparate abgesetzt hatten. Das RR für Gestageninjektionen betrug 1,0 (95 % CI: 0,9-1,2) bei der Anwendung von bis zu fünf Jahren, 1,2 (95 % CI: 1,0-1,6) bei Anwendung von mehr als fünf Jahre (Angaben für drei Fall-Kontrollstudien). Es konnte keine Studie zu oralen Gestagen-Monopräparaten identifiziert werden.

Bei der Einschränkung der Analysen ausschließlich auf HPV-positive Frauen zeigte sich aus den Daten für zwölf Studien der gleiche Trend hinsichtlich des Anstieges des Risikos für Zervixkarzinom mit der Dauer der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Das RR betrug 0,9 (95 % CI: 0,7-1,2) bei der Anwendung von bis zu fünf Jahren, 1,3 (95 % CI: 1,0-1,9) bei Anwendung von fünf bis neun Jahren und 2,5 (95 % CI: 1,6-3,9) bei Anwendung von mehr als zehn Jahre.

#### **Kommentar**

Es wurde keine Differenzierung der Ergebnisse nach Östrogendosis oder nach Gestagengeneration in der Publikation durchgeführt. Die Studienfinanzierung erfolgte durch mehrere internationale Organisationen, darunter WHO und IARC.

„**Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis**“. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E<sup>24</sup>.

#### **Fragestellung**

Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch orale Kontrazeptiva und dem Risiko für kolorektale Karzinome.

#### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche der publizierten Primärstudien zur Fragestellung in englischsprachigen Publikationen in MEDLINE- und Cancerlit-Datenbanken im Zeitraum bis Juni 2000 durchgeführt (Stichwörter waren angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Durchsicht der Referenzlisten identifiziert. Studienparameter wurden extrahiert, aber nicht tabellarisch dargestellt. Es wurde eine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse mittels Metaanalyse durchgeführt.

#### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden vier Kohorten- und acht Fall-Kontrollstudien mit relevanten Daten in die Auswertung einbezogen. Die Ergebnisse waren statistisch heterogen zwischen den Studien. Eine Metaanalyse für die jeweiligen Studienarten zeigte eine signifikante Risikoreduktion für kolorektale Karzinome bei Anwenderinnen im Vergleich zu Nichtanwenderinnen von oralen Kontrazeptiva, die Effektgrößen betragen entsprechend OR = 0,84 (95 % CI: 0,72-0,97) und RR = 0,82 (95 % CI: 0,74-0,92). Die Dauer der Medikamentenanwendung lies keinen Zusammenhang mit dem Risiko für kolorektale Karzinome erkennen, die Metaanalyse ausschließlich neuerer Studien zeigte einen noch höheren präventiven Effekt der oralen Kontrazeptiva, OR = 0,46 (95 % CI: 0,30-71).

#### **Kommentar**

Die Arbeit wurde durch die Italian Association for Cancer Research unterstützt. Die in den Studien berücksichtigten Östrogendosen und Gestagentypen wurden nicht angegeben.

„**Risks and benefits of oral contraceptive pills**“. D'Souza RE, Guillebaud J<sup>19</sup>.

#### **Fragestellung**

Zusammenfassung der Evidenz zu Nutzen und Risiken der Anwendung oraler Kontrazeptiva.

#### **Methodik**

Es fehlen in der Publikation Angaben zur Literaturrecherche. Die Autoren führten keine quantitative Informationssynthese durch.

#### **Ergebnisse**

##### **- Gutartige Brusttumoren**

Als Grundlage für die Schlussaussage zu gutartigen Brusttumoren dient eine Einzelpublikation von Brinton et. al.<sup>6</sup> Fibroadenome und Fibrozysten treten bei den gegenwärtigen Anwenderinnen zweimal seltener auf als bei Nichtanwenderinnen oraler Kontrazeptiva.

### - Hepatozelluläre Adenome

Es wird hier auf die Publikation von Rosenberg<sup>56</sup> verwiesen. Hepatozelluläre Adenome treten bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva häufiger als bei Nichtanwenderinnen auf. (In der Zusammenfassung der Publikation werden allerdings nur hepatozelluläre Karzinome behandelt).

#### Kommentar

Keine systematische Übersichtsarbeit. Keine Angaben in der Publikation zur Finanzierung des Projekts sowie zum Interessenkonflikt der Autoren. Design der zugrunde liegenden Studien zum Teil unklar.

#### 6.4.2.4.2 Informationssynthese

Die ermittelte Evidenz für Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien stammt zum großen Teil aus zwei Monographien der IARC<sup>43, 44</sup>, diese zielen darauf ab, alle publizierten bzw. für eine Publikation akzeptierten Studien sowie öffentlich zugängliche Daten von Regierungsbehörden bezogen auf die zu untersuchenden Substanzen zu evaluieren (Tabelle 10, Tabelle 11). Es ist davon auszugehen, dass Studien zu kombinierten oralen Kontrazeptiva bis Juni 2004 und Studien zu Gestagen-Monopräparaten bis einschließlich 1998 vollständig identifiziert wurden.

#### - Brustkrebs

Neben der Monographien der IARC<sup>44, 43</sup> wurden für diese Fragestellung außerdem zwei publizierte systematische Übersichtsarbeiten von 1996<sup>13</sup> und 2006<sup>45</sup> verwendet. Nach Auswertung von insgesamt zehn Kohorten- und 60 Fall-Kontrollstudien insgesamt mit mehr als 60000 eingeschlossenen Brustkrebspatientinnen kommen die Autoren der IARC zu dem Schluss (Evidenzebene 2a), dass eine Zunahme des Risikos für Brustkrebs bei Anwenderinnen kombinierter oraler Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva vorliegt, das bis zu zehn Jahre nach Medikamenteneinnahme bestehen bleibt. Jüngere Frauen weisen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko auf. Das durchschnittliche Risiko aus allen Studien für Brustkrebs bei den Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva betrug 1,24 (95 % CI: 1,15-1,33, Angaben aus der Metaanalyse der CGHFBC<sup>13</sup> (CGHFBC = Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer), in der Monographie von IARC wird die Risikohöhe nicht ermittelt). Die identifizierten Brustkrebsfälle befanden sich in den Kontrazeptivagruppen in wenig fortgeschrittenen Stadien. Es konnte außerdem kein Zusammenhang mit der Östrogendosis festgestellt werden. Mehrere Studien für verschiedene orale, injizierbare und implantierbare Gestagen-Monopräparate sowie Spiralen mit Gestagenfreisetzung konnten keine Risikozunahme an Brustkrebs bei der Exposition durch diese Kontrazeptiva nachweisen.

#### - Ovarialkarzinom

Die Evidenz zu kombinierten oralen Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva stützt sich auf die Evaluation der IARC<sup>44, 43</sup> von sieben Kohorten- und 41 Fall-Kontrollstudien (Evidenzebene 2a). Kombinierte orale Kontrazeptiva weisen eine Risikoreduktion für Ovarialkarzinome verschiedener histologischer Typen auf. Die Reduktionsgröße ist in der Publikation nicht angegeben, in den vorherigen systematischen Übersichtsarbeiten betrug sie 0,6 bzw. 0,7<sup>25, 71</sup>. Die Risikoreduktion soll bei längerer Medikamenteneinnahme stärker ausgeprägt sein und soll zumindest 20 Jahre nach Einstellen der Medikamenteneinnahme erhalten bleiben. Es wurde keine Informationssynthese für Medikamente mit verschiedenen Östrogendosen und Gestagentypen angegeben. Beide der in der Auswertung von der IARC betrachteten Studien für Gestagen-Monopräparate (orale Präparate bzw. Injektionen) zeigten keine signifikante Risikoänderung durch die Medikamentenanwendung.

#### - Endometriumkarzinom

Ergebnisse der in den Monographien der IARC<sup>44, 43</sup> ausgewerteten vier Kohorten- und 21 Fall-Kontrollstudien sprechen für eine ca. Halbierung des Risikos für Endometriumkarzinom bei Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (Evidenzebene 2a). Die Risikoreduktion soll höher bei längerer Dauer der Medikamenteneinnahme sein und bleibt mindestens 15 Jahre nach Einstellen der Medikamenteneinnahme bestehen. Es wird keine Informationssynthese für Medikamente mit verschiedenen Östrogendosen und Gestagentypen präsentiert. Die Ergebnisse einer von drei identifizierten Studien zu Gestagen-Monopräparaten zeigten eine signifikante Risikoreduktion bei den Anwenderinnen dieser Präparate.

### - Zervixkarzinom

Für diese Fragestellung wurde neben den beiden Monographien der IARC<sup>44, 43</sup> eine publizierte systematische Übersichtsarbeit mit der Literaturrecherche vom Juli 2002<sup>59</sup> in die Auswertung einbezogen. Die Evidenz bei Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva basiert insgesamt auf Ergebnissen von sieben Kohorten- und 24 Fall-Kontrollstudien (Evidenzebene 2a). Die vorliegende Evidenz deutet auf eine Zunahme des Risikos für Zervixkarzinom bei langer Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva hin, dabei mehr für in-situ Karzinome als für invasiven Krebs. Die Durchschnittsrisikohöhe für alle untersuchten Präparate betrug 1,1 (95 % CI: 1,1-1,2) bei Anwendung von bis zu fünf Jahren, 1,6 (95 % CI: 1,4-1,7) bei Anwendung für fünf bis neun Jahre und 2,2 (95 % CI: 1,9-2,4) bei Anwendung von mehr als zehn Jahren (Angaben aus der Metaanalyse von Smith et al.<sup>59</sup>, in der Monographie von IARC wird über Risikohöhe nicht berichtet). Die Risikohöhe scheint sich nach Einstellen der Medikamenteneinnahme zu reduzieren. Ergebnisse blieben ähnlich nach statistischer Adjustierung für die Anzahl der Sexualpartner, Screening für Zervixkarzinom, Rauchen und Anwendung von Barrierekontrazeptiva sowie für Industrie- und Entwicklungsländer. Das Risiko für Zervixkarzinom bei Anwenderinnen war auch im Vergleich zu HPV-positiven Nichtanwenderinnen höher. Über den Effekt der Östrogendosis gibt es keine Angaben. Es liegt auch keine zuverlässige Evidenz für ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinom bei den Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten vor.

### - Hepatozelluläre Karzinome

Es wurden drei Kohorten- und zwölf Fall-Kontrollstudien zu kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Monographie der IARC<sup>44, 43</sup> in die Bewertung einbezogen (Evidenzebene 2a). Die Studienergebnisse waren heterogen. Neun Fall-Kontrollstudien, die in den Populationen / Subpopulationen mit niedriger Prävalenz der Hepatitis B-Infektion durchgeführt wurden, zeigten eine Zunahme des Risikos für hepatozelluläre Karzinome bei langfristiger Einnahme kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. Weitere drei Kohortenstudien wiesen keine signifikanten Ergebnisse auf. In Studien zu Gestagen-Monopräparaten konnte kein Zusammenhang zwischen diesen Kontrazeptiva und Leberkrebs nachgewiesen werden. Die IARC kommt zum Schluss, dass von einem kanzerogenen Effekt bei Anwendung hormonaler Kontrazeptiva hinsichtlich Entstehung von hepatozellulären Karzinomen auszugehen ist.

### - Kolorektale Karzinome

Neben der Monographie der IARC<sup>44, 43</sup> wurde für diese Fragestellung außerdem eine publizierte systematische Übersichtsarbeit mit einer Literaturrecherche vom Juni 2000<sup>24</sup> verwendet. Sieben Kohorten- und 13 Fall-Kontrollstudien liefern Informationen über kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva und dem Risiko für kolorektale Karzinome (Evidenzebene 2a). Zwei Fall-Kontrollstudien sowie eine Metaanalyse zeigten eine signifikante Risikoreduktion für kolorektale Karzinome bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva, 0,82 (0,74 bis 0,92). Es konnte keine Relation zur Einnahmedauer festgestellt werden. Die Effekte von Östrogendosen und Gestagentypen wurden nicht bewertet. Andere Studien konnten keine Zunahme des Risikos für kolorektale Karzinome nachweisen, auch bei der separaten Bewertung für Kolon- und Rektalkarzinom.

### - Hautmelanom

Insgesamt vier Kohorten- und 16 Fall-Kontrollstudien geben Informationen für das Risiko für Hautmelanom bei kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Monographie der IARC<sup>44, 43</sup> an (Evidenzebene 2a). Es konnte kein Zusammenhang zwischen Anwendung kombinierter Kontrazeptiva und Risiko für Hautmelanomentstehung festgestellt werden. Eine einzelne evaluierte Studie zur Anwendung von Gestagen-Monopräparaten konnte keinen Zusammenhang zwischen diesen Medikamenten und dem Risiko für Hautmelanom feststellen.

### - Gutartige Tumore

Die Evidenz stammt aus einer nicht-systematischen Übersicht<sup>19</sup> (Evidenzebene 4). Gutartige Tumore der Brust und der Eierstöcke treten laut dieser Publikation bei Anwenderinnen ca. zweimal seltener auf als bei Nichtanwenderinnen oraler Kontrazeptiva.

### - Hepatozelluläre Adenome

Die Aussage basiert auf einer nicht-systematischen Übersicht<sup>19</sup> mit Verweis auf die Publikation von Rosenberg<sup>56</sup> (Evidenzebene 4), wonach hepatozelluläre Adenome bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva häufiger als bei Nichtanwenderinnen auftreten. (In der Zusammenfassung der Publikation werden allerdings nur hepatozelluläre Karzinome behandelt).

Tabelle 10: Informationsquellen für Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien

Merkmal / Informationsquelle	Untersuchte Präparate	Datum / Einschlusskriterien der Literaturrecherche	Studientyp- und Anzahl	Informationssynthese
<b>Brustkrebs</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	KOK	2004 ? / alle Studien	10 Koh., 60 FK	Qualitativ (Kons.)
IARC <sup>43</sup>	GMP	1998 ? / alle Studien	8 FK + pooled*	Qualitativ (Kons.)
CGHFBC <sup>13</sup>	HK	1995 ? / alle Studien	54 (Koh. und FK)	Metaanalyse
Kahlenborn et al. <sup>45</sup>	OK	2005 ? / publ., FK	34 FK	Metaanalyse
<b>Ovarialkarzinom</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	KOK	2004 ? / alle Studien	7 Koh., 41 FK	Qualitativ (Kons.)
IARC <sup>43</sup>	GMP	1998 ? / alle Studien	1 Koh., 2 FK	Qualitativ (Kons.)
<b>Endometriumkarzinom</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	KOK	2004 ? / alle Studien	4 Koh., 21 FK	Qualitativ (Kons.)
IARC <sup>43</sup>	GMP	1998 ? / alle Studien	1 Koh., 2 FK	Qualitativ (Kons.)
<b>Zervixkarzinom</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	KOK	2004 ? / alle Studien	7 Koh., 23 FK	Qualitativ (Kons.)
IARC <sup>43</sup>	GMP	1998 ? / alle Studien	1 Koh., 3 FK	Qualitativ (Kons.)
Smith et al. <sup>59</sup>	HK	Juli 2002 / pRev	4 Koh., 24 FK	Metaanalyse
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	KOK	2004 ? / alle Studien	3 Koh., 12 FK	Qualitativ (Kons.)
IARC <sup>43</sup>	GMP	1998 ? / alle Studien	2 FK	Qualitativ (Kons.)
<b>Kolorektale Karzinome</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	KOK	2004 ? / alle Studien	7 Koh., 13 FK	Qualitativ (Kons.)
Fernandez et al. <sup>24</sup>	OK	Juni 2000 / publ., Engl.	4 Koh., 8 FK	Metaanalyse
<b>Hautmelanom</b>				
IARC 2006 <sup>44</sup> (im Druck)	KOK	2004 ? / alle Studien	4 Koh., 16 FK	Qualitativ (Kons.)
IARC 1999 <sup>43</sup>	GMP	1998 ? / alle Studien	1 FK	Qualitativ (Kons.)

CGHFBC = Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. FK = Fallkontrollstudien. GMP = Gestagen-Monopräparate (orale Präparate, Injektionen, Implantate). IARC = International Agency for Research on Cancer. KOK = Kombinierte orale Kontrazeptiva. Koh. = Kohortenstudie. Kons.= Konsensverfahren. ? = Recherchedatum geschätzt entsprechend der IARC-Arbeitsweise. \*= 8 FK und gepoolte Analyse aus 27 Studien mit oraler Medikamenteneinnahme.

Tabelle 11: Informationssynthese für Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien

Merkmal / Informationsquelle	Beobachtete Effektgröße für alle Medikamente (OR)	Effekt nach Absetzung des Präparats (OR)	Effekt der Östrogendosis (OR)	Effekt des Gestagentyps (OR)
<b>Brustkrebs</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	Risikozunahme (stärker bei jüngeren Frauen)	Rückgang in 10 Jahren (zit. CGHFBC 1996)	K. A.	K. A.
IARC <sup>43</sup>	-	-	-	Nicht identifiziert
CGHFBC <sup>13</sup>	1,24 (1,15-1,33) (stärker bei Frauen unter 20 Jahren; Trend für Zunahme bei längerer Dauer)	1 bis 4 Jahre: 1,16 (1,08-1,23) 5 bis 9 Jahre: 1,07 (1,02-1,13) über 10 Jahre: 1,01 (0,96-1,05)	Nicht identifiziert (nur Trend)	Nicht identifiziert (OR = 1,17, NS)
Kahlenborn et al. <sup>45</sup>	1,19 (1,09-1,29) höher vor der I. Geburt	K. A.	K. A.	K. A.
Informationssynthese	Risikozunahme 1,2	Rückgang in 10 Jahren	Nicht identifiziert	Nicht identifiziert

Fortsetzung Tabelle 11: Informationssynthese für Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien

Merkmal / Informationsquelle	Beobachtete Effektgröße für alle Medikamente (OR)	Effekt nach Absetzung des Präparats (OR)	Effekt der Östrogendosis (OR)	Effekt des Gestagentyps (OR)
<b>Ovarialkarzinom</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	Risikoreduktion (ca. 0,6-0,7; höher bei längerer Dauer)	Rückgang in 20 Jahren	Nicht identifiziert	Nicht identifiziert
IARC <sup>43</sup>	-	-	-	Nicht identifiziert
Informationssynthese	Risikoreduktion ca. 0,6-0,7	Rückgang in 20 Jahren	Nicht identifiziert	Nicht identifiziert
<b>Endometriumkarzinom</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	Risikoreduktion (ca. 0,5; stärker bei längerer Dauer)	Rückgang in 15 Jahren	Unklar (wenig Daten für „low-dose“ KOK)	K. A.
IARC <sup>43</sup>	-	-	-	Unklar (sign, Risikoreduktion in 1 Studie)
Informationssynthese	Risikoreduktion ca. 0,5	Rückgang in 15 Jahren	Unklar	Unklar
<b>Zervixkarzinom</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	Risikozunahme (höher bei längerer Dauer)	Rückgang	Unklar	Nicht identifiziert
IARC <sup>43</sup>	-	-	-	„Keine Evidenz“ für Risikoänderung
Smith et al. <sup>59</sup>	Unter 5 Jahre: 1,1 (1,1-1,2) 5 bis 9 Jahre 1,6 (1,4-1,7) über 10 Jahre 2,2 (1,9-2,4)	Kleineres Risiko bei über 8 Jahren nach Absetzung des Präparats	K. A.	Unter 5 Jahre: 1,0 (0,9-1,2) über 5 Jahre 1,2 (1,0-1,6)
Informationssynthese	Risikozunahme 1,6	Rückgang	Unklar	Nicht identifiziert
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	Risikozunahme (in 9 Fallkontrollstudien)	K. A.	Unklar (wenig Daten für „low-dose“ KOK)	K. A.
IARC <sup>43</sup>	-	-	-	Nicht identifiziert
Informationssynthese	Risikozunahme	Unklar	Unklar	Nicht identifiziert
<b>Kolorektale Karzinome</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	Unklar (Risikoreduktion in 2 Studien)	Unklar	Unklar	Unklar
Fernandez et al. <sup>24</sup>	0,82 (0,74-0,92)	K. A.	K. A.	K. A.
Informationssynthese	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar
<b>Hautmelanom</b>				
IARC <sup>44</sup> (im Druck)	Nicht identifiziert	-	-	-
IARC <sup>43</sup>	-	-	-	Nicht identifiziert
Informationssynthese	Nicht identifiziert	-	-	Nicht identifiziert

CGHFBC = Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. GMP = Gestagen-Monopräparate (orale Präparate, Injektionen, Implantate). IARC = International Agency for Research on Cancer. K. A. = Keine Angaben. KOK = Kombinierte orale Kontrazeptiva. NS = Nicht signifikant. OR = Odds Ratio.

#### **6.4.2.5 Andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva**

##### **6.4.2.5.1 Bewertung Übersichtspublikationen**

**„Hormonal contraceptive use and risk of sexually transmitted infections: A systematic review“.** Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB<sup>54</sup>.

##### **Fragestellung**

Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch hormonale Kontrazeptiva und dem Risiko für sexuell übertragbare Krankheiten.

##### **Methodik**

Eine systematische Literaturrecherche zur Fragestellung wurde in den medizinischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE im Zeitraum von Januar 1966 bis Februar 2005 durchgeführt (Stichwörter waren angegeben). Außerdem wurden weitere Studien über Durchsicht der Publikationsreferenzlisten identifiziert. Zusammenfassungen und nicht-publizierte Studien wurden nicht in die Bewertung einbezogen. Sowohl prospektive (Kohorten- und Fall-Kontrollstudien) als auch Querschnittsstudien konnten in die Auswertung einbezogen werden. Es wurde keine quantitative Informationssynthese durchgeführt.

##### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden zu kombinierten oralen Kontrazeptiva sechs prospektive und 49 Querschnittsstudien für zervikale Chlamydieninfektion, drei prospektive und 21 Querschnittsstudien für Gonorrhoe, eine prospektive und 21 Querschnittsstudien zu Infektionen mit HPV, zwei prospektive und elf Querschnittsstudien über Trichomoniasis sowie fünf Querschnittsstudien zu Herpes und jeweils eine Kohorten- und eine Querschnittsstudie zu Syphilis identifiziert. Für Gestagen-Monopräparate (nur Injektionen und Implantate) wurden drei prospektive und zwei Querschnittsstudien zu zervikaler Chlamydieninfektion gefunden, zwei prospektive und eine Querschnittsstudie zu Gonorrhoe, jeweils eine prospektive und eine Querschnittsstudie zu HPV und Trichomoniasis sowie jeweils eine Kohortenstudie zu Herpes und Syphilis.

Die Studienergebnisse für die meisten Infektionsarten waren heterogen. Die meisten Studien zur zervikalen Chlamydieninfektion wiesen eine (nicht in allen Studien signifikante) positive Assoziation von Exposition durch hormonale Kontrazeptiva und Erkrankungsrate an dieser Infektion auf. Für weitere Infektionen konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden bzw. die Datenlage für diese Infektionen war nicht ausreichend.

##### **Kommentar**

Die Finanzierung des Projekts erfolgte durch die WHO und staatliche US-Organisationen.

**„Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: A systematic review“.** Loder EW, Buse DC, Golub JR<sup>50</sup>.

##### **Fragestellung**

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch kombinierte orale Kontrazeptiva und dem Risiko für Kopfschmerzen.

##### **Methodik**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche von relevanten englischsprachigen „peer-reviewed“ Publikationen zur Fragestellung im Zeitraum von 1966 bis Juni 2004 in den medizinischen Datenbanken MEDLINE, MEDLINE-in-Prozess sowie in der Cochrane Datenbank systematischer Übersichten und in dem Cochrane Register kontrollierter Studien durchgeführt (Stichwörter waren angegeben). Außerdem wurden weitere Studien nach Durchsicht der Publikationsreferenzlisten identifiziert. Ausschließlich prospektive Kohortenstudien wurden in die Auswertung einbezogen. Es wurde eine qualitative Informationssynthese im Konsensverfahren durchgeführt.

##### **Ergebnisse**

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch kombinierte orale Kontrazeptiva und dem Risiko für Kopfschmerzen wurden sieben Studien in die Bewertung einbezogen. Zur Analyse des klinischen Ablaufs der Kopfschmerzen bei der Anwendung von oralen Kontrazeptiva und dem therapeutischen „Response“ wurden 19 prospektive Studien eingeschlossen.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der kontrollierten Studien nicht für einen klinisch relevanten Zusammenhang zwischen Anwendung von oralen Kontrazeptiva und Kopfschmerzen sprechen. Falls Kopfschmerzen auftraten, lagen diese meistens am Anfang der Anwendung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva und ließen nach oder verschwanden im Laufe der weiteren Einnahme. Die Kopfschmerzen traten überwiegend bei der Einnahmeunterbrechung in den medikamentenfreien Tagen auf und konnten durch Fortführung der Hormongabe ohne medikamentenfreie Tage vermindert werden.

#### **Kommentar**

Keine Angaben in der Publikation zum Interessenkonflikt der Autoren.

**„Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association?“ Hussain SF<sup>41</sup>.**

#### **Fragestellung**

Analyse des Zusammenhangs der Exposition durch gestagenhaltige orale Kontrazeptiva und hohem Blutdruck.

#### **Methodik**

Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken PubMed und denen der Cochrane Library ab 1980 durchgeführt (Datum der Recherche unklar, Suchstrategie im Appendix). Es wurde keine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse durchgeführt.

#### **Ergebnisse**

Die Evidenz stützt sich auf drei prospektive Kohorten- und eine Querschnittsstudie. Es konnte in keiner Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen oralen Gestagen-Monopräparaten und hohem Blutdruck festgestellt werden.

#### **Kommentar**

Die Studie wurde im Rahmen einer „Public Health“-Magisterarbeit durchgeführt. Es wird kein Interessenkonflikt in der Publikation angegeben.

**„Combined contraceptives: effect on weight (Review)“. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM<sup>31</sup>.**

#### **Fragestellung**

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch kombinierte Kontrazeptiva und Gewichtsveränderungen.

#### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter und nicht-publizierter englischsprachiger RCT zum Vergleich kombinierter Kontrazeptiva mit Placebo (sowie zu anderen kombinierten Kontrazeptiva) in den Datenbanken MEDLINE, POPLINE, CENTRAL, EMBASE und Lilac 2005 durchgeführt (Stichwörter waren angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Rücksprache mit den Studienautoren und pharmazeutischen Herstellern identifiziert. Für den Review wurden Studien einbezogen, die mindestens drei Zyklen untersuchten. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch beschrieben (Methodik, Teilnehmerinnen, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Die Studien wurden methodisch nach Verdeckung der Zuordnung in die Studiengruppe bewertet. Es wurde keine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse durchgeführt.

#### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden drei RCT zum Vergleich kombinierter Kontrazeptiva mit Placebo in die Auswertung einbezogen (Vergleiche für fünf Präparate) sowie 41 RCT zum Vergleich kombinierter Kontrazeptiva untereinander. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen kombinierten Kontrazeptiva (Dimethisteron 25 mg + Ethinylestradiol 100 µg, Ethynodioldiacetat 1 mg + Mestranol 100 µg, Levonorgestrel 100 µg + Ethinylestradiol 20 µg, Norethindron 1 mg + Mestranol 50 µg, Pflaster Norelgestromin 150 µg + Ethinylestradiol 20 µg) und Placebo in Gewichtsveränderungen nach vier bis neun Zyklen festgestellt werden. Es konnte auch kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Präparaten identifiziert werden.

### **Kommentar**

Ein potentieller Interessenkonflikt wird von einem Mitautor im entsprechenden Abschnitt angegeben. Die Finanzierung des Projekts erfolgte durch staatliche US-Organisationen. Die Patientinnenanzahl in zwei von drei berücksichtigten Studien war ziemlich klein. Der „Follow Up“ in den Studien lag lediglich bei vier bis neun Zyklen.

**„Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk“.** Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA<sup>46</sup>.

### **Fragestellung**

Analyse des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch Injektionen sowie implantierbare gestagenhaltige Kontrazeptiva und dem Risiko für Diabetes mellitus.

### **Methodik**

Die Literaturrecherche für die Publikation wurde in MEDLINE ab 1980 durchgeführt (Datum der Recherche unklar, Suchstrategie nicht angegeben). Es wurde keine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Die Evidenz stützt sich auf 25 Studien verschiedener Designs (zum Teil nicht-kontrollierte Studien). Sieben von acht Studien mit Angaben zu oralem Glukosetoleranztest zeigten eine ca. zweifache Erhöhung des Insulinwertes im Blutserum nach zwei bis drei Stunden nach der Glukosegabe bei den Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten. Drei Studien mit Angaben zum venösen Glukosetoleranztest zeigten eine Steigerung der Frühphase-Insulinreaktion bei den Anwenderinnen dieser Kontrazeptiva.

### **Kommentar**

Keine Angaben in der Publikation zum Interessenkonflikt der Autoren.

**„Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Review)“.** Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE<sup>1</sup>.

### **Fragestellung**

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition durch kombinierte orale Kontrazeptiva und die Entstehung sowie Ausprägung von Akne.

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter und nicht-publizierter RCT zur Fragestellung in den Datenbanken Cochrane Skin Group Studienregister, Cochrane Zentralregister RCT (Central), MEDLINE, EMBASE, POPLINE, Biological Abstracts und Lilacs durchgeführt (Stichwörter angegeben, Zeitraum fehlt). Außerdem wurden weitere Studien durch Rücksprache mit den Studienautoren und pharmazeutischen Unternehmen identifiziert. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Die Studien wurden methodisch nach Verdeckung der Zuordnung in die Studiengruppe bewertet. Es wurde eine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse mittels Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden fünf RCT zum Vergleich von drei Medikamenten (Levonorgestrel 100 µg + Ethinylestradiol 20 µg, Norethindronacetat 100 µg + Ethinylestradiol 20 / 30 / 35 µg, Norgestimat 180 / 215 / 250 µg + Ethinylestradiol 35 µg) mit Placebo in die Auswertung einbezogen sowie 14 RCT zum Vergleich kombinierter Kontrazeptiva untereinander. Zwei kombinierte orale Kontrazeptiva reduzierten in den Metaanalysen die Anzahl entzündlicher und nicht-entzündlicher Hautläsionen sowie deren Schweregrad im Vergleich zu Placebo (Levonorgestrel 100 µg + Ethinylestradiol 20 µg und Norgestimat 180 / – 215 / 250 µg + Ethinylestradiol 35 µg). Unterschiede zwischen verschiedenen Kontrazeptiva waren weniger deutlich.

### **Kommentar**

Potentieller Interessenkonflikt von einem Mitautor wird im entsprechenden Abschnitt angegeben. Die Finanzierung des Projekts erfolgte durch staatliche US-Organisationen.

**„Risks and benefits of oral contraceptive pills“. D'Souza RE, Guillebaud J<sup>19</sup>.**

**Fragestellung**

Zusammenfassung der Evidenz zu Nutzen und Risiken der Anwendung oraler Kontrazeptiva.

**Methodik**

Es wurden in der Publikation keine Angaben zur Literaturrecherche präsentiert (keine systematische Übersicht). Verwiesen wird auf andere Publikationen (Studiendesign zum Teil unklar). Es wurde auch keine quantitative Informationssynthese durchgeführt.

**Ergebnisse**

**- Menstrualzyklus**

Bei den Aussagen wird auf mehrere weitere Publikationen verwiesen. Durch Ovulationshemmung (kombinierte orale Kontrazeptiva und einige Gestagen-Monopräparate) werden Ovulationsschmerzen verhindert. Die meisten Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva erleben kürzere, leichtere und regulärere Menstruationen im Vergleich zu Anwenderinnen anderer Kontrazeptiva, haben 50 bis 60 % weniger Menstrualausscheidungen und zeigen einen höheren Bluteisenspiegel. Orale Kontrazeptiva lindern außerdem Dysmenorrhoeen.

**- Blutdruck**

Evidenz für Auswirkungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva auf den Blutdruck stammt aus zwei Kohortenstudien. Die Ergebnisse einer Kohortenstudie sprechen für ein ca. doppelt erhöhtes Risiko für eine Hypertonie bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva (verwendete Östrogendosen und Gestagentypen sind nicht genannt, Publikationsjahre 1994 und 1996). Das Risiko steigt mit der Anwendungsdauer und fällt nach der Medikamentenabsetzung ab.

**- Knochendichte und -brüche**

Die Aussage zur Auswirkung auf die Knochendichte basiert auf einer retrospektiven Studie. Frauen mit höherer Knochendichte waren signifikant häufiger Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva. Eine Reduktion der Knochenbruchrate bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva konnte in zwei Kohortenstudien nicht festgestellt werden.

**- Funktionale Ovarialzysten**

Hier wurden Ergebnisse einer Oxford / FPA (Family Planning Association)-Kohortenstudie für die Aussage verwendet. Das RR für eine folliculäre Ovarialzyste betrug in der Studie 0,5 (95 % CI: 0,3-0,8) und für Corpus luteum-Zyste 0,2 (95 % CI: 0,1-0,5) bei Anwenderinnen im Vergleich zu Nichtanwenderinnen oraler Kontrazeptiva.

**- Schilddrüsenerkrankungen**

Die Ergebnisse basieren auf zwei Kohortenstudien, RCGP (Royal College of General Practitioners) und Oxford / FPA. In einer der beiden Studien wurde über einen Präventionseffekt durch orale Kontrazeptiva berichtet.

**- Rheumatoide Arthritis**

Die Evidenz stützt sich auf zwei Kohortenstudien (RCGP und Oxford / FPA) sowie eine Metaanalyse von Pladevall-Villa<sup>55</sup>. Ein signifikanter Präventionseffekt wurde in der Metaanalyse der Studien mit Kontrollgruppe aus Krankenhäusern und kein Effekt in der Metaanalyse der Studien mit Populationskontrollgruppe gefunden.

**- Diabetes mellitus**

Es wird hier auf eine Übersichtsarbeit von Blackburn et al.<sup>5</sup> zu oralen Kontrazeptiva verwiesen. Bei Frauen mit normalen Blutzuckerwerten ist das Risiko für Diabetes mellitus bei niedrig dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht erhöht.

**- Morbus Crohn**

Die Evidenz stützt sich auf eine Metaanalyse von zwei Kohorten- und sieben Fall-Kontrollstudien von Godet et al.<sup>34</sup>. Das RR für Morbus Crohn betrug bei dieser Analyse 1,4 (95 % CI: 1,1-1,9), für ulzeröse Kolitis 1,3 (95 % CI: 0,9-1,8).

**- Übelkeit und Erbrechen**

Es wird hier keine Evidenzquelle angegeben. Übelkeit kann nach Meinung der Autoren in den ersten Zyklen der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva eintreten, Erbrechen ist nicht üblich.

**- Depression und Libido**

Es wird auf eine Übersichtspublikation verwiesen, die einen Zusammenhang von Depressionshäufigkeit mit kombinierten oralen Kontrazeptiva vermutet. Ein kausaler Zusammenhang mit höherer Inzidenz von psychischen Erkrankungen bei den Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva konnten in einer Primärstudie nicht nachgewiesen werden. Über Libidoverlust wurde lediglich sporadisch bei an Depression Erkrankten berichtet.

**Kommentar**

Keine systematische Übersichtsarbeit. Keine Angaben in der Publikation zur Finanzierung des Projekts sowie zum Interessenkonflikt der Autoren.

**6.4.2.5.2 Informationssynthese**

Die Informationsquellen für die Informationssynthese sind in Tabelle 12 zusammengefasst, die Ergebnisse einzelner Publikationen und die Informationssynthese in Tabelle 13.

**- Sexuell übertragbare Krankheiten**

Für diese Fragestellung wurde eine Übersichtsarbeit mit systematischer Literaturrecherche im Februar 2005 mit mehreren eingeschlossenen prospektiven und Querschnittsstudien für zervikale Chlamydieninfektion, Gonorrhoe, Infektion mit HPV, Trichomoniasis, Herpes und Syphilis einbezogen<sup>54</sup> (Evidenzebene 2a). Die Studienergebnisse für die meisten Infektionsarten waren heterogen. Die Mehrheit der Studien zur zervikalen Chlamydieninfektion wies einen (nicht in allen Studien signifikanten) Zusammenhang von Exposition durch hormonale Kontrazeptiva und Erkrankungsrate an diesen Infektionen auf. In Bezug auf weitere Infektionen deuteten die Studienergebnisse entweder auf einen fehlenden Zusammenhang bzw. auf eine nicht ausreichende Datenlage hin.

**- Menstrualzyklus**

Als Informationsquelle diente eine nicht-systematische Übersicht von 2002<sup>19</sup> auf Basis mehrerer Einzelpublikationen. Die meisten Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva erlebten im Vergleich zu Nicht-anwenderinnen weniger Ovulationsschmerzen, kürzere, leichtere und reguläre Menstruationen, hatten 50 bis 60 % weniger Menstrualausscheidungen und zeigten einen höheren Bluteisenspiegel (Evidenzebene 4).

**- Kopfschmerzen**

Zur Analyse des Zusammenhangs der Exposition durch hormonale Kontrazeptiva und dem Risiko des Auftretens bzw. klinischen Verlaufs von Kopfschmerzen wurde eine systematische Übersicht zu zyklischen kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Literaturrecherche im Juni 2004<sup>50</sup> identifiziert, die insgesamt 26 prospektiven Kohortenstudien berücksichtigte (Evidenzebene 2a). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse kontrollierter Studien für keinen relevanten Zusammenhang zwischen Anwendung von oralen Kontrazeptiva und Kopfschmerzen sprechen. Falls Kopfschmerzen auftraten, lagen diese meistens am Anfang der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva. Kopfschmerzen traten überwiegend in den medikamentenfreien Tagen auf und konnten durch eine Fortführung der Hormongabe ohne medikamentenfreie Tage reduziert werden. Verschiedene Gestagentypen zeigten keinen Einfluss auf Kopfschmerzen.

**- Blutdruck**

Die Evidenz für kombinierte hormonale Kontrazeptiva stammt aus Ergebnissen der nicht-systematischen Übersichtsarbeit von 2002<sup>19</sup> mit Berücksichtigung von zwei Kohortenstudien (Evidenzebene 4). Die Ergebnisse einer Kohortenstudie sprechen für eine ca. doppelt erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Hypertonie bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva. Das Risiko für erhöhten Blutdruck stieg mit der Anwendungsdauer und fiel nach der Absetzung der Medikation ab. Für orale Gestagen-Monopräparate stützt sich die Evidenz auf eine systematische Übersicht von 2003<sup>41</sup> mit drei eingeschlossenen prospektiven Kohortenstudien und einer Querschnittsstudie (Evidenzebene 2a). Es konnte in keiner Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen oralen Gestagen-Monopräparaten und Anstieg des Blutdrucks festgestellt werden.

**- Gewichtsveränderungen**

Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit mit einer Literaturrecherche 2005<sup>31</sup> und mit drei eingeschlossenen RCT zum Vergleich kombinierter Kontrazeptiva mit Placebo in die Auswertung einbezogen (mit Vergleich für fünf Präparate) und 41 RCT zum Vergleich kombinierter Kontrazeptiva untereinander (Evidenzebene 1a). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen kombinierten Kontrazeptiva (Dimethisteron 25 mg + Ethinylestradiol 100 µg, Ethynodioldiacetat 1 mg + Mestranol 100 µg, Levonorgestrel 100 µg + Ethinylestradiol 20 µg, Norethindron 1 mg + Mestranol 50 µg, Pflaster Norelgestromin 150 µg + Ethinylestradiol 20 µg) und Placebo bezüglich Gewichtsveränderungen nach vier bis neun Zyklen der Medikamenteneinnahme festgestellt werden. Es konnte auch kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Präparaten identifiziert werden.

**- Diabetes mellitus Typ II**

Die Evidenz für Gestagen-Monopräparate stammt aus einer systematischen Übersichtsarbeit von 2003<sup>46</sup> mit 25 eingeschlossenen Studien verschiedener Designs (Evidenzebene 2a). Die meisten Studien zeigten eine ca. zweifache Erhöhung des Insulinwerts im Blut zwei bis drei Stunden nach Glukosegabe. Laut einer nicht-systematischen Übersichtsarbeit von 2002<sup>19</sup> ist bei Frauen mit normalen Blutzuckerwerten das Risiko für Diabetes mellitus bei niedrig dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht erhöht (Evidenzebene 4).

**- Akne**

Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit von 2004 mit fünf RCT zum Vergleich von drei Medikamenten (Levonorgestrel 100 µg + Ethinylestradiol 20 µg, Norethindronacetat 100 µg + Ethinylestradiol 20 / 30 / 35 µg, Norgestimat 180 / 215 / 250 µg + Ethinylestradiol 35 µg) mit Placebo und 14 RCT zum Vergleich kombinierter Kontrazeptiva untereinander in die Auswertung einbezogen (Evidenzebene 1a). Die kombinierten oralen Kontrazeptiva reduzierten die Anzahl der entzündlichen und nicht-entzündlichen Hautläsionen sowie deren Schweregrad im Vergleich zu Placebo in den Metaanalysen für zwei untersuchte Medikamente (Levonorgestrel 100 µg + Ethinylestradiol 20 µg, Norgestimat 180 / 215 / 250 µg + Ethinylestradiol 35 µg). Unterschiede zwischen verschiedenen Kontrazeptiva waren weniger deutlich.

**- Knochendichte und -brüche**

Die Aussage zur Knochendichte in der zur Grunde liegenden nicht systematischen Übersichtsarbeit von 2002<sup>19</sup> basiert auf einer retrospektiven Studie (Evidenzebene 4). Frauen mit höherer Knochendichte waren signifikant häufiger Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva. Eine Reduktion der Knochenbruchrate bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva konnte in zwei Kohortenstudien nicht festgestellt werden.

**- Funktionale Ovarialzyste**

Als Basis für Aussagen zu funktionalen Ovarialzysten wurden in einer nicht-systematischen Übersichtsarbeit<sup>19</sup> die Ergebnisse einer Oxford / FPA-Kohortenstudie verwendet (Evidenzebene 4). Das RR für eine follikuläre Ovarialzyste betrug in der Studie 0,5 (95 % CI: 0,3-0,8) und für Corpus luteum-Zyste 0,2 (95 % CI: 0,1-0,5) bei Anwenderinnen im Vergleich zu Nichtanwenderinnen oraler Kontrazeptiva.

**- Schilddrüsenerkrankungen**

Die nicht-systematische Übersichtsarbeit<sup>19</sup> stützt sich bei dieser Fragestellung auf zwei Kohortenstudien (RCGP und Oxford / FPA, Evidenzebene 4). In der ersten der beiden Studien wurde über einen Präventionseffekt durch orale Kontrazeptiva berichtet.

**- Rheumatoide Arthritis**

Die Evidenz in der zugrunde liegenden nicht-systematischen Übersichtsarbeit<sup>19</sup> basiert auf zwei Kohortenstudien (RCGP und Oxford / FPA) sowie einer Metaanalyse von Pladevall-Villa<sup>55</sup>. Es wurde in der Metaanalyse der Studien mit Kontrollgruppe aus Krankenhäusern ein signifikanter Präventionseffekt und in der Metaanalyse der Studien mit Populationskontrollgruppe kein Effekt der hormonalen Kontrazeptiva gefunden (Evidenzebene 4).

**- Morbus Crohn**

Die Aussagen in der Basisübersicht (hier auch nicht-systematische Übersichtsarbeit von D'Souza und Guillebaud<sup>19</sup>) stützen sich auf eine Metaanalyse von zwei Kohorten- und sieben Fall-Kontrollstudien

von Godet et al.<sup>34</sup>. Das RR in dieser Analyse für Crohn-Krankheit betrug 1,4 (95 % CI: 1,1-1,9), für ulzerösen Kolitis 1,3 (95 % CI: 0,9-1,8) (Evidenzebene 4).

#### - Übelkeit und Erbrechen

Es wird in der zugrunde liegenden nicht-systematischen Übersichtsarbeit von D'Souza und Guillebaud<sup>19</sup> zu dieser Fragestellung keine Informationsquelle angegeben (Evidenzebene 4). Übelkeit kann nach Meinung der Autoren in den ersten Zyklen der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva eintreten, Erbrechen ist nicht üblich.

#### - Depression und Libido

Es wird in der zugrunde liegenden nicht-systematischen Übersichtsarbeit<sup>19</sup> auf eine weitere Übersichtspublikation verwiesen, die einen Zusammenhang von Depressionshäufigkeit mit kombinierten oralen Kontrazeptiva vermutete (Evidenzebene 4). Ein kausaler Zusammenhang mit höherer Inzidenz von psychischen Erkrankungen bei den Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva konnte in einer Primärstudie nicht nachgewiesen werden. Über Libidoverlust wurde lediglich sporadisch bei den an Depression Erkrankten berichtet.

Tabelle 12: Informationsquellen für andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva

Merkmal / Informationsquelle	Untersuchte Präparate	Datum / Einschlusskriterien der Literaturrecherche	Studientyp- und Anzahl	Informationssynthese
<b>Sexuell übertragb. Krankheiten</b>				
Mohllajee et al. <sup>54</sup>	HK	Febr 2005 / pRev	83 (Q-St, P-St)	Qualitativ
<b>Ovarial- und Menstrualzyklus</b>				
D'Souza und Guillebaud <sup>19</sup>	KOK	Keine	Einzelstudien	Qualitativ
<b>Kopfschmerzen</b>				
Loder et al. <sup>50</sup>	Zykl. KOK	Juni 2004 / pRev, Engl.	26 Koh.	Qualitativ (Kons.)
<b>Blutdruck</b>				
Hussain <sup>41</sup>	GMP (orale)	2003 ? /	3 Koh., 1 Q-St	Qualitativ
D'Souza und Guillebaud <sup>19</sup>	KOK	Keine	2 Koh.	Qualitativ
<b>Gewichtsveränderungen</b>				
Gallo et al. <sup>31</sup>	KOK	2005 / Engl.	3 RCT (41RCT)	Keine
<b>Diabetes mellitus</b>				
Kahn et al. <sup>46</sup>	GMP (Injektionen, Implantate)	2002 ?	25 Studien	Qualitativ
D'Souza und Guillebaud <sup>19</sup>	KOK	Keine	Unklar	Qualitativ
<b>Hautakne</b>				
Arowojolu et al. <sup>1</sup>	KOK	2003 ?	5 RCT (14 RCT)	Metaanalyse

Fortsetzung Tabelle 12: Informationsquellen für andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva

Merkmal / Informationsquelle	Untersuchte Präparate	Datum / Einschlusskriterien der Literaturrecherche	Studientyp- und Anzahl	Informations-synthese
<b>Weitere Nutzen und Risiken</b>				
D'Souza und Guillebaud <sup>19</sup> Knochendichte und -brüche Funktionale Ovarialzysten Thyroid Krankheit Rheumatoide Arthritis Crohn Krankheit Übelkeit und Erbrechen Depression und Libido	KOK	Keine	3 St. (2 Koh.) 1 Koh. 2 Koh. 1 MA, 2 Koh MA(1995) unklar unklar	Qualitativ

Engl. =Englischsprachige Publikationen. FK = Fallkontrollstudien. GMP = Gestagen-Monopräparate.

Koh. = Kohortenstudie. KOK = Kombinierte orale Kontrazeptiva. MA = Metaanalyse. pRev = Studien in „peer-reviewed“ Zeitschriften. P-St = prospektive Studie. Q-St – Querschnittsstudie. RCT= Randomisierte kontrollierte Studie.

St. = Studie. ? = Recherchedatum geschätzt entsprechend der IARC-Arbeitsweise.

Tabelle 13: Informationssynthese für andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva

Merkmal / Informationsquelle	Beobachtete Effektgröße für alle Medikamente (OR)	Effekt nach Absetzung des Präparats (OR)	Effekt der Östrogen-dosis (OR)	Effekt des Gestagentyps (OR)
<b>Sexuell übertragb. Krankheiten</b>				
Mohllajee et al. <sup>54</sup>	Risikozunahme für zervikale Chlamydien	K. A.	K. A.	Effekt auch bei Gestagen-injektion.
<b>Ovarial- und Menstrualzyklus</b>				
D'Souza und Guillebaud <sup>19</sup> Ovulationsschmerzen Blutungen  Dysmenorrhagien	Linderung 50 bis 60 % weniger kürzer, leichter, regulärer Schmerzlinderung	K. A. K. A.  K.A.	K. A. K. A.  K. A.	K. A. K. A.  K. A.
<b>Kopfschmerzen</b>				
Loder et al. <sup>50</sup>	In Anfangsphase (pillenfreie Woche)	Rückgang	Auch bei 20 bis 25 µg	Kein Effekt
<b>Blutdruck</b>				
Hussain <sup>41</sup>	-	-	-	Kein Effekt
D'Souza und Guillebaud <sup>19</sup>	2-fache Risikozunahme	Rückgang	K. A.	K. A.
<b>Gewichtsveränderungen</b>				
Gallo et al. <sup>31</sup>	Kein signifk. Effekt in den Studien	-	-	-
<b>Diabetes mellitus</b>				
Kahn et al. <sup>46</sup>	-	-	-	Steigerung der Insulinreaktion
D'Souza und Guillebaud <sup>19</sup>	Kein sign. Effekt	-	-	-
<b>Hautakne</b>				
Arowojolu et al. <sup>1</sup>	Reduktion der Anzahl der Hautläsionen und ihres Schweregrades	K. A.	Nicht identifiziert	Unklar
<b>Weiterer Nutzen und Risiken</b>				
D'Souza und Guillebaud <sup>19</sup> Knochendichte und -brüche Schilddrüsenkrankheit Rheumatoide Arthritis Crohn Krankheit Übelkeit und Erbrechen Depression und Libido	Höhere Knochendichte Protektiv Protektiv 1,4 (1,1-1,9) Übelkeit am Anfang Unklar	K. A. K. A. K. A. Rückgang Rückgang K. A.	K. A. K. A. K. A. K. A. Vorhanden Unklar	K. A. K. A. K. A. K. A. K. A. Unklar

K. A. = Keine Angaben. OR = Odds Ratio. sign. = Signifikant.

#### 6.4.2.6 Vergleich verschiedener hormonaler mit nicht-hormonalen Kontrazeptiva und untereinander

##### 6.4.2.6.1 Bewertung Übersichtspublikationen

„Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy“. French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, Robinson A, Proctor T, Summerbell C, Logan S, Helmerhorst F, Guillebaud J<sup>26</sup>.

##### Fragestellung

Vergleich von Hormonspiralen mit anderen Formen reversibler Kontrazeption.

##### Methodik

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT zum Vergleich von Hormonspiralen (Hormon abgebendes intrauterines System) mit anderen Formen reversibler Kontrazeption in MEDLINE, EMBASE, POPLINE, Lilacs und Cochrane Controlled Trial Register (Central) im November 2003 durchgeführt (Stichwörter angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Suche in den Referenzlisten und Kontakte mit den pharmazeutischen Unternehmen gefunden. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zu kontrazeptiver Wirksamkeit, Zykluskontrolle, Nebenwirkungen bei der Medikamenteneinnahme sowie zur Studienabbruchrate berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet und anschließend eine quantitative Informationssynthese der Ergebnisse von in Frage kommenden Studien mittels Metaanalyse durchgeführt.

##### Ergebnisse

Es konnten 21 RCT zum Vergleich von Hormonspiralen mit anderen Formen reversibler Kontrazeption in die Bewertung eingeschlossen werden, acht RCT wurden in die Metaanalyse einbezogen, darunter jeweils vier und drei RCT zum Vergleich von LNG-20 und „Progestasert“-Hormonspiralen mit Spiralen ohne Hormonfreisetzung und ein RCT zum Vergleich LNG-20-Hormonspirale mit Hormonimplantat. Es konnte kein Unterschied in der kontrazeptiven Wirksamkeit der LNG-20-Hormonspirale und Spirale IUP > 250mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung festgestellt werden, aber eine bessere Wirksamkeit der LNG-20 Hormonspirale im Vergleich zur Spirale IUP < 250 mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung. Anwenderinnen der LNG-20-Hormonspirale zeigten eine höhere Rate an Amenorrhoe und Ausstoß der Spirale als Anwenderinnen der Spirale IUP > 250mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung, diese Frauen brachen signifikant häufiger ihre Teilnahme an den Studien ab wegen Nebenwirkungen und Zykluskontrolle (Amenorrhoe). Beim Vergleich von der LNG-20-Hormonspirale mit dem Hormonimplantat (Norplant-2) zeigten sich signifikant häufiger Amenorrhoen- und Oligomenorrhoen bei Anwenderinnen der LNG-20-Hormonspirale sowie signifikant seltener prolongierte Blutungen. Die Hormonspirale „Progestasert“ wies eine signifikant bessere Wirksamkeit im Vergleich zu allen nicht-hormonalen Spiralen insgesamt auf. Im Vergleich zur nicht-hormonalen Spirale IUP < 250mm<sup>2</sup> zeigten sich signifikante Unterschiede in der Ausstoßrate der Spirale zugunsten der Hormonspirale „Progestasert“ aber in der Studienabbruchrate wegen menstrueller Blutungen und Schmerzen zugunsten der nicht-hormonalen Spirale IUP < 250 mm<sup>2</sup>.

##### Kommentar

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wurde in der Publikation kein Interessenkonflikt der Autoren angegeben.

„Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception“. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF<sup>28</sup>.

##### Fragestellung

Vergleich des Hormonpflasters und des Vaginalringes mit kombinierten oralen Kontrazeptiva.

##### Methodik

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT zur Fragestellung in den Datenbanken MEDLINE / CENTRAL / EMBASE / Lilacs / POPLINE durchgeführt (Datum unklar, vermutlich 2002, Stichwörter angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Recherche der Referenzlisten und Kontakte mit den pharmazeutischen Firmen gesucht. Studienparameter wurden extrahiert

und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zu kontrazeptiver Wirksamkeit, Nebenwirkungen der Medikamente, Zykluskontrolle und zur Studienabbruchrate berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet. Es konnte keine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse mittels Metaanalyse durchgeführt werden.

### **Ergebnisse**

Es wurden drei RCT zum Vergleich von Hormonpflastern mit kombinierten oralen Kontrazeptiva identifiziert und keine Studie zum Vergleich von Vaginalringen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva. Ein Unterschied hinsichtlich der kontrazeptiven Wirksamkeit der verglichenen Medikamente konnte nicht festgestellt werden. Hormonpflaster wiesen einen Anstieg der Studienabbruchrate auf (insgesamt und aufgrund von Nebenwirkungen). Überempfindlichkeit der Brust und Dysmenorrhöen traten signifikant häufiger bei den Frauen mit Hormonpflastern auf.

### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wird in der Publikation ein potentieller Interessenkonflikt für einen Autor (Dr. Grimes) angegeben.

**„Combination injectable contraceptives for contraception“.** Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, d'Arcangues C, Lopez LM<sup>29</sup>.

### **Fragestellung**

Vergleich von auf dem Markt zugelassenen kombinierten injizierbaren Kontrazeptiva mit anderen Kontrazeptiva und untereinander.

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT zur Fragestellung in MEDLINE, EMBASE, POPLINE, Lilacs, AIM, IMSEAR, IMEMR und CENTRAL im September 2003 durchgeführt (Stichwörter angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch eine Recherche in den Referenzlisten gesucht. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zu kontrazeptiver Wirksamkeit, Zykluskontrolle, Nebenwirkungen bei der Medikamenteneinnahme sowie zu der Abbruchrate aus den Studien berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet und anschließend eine quantitative Informationssynthese der Ergebnisse von in Frage kommenden Studien mittels Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Es wurden ein RCT zum Vergleich von kombinierten injizierbaren Kontrazeptiva (Norethisteronenanthat 50 mg plus Estradiolvalerat 5 mg) mit Kupferspirale sowie drei RCT zum Vergleich von injizierbaren kombinierten Kontrazeptiva mit Gestagen-Monopräparaten (zwei für Medroxyprogesteronacetat 25 mg plus Estradiolcypionat 5 mg vs. Medroxyprogesteronacetat 150 mg und eins für Norethisteronenanthat 50 mg plus Estradiolvalerat 5 mg vs. Norethisteronenanthat 200 mg) ausgewertet. Außerdem wurden sechs RCT zum Vergleich von injizierbaren kombinierten Kontrazeptiva untereinander (fünf für Norethisteronenanthat 50 mg plus Estradiolvalerat 5 mg vs. Medroxyprogesteronacetat 25 mg plus Estradiolcypionat 5 mg und eins für Dihydroprogesteronacetophinid 150 mg plus Estradiolenanthat 10 mg vs. Dihydroprogesteronacetophinid 75 mg plus Estradiolenanthat 5 mg) in die Analyse einbezogen.

Kombinierte injizierbare Kontrazeptiva zeigten im Vergleich mit Kupferspiralen eine höhere Studienabbruchrate aufgrund von Blutungen, im Vergleich zu Gestagen-Monopräparaten eine niedrigere Studienabbruchrate aufgrund von Amenorrhöen und Blutungen, aber eine höhere Studienabbruchrate aus anderen Gründen. Norethisteronenanthat 50 mg plus Estradiolvalerat 5 mg wies eine niedrigere Rate an prolongierten Blutungen und eine niedrigere Studienabbruchrate (aufgrund von Amenorrhöe sowie prolongierten Blutungen) im Vergleich zu Medroxyprogesteronacetat 25 mg plus Estradiolcypionat 5 mg auf.

### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wird in der Publikation ein potentieller Interessenkonflikt für einen Autor (Dr. Grimes) angegeben.

**„Depot medroxyprogesterone versus Norethisterone oenanthate for long-acting progestogenic contraception“.** Draper BH, Morroni C, Hoffman M, Smit J, Beksinska M, Hapgood J, Van der Merwe L<sup>22</sup>.

### **Fragestellung**

Vergleich von injizierbaren DMPA und Norethisteronenanthat-Kontrazeptiva (Gestagen-Monopräparate).

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT zur Fragestellung in den Datenbanken MEDLINE / CENTRAL / EMBASE / PASCAL / Lilacs / POPLINE durchgeführt (Datum unklar, vermutlich 2005, Stichwörter angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Recherche der Referenzlisten sowie Kontakte mit Experten und pharmazeutischen Unternehmen gesucht. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zu kontrazeptiver Wirksamkeit, Zykluskontrolle, Nebenwirkungen der Medikamente und zu der Studienabbruchrate berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet. Abschließend wurde eine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse mittels Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Es wurden zwei RCT zum Vergleich von injizierbaren DMPA und Norethisteronenanthat-Kontrazeptiva identifiziert. Es konnte kein Unterschied in kontrazeptiver Wirksamkeit sowie in weiteren Endpunkten der verglichenen Medikamente festgestellt werden, mit Ausnahme einer höheren Studienabbruchrate aufgrund von Amenorrhoe bei DMPA und höherer Studienabbruchrate aus persönlichen Gründen bei Norethisteronenanthat.

### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wurde in der Publikation kein Interessenkonflikt der Autoren angegeben.

**„20 µg versus > 20 µg Estrogen combined oral contraceptives for contraception“.** Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF<sup>30</sup>.

### **Fragestellung**

Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit Ethinylestradioldosen unter 20 µg vs. über 20 µg.

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter englischsprachiger RCT zur Fragestellung in MEDLINE / CENTRAL / EMBASE / POPLINE im November 2003 durchgeführt (Stichwörter angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Kontakte mit den Studienautoren und pharmazeutischen Unternehmen gesucht. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zur kontrazeptiven Wirksamkeit, Blutungen, Nebenwirkungen der Medikamente sowie zur Studienabbruchrate berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet und anschließend eine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse mittels Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

18 RCT wurden zum Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit Ethinylestradioldosen unter und über 20 µg in die Auswertung einbezogen. Es konnte kein Unterschied in der kontrazeptiven Wirksamkeit der verglichenen Medikamente festgestellt werden. Orale Kontrazeptiva mit einer Ethinylestradioldosis unter 20 µg wiesen eine signifikante Zunahme für Amenorrhoeen / seltene Blutungen sowie für irreguläre, prolongierte häufige Blutungen und Durchbruchblutungen auf. Die Studienabbruchrate (insgesamt und wegen der Nebenwirkungen) war bei diesen Medikamenten ebenfalls signifikant erhöht.

### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wird in der Publikation ein potentieller Interessenkonflikt für einen Autor (Dr. Grimes) angegeben.

**„Progestogens in combined oral contraceptives for contraception“.** Maitra N, Kulier R, Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Gülmezoglu AM<sup>51</sup>.

### **Fragestellung**

Vergleich verschiedener Gestagene in kombinierten oralen Kontrazeptiva, die Ethinylestradioldosis unter 50 µg enthielten.

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT in MEDLINE, EMBASE und Cochrane Controlled Trial Register durchgeführt (Datum unklar, vermutlich 2003, Stichwörter angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Kontakte mit den Studienautoren und pharmazeutischen Unternehmen gesucht. Die Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zur kontrazeptiven Wirksamkeit, Zykluskontrolle, Nebenwirkungen der Medikamente, zur Zufriedenheit mit den Medikamenten sowie zur Studienabbruchrate berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet und anschließend eine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse mittels Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Es wurden 22 RCT zum Vergleich verschiedener Gestagene in kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Ethinylestradioldosis unter 50 µg in die Auswertung einbezogen. Es konnte kein Unterschied hinsichtlich der kontrazeptiven Wirksamkeit der verglichenen Medikamente festgestellt werden. Das Gestagen der zweiten Generation Levonorgestrel wies eine niedrigere Studienabbruchrate sowie niedrigere Raten für Amenorrhoe und Durchbruchblutungen im Vergleich zu Gestagenen der ersten Generation (Norethisteron, Norethindron, Ethinodioldiacetat, Lynestrenol) auf. Gestoden (Gestagen der dritten Generation) zeigte weniger Durchbruchblutungen im Vergleich zu Levonorgestrel (Gestagen der ersten Generation).

### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wurde in der Publikation kein Interessenkonflikt der Autoren angegeben.

**„Continuous or extended cycle versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception“.** Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA<sup>23</sup>.

### **Fragestellung**

Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit zyklischer und kontinuierlicher Anwendung.

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT zum Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit zyklischer (21 bis 22 Tage hormonale Medikamente sowie sechs bis sieben Tage Placebo bzw. kein Medikament) und kontinuierlicher (über 28 Tage hormonale Medikamente) Anwendung in den Datenbanken MEDLINE, CENTRAL, EMBASE und POPLINE 2005 durchgeführt (Stichwörter in der Publikation angegeben). Außerdem wurden auch weitere Studien durch Recherche der Referenzlisten und Kontakte mit den Studienautoren gesucht. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zu kontrazeptiver Wirksamkeit, zu Blutungen und anderen Nebenwirkungen der Medikamente, zur endometrialen Histologie, zur Studienabbruchrate sowie zur Patientenzufriedenheit berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet und anschließend eine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse mittels Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Es wurden sechs RCT zum Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit zyklischer vs. kontinuierlicher Medikamentengabe in die Auswertung einbezogen. Es konnten keine Unterschiede im

Hinblick auf kontrazeptive Wirksamkeit, Sicherheit, Studienabbruchrate und Patientenzufriedenheit bei den verglichenen Medikamenten festgestellt werden. Orale Kontrazeptiva mit kontinuierlicher Anwendung zeigten in einigen Studien eine Verbesserung der Symptome Kopfschmerzen, Müdigkeit, genitale Irritation, Blähungen und Menstruationsschmerzen im Vergleich zu zyklischer Anwendung

#### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wird in der Publikation ein potentieller Interessenkonflikt für mehrere (vier von sechs) Autoren angegeben.

**„Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception“**. Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF<sup>68</sup>.

#### **Fragestellung**

Vergleich bi- und monophasischer oraler Kontrazeptiva.

#### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT zur Fragestellung in MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, POPLINE und Lilacs durchgeführt (Datum unklar, vermutlich 2005, Stichwörter angegeben). Außerdem wurden nach weiteren Studien durch Recherche der Referenzlisten und Kontakte mit den Studienautoren sowie pharmazeutischen Firmen in Europa und in den USA gesucht. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zu kontrazeptiver Wirksamkeit, zu Zykluskontrolle und zur Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet.

#### **Ergebnisse**

Es wurde lediglich ein RCT zum Vergleich bi- und monophasischer oraler Kontrazeptiva identifiziert (533 vs. 481 Zyklen). Es konnte kein Unterschied hinsichtlich kontrazeptiver Wirksamkeit der verglichenen Medikamente, Zykluskontrolle und Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen festgestellt werden.

#### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wird in der Publikation ein potentieller Interessenkonflikt für zwei (von vier) Autoren angegeben.

**„Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception“**. Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF<sup>66</sup>.

#### **Fragestellung**

Vergleich bi- und triphasischer oraler Kontrazeptiva.

#### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT zur Fragestellung in MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, POPLINE und Lilacs durchgeführt (Datum unklar, vermutlich 2005, Stichwörter angegeben). Außerdem wurde nach weiteren Studien durch Recherche der Referenzlisten und Kontakte mit den Studienautoren sowie pharmazeutischen Unternehmen in Europa und in den USA gesucht. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zu kontrazeptiver Wirksamkeit, zu Zykluskontrolle und zur Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet. Eine quantitative Informationssynthese wurde nicht durchgeführt.

#### **Ergebnisse**

Hier wurden zwei RCT zum Vergleich bi- und triphasischer oraler Kontrazeptiva gefunden. Es konnten keine Angaben zur kontrazeptiven Wirksamkeit der verglichenen Medikamente identifiziert werden. Die Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war in den beiden Gruppen ähnlich. Zwischenblutungen und Zyklen ohne Absetzungsblutungen waren signifikant häufiger bei biphasischen Kontrazeptiva mit Norethindron im Vergleich zu triphasischen mit Levonorgestrel, aber ähnlich beim Vergleich von Medikamenten mit gleichen Gestagenkomponenten.

### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wird in der Publikation ein potentieller Interessenkonflikt für zwei (von vier) Autoren angegeben.

„**Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception**“. Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM<sup>67</sup>.

### **Fragestellung**

Vergleich tri- und monophasischer oraler Kontrazeptiva.

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT zur Fragestellung in MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, POPLINE und LILACS im April 2006 durchgeführt (Stichwörter angegeben). Außerdem wurde nach weiteren Studien durch Recherche der Referenzlisten und Kontakte mit den Studienautoren sowie der pharmazeutischen Unternehmen in Europa und in den USA gesucht. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zu kontrazeptiver Wirksamkeit, zur Zykluskontrolle und zur Studienabbruchrate berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet. Wegen der Studienheterogenität konnte keine quantitative Informationssynthese durchgeführt werden.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 21 RCT zum Vergleich tri- und monophasischer oraler Kontrazeptiva identifiziert. Es konnte kein Unterschied hinsichtlich kontrazeptiver Wirksamkeit der verglichenen Medikamente und Studienabbruchrate festgestellt werden. Die Ergebnisse einiger Einzelstudien zeigten eine bessere Zykluskontrolle (weniger Zwischenblutungen und Amenorrhoe) bei tri- im Vergleich zu monophasischen Präparaten.

### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wird in der Publikation ein potentieller Interessenkonflikt für zwei (von fünf) Autoren angegeben.

„**Interventions for emergency contraception**“. Cheng L, Gülmezoglu AM, Van Oel CJ, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PFA<sup>11</sup>.

### **Fragestellung**

Vergleich von verschiedenen Notfallkontrazeptiva (bzw. ihren Einsatzregimen).

### **Methodik**

Es wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation publizierter RCT zur Fragestellung in MEDLINE, EMBASE, POPLINE, CENTRAL, Biological Abstracts Database, Cinahl, CBMdiscs und WHO Ressourcen von April bis Juli 2003 durchgeführt (Stichwörter angegeben). Außerdem wurden weitere Studien durch Recherche der Referenzlisten gefunden. Studienparameter wurden extrahiert und systematisch kurz beschrieben (Methodik, Teilnehmer, Interventionen, Endpunkte und Bemerkungen). Bei der Bewertung wurden klinische Endpunkte zu kontrazeptiver Wirksamkeit, Zykluskontrolle und Nebenwirkungen bei der Medikamenteneinnahme berücksichtigt. Es wurde außerdem die Verdeckung der Patientenzuordnung in die Studiengruppen methodisch bewertet und anschließend eine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse mittels Metaanalyse durchgeführt.

### **Ergebnisse**

Insgesamt konnten 47 RCT zum Vergleich von verschiedenen hormonalen Notfallkontrazeptiva (bzw. ihre Einsatzregime) untereinander in die Bewertung einbezogen werden (ein weiterer RCT verglich Kupferspirale mit abwartender Strategie nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr). Es wurden 20 Therapievergleiche von verschiedenen Medikamenten untereinander (15 Levonorgestrel vs. Mifepriston, drei Mifepristin vs. Anordin und zwei Mifepriston vs. Danazol) und sieben Therapievergleiche von verschiedenen Medikamenten mit der Yuzpe-Methode (zwei für Levonorgestrel, drei für Mifepriston, einer für Danazol und einer für hoch dosiertes Östrogen) durchgeführt. Außerdem wurden zwei Therapievergleiche von Levonorgestrel Einzel- und Splittedosis-Regimen sowie 25 Therapievergleiche von Mifepriston und Mifepriston in Kombination mit anderen Medikamenten (drei Anordin, ein Tamoxifen und ein Misoprostol) bewertet. 26 Therapievergleiche von verschiedenen

Dosierungen des gleichen Medikaments untereinander (in allen Studien Mifepriston) und ein Therapievergleich von verschiedenen Dosierungen der Yuzpe-Methode wurden ebenso ausgewertet.

Levonorgestrel zeigte eine bessere kontrazeptive Wirksamkeit im Vergleich zum Yuzpe-Regime. Es konnten keine weiteren Unterschiede hinsichtlich der kontrazeptiven Wirksamkeit zwischen verschiedenen hormonalen Notfallkontrazeptiva (bzw. ihren Einsatzregimen) festgestellt werden. Mifepriston wies im Vergleich zu anderen Medikamenten eine Verzögerung der Menstrualblutungen (vermutlich dosisabhängig) auf.

#### **Kommentar**

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Es wird in der Publikation ein potentieller Interessenkonflikt für mehrere (fünf von sechs) Autoren angegeben.

#### **6.4.2.6.2 Informationssynthese**

Die Ergebnisse zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander stammen aus mehreren systematischen Übersichten der Cochrane Collaboration und aus zwei neuen RCT (Tabelle 14, Tabelle 15).

#### **Vergleich von hormonalen mit nicht-hormonalen Kontrazeptiva**

##### **- Vergleich von hormonalen mit nicht-hormonalen Spiralen**

In der systematischen Übersichtsarbeit mit der Literaturrecherche im November 2003 zum Vergleich von Hormonspiralen mit Spiralen ohne Hormonfreisetzung wurden acht RCT in die Metaanalyse einbezogen<sup>26</sup>. Es konnte kein Unterschied in der kontrazeptiven Wirksamkeit der LNG-20-Hormonspirale und Spirale IUP > 250 mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung festgestellt werden, aber eine bessere Wirksamkeit der LNG-20-Hormonspirale im Vergleich zur Spirale IUP < 250 mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung. Anwenderinnen der LNG-20-Hormonspirale zeigten eine höhere Rate an Amenorrhoe und Spiralausstoßung als Anwenderinnen der Spirale IUP > 250 mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung, diese Frauen traten auch signifikant häufiger aus den Studien aus. Die Hormonspirale „Progestasert“ wies eine signifikant bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Spiralen ohne Hormonfreisetzung insgesamt auf. Beim einzelnen Vergleich zu Spirale IUP < 250 mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung zeigten sich signifikante Unterschiede in der Ausstoßrate zugunsten der Hormonspirale „Progestasert“ und in der Studienabbruchrate zugunsten der Spirale IUP < 250 mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung.

##### **- Vergleich von injizierbaren kombinierten Kontrazeptiva mit Kupferspiralen**

In einer systematischen Übersichtsarbeit zeigte der einzige identifizierte RCT zur Fragestellung eine signifikant höhere Studienabbruchrate aufgrund von Blutungen bei kombinierten Injektionen als bei Kupferspiralen<sup>29</sup>.

#### **Vergleich verschiedener Formen hormonaler Kontrazeptiva untereinander**

##### **- Vergleich des Hormonpflasters mit kombinierten oralen Kontrazeptiva**

Es wurde eine systematische Übersicht mit drei RCT zum Vergleich von Hormonpflastern mit kombinierten oralen Kontrazeptiva identifiziert<sup>28</sup> (Recherchedatum: unklar, Publikationsdatum: 2003). Es konnte kein Unterschied hinsichtlich der kontrazeptiven Wirksamkeit der verglichenen Medikamente festgestellt werden. Hormonpflaster wiesen einen Anstieg der Studienabbruchrate auf, Überempfindlichkeit der Brust und Dysmenorrhoeen traten auch signifikant häufiger bei den Frauen mit Hormonpflastern ein.

##### **- Vergleich von Hormonspiralen mit Hormonimplantaten**

Es konnte lediglich ein RCT zum Vergleich von Hormonspiralen mit Hormonimplantaten in die Bewertung einer systematischen Übersichtsarbeit<sup>26</sup> (Literaturrecherche im November 2003) eingeschlossen werden. Es zeigten sich signifikant häufiger Amenorrhoeen und Oligomenorrhoeen bei Anwenderinnen von LNG-20-Hormonspiralen, aber signifikant seltener prolongierte Blutungen und Blähungen bei Anwenderinnen der Hormonimplantate.

#### **Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit verschiedenen Ethinylestradioldosen und Gestagentypen**

##### **- Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit verschiedenen Ethinylestradioldosen**

Die Metaanalyse in einer systematischen Übersichtsarbeit von insgesamt 18 bis zum November 2003 publizierten RCT konnte keinen Unterschied in der kontrazeptiven Wirksamkeit kombinierter oraler

Kontrazeptiva mit Ethinylestradioldosis unter und über 20 µg nachweisen<sup>30</sup>. Orale Kontrazeptiva mit Ethinylestradioldosis unter 20 µg wiesen eine signifikante Zunahme an Amenorrhöen und Oligomenorrhöen sowie an irregulären, prolongierten häufigen Blutungen oder Durchbruchblutungen auf. Die Studienabbruchrate war bei diesen Medikamenten ebenfalls signifikant höher.

#### **- Vergleich verschiedener Gestagentypen untereinander.**

Es wurden 22 RCT in die Auswertung einer systematischen Übersichtsarbeit zum Vergleich verschiedener Gestagene in kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Ethinylestradioldosis unter 50 µg einbezogen<sup>51</sup> (Recherchedatum unklar). Es konnte kein Unterschied in der kontrazeptiven Wirksamkeit der verglichenen Medikamente festgestellt werden. Das Gestagenpräparat der zweiten Generation Levonorgestrel wies eine niedrigere Studienabbruchrate sowie niedrigere Raten an Amenorrhöen und Durchbruchblutungen im Vergleich zu Gestagenen der ersten Generation (Norethisteron, Norethindron, Ethinodioldiacetat, Lynestrenol) auf. Gestagene der dritten Generation (Gestoden) verursachten weniger Durchbruchblutungen im Vergleich zu Gestagenen der zweiten Generation (Levonorgestrel).

#### **Vergleich verschiedener Einsetzungsregime kombinierter oraler Kontrazeptiva**

##### **- Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit zyklischer und kontinuierlicher Anwendung**

Insgesamt wurden sechs RCT zum Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit zyklischer und kontinuierlicher Medikamentengabe in die aktuelle systematische Übersichtsarbeit (mit der Literaturrecherche von 2005) einbezogen<sup>23</sup>. Es konnte kein Unterschied in kontrazeptiver Wirksamkeit, Sicherheit, Studienabbruchrate und Patientenzufriedenheit der verglichenen Medikamente festgestellt werden. Orale Kontrazeptiva mit kontinuierlicher Anwendung zeigten in einigen Studien eine Verbesserung der Symptome Kopfschmerzen, Müdigkeit, genitale Irritationen, Blähungen und Menstruationsschmerzen.

##### **- Vergleich mono-, bi- und triphasischer oraler Kontrazeptiva untereinander**

Es konnte in drei systematischen Übersichtsarbeiten lediglich ein RCT zum Vergleich bi- und monophasischer oraler Kontrazeptiva identifiziert werden<sup>68</sup> (Recherchedatum unklar, Publikationsdatum 2006), zwei RCT zum Vergleich bi- und triphasischer oraler Kontrazeptiva<sup>66</sup> (Recherchedatum unklar, Publikationsdatum 2006) und insgesamt 21 RCT zum Vergleich tri- und monophasischer oraler Kontrazeptiva<sup>67</sup> (in der systematischen Übersichtsarbeit mit Literaturrecherche vom April 2006). Ergebnisse einiger Einzelstudien zeigten weniger Zwischenblutungen und Amenorrhöen bei triphasischen Medikamenten, sonst konnte kein Unterschied hinsichtlich kontrazeptiver Wirksamkeit der verglichenen Medikamente, Zykluskontrolle und Studienabbruch beim Vergleich von Medikamenten mit gleichen Gestagensubstanzen festgestellt werden.

#### **Vergleich verschiedener Typen injizierbarer Kontrazeptiva untereinander**

##### **- Vergleich von injizierbaren kombinierten Kontrazeptiva und Gestagen-Monopräparaten**

Es konnten drei RCT zum Vergleich von injizierbaren kombinierten Kontrazeptiva vs. injizierbare Gestagen-Monopräparate in die systematische Übersichtsarbeit mit der Literaturrecherche vom September 2003 eingeschlossen werden<sup>29</sup>. Kombinierte injizierbare Kontrazeptiva zeigten im Vergleich zu injizierbaren Gestagen-Monopräparaten eine niedrigere Studienabbruchrate aufgrund von Amenorrhöen und Blutungen aber eine höhere Studienabbruchrate wegen anderer Gründe.

##### **- Vergleich von injizierbaren Gestagen-Monopräparaten untereinander**

Es wurde nur eine systematische Übersicht mit zwei eingeschlossenen RCT identifiziert<sup>22</sup>. Diese Arbeit verglich Dreimonatsinjektionen von DMPA und Norethisteronenanthat untereinander (Recherchedatum unklar, Publikationsdatum 2006). Es konnte kein Unterschied in kontrazeptiver Wirksamkeit sowie in weiteren Endpunkten der verglichenen Medikamente festgestellt werden, mit Ausnahme einer höheren Studienabbruchrate aufgrund von Amenorrhöen bei DMPA sowie aus persönlichen Gründen bei Norethisteronenanthat.

##### **- Vergleich von injizierbaren kombinierten Kontrazeptiva untereinander**

Insgesamt wurden sechs RCT zum Vergleich von injizierbaren kombinierten Kontrazeptiva untereinander in einer systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert<sup>29</sup>. Norethisteronenanthat 50 mg plus Estradiolvalerat 5 mg wies eine niedrigere Rate an prolongierten Blutungen und Studienabbruch

(aufgrund von Amenorrhoe sowie prolongierter Blutungen) im Vergleich zu Medroxyprogesteronacetat 25 mg plus Estradiolcypionat 5 mg auf.

### Vergleich von verschiedenen Notfallkontrazeptiva und ihrer Regime untereinander

Insgesamt konnten Ergebnisse von 47 RCT zum Vergleich verschiedener hormonaler Notfallkontrazeptiva (bzw. ihre Einsatzregime) untereinander (aus einer systematischen Übersichtsarbeit<sup>11</sup>; Literaturrecherche 2003) in die Bewertung einbezogen werden. Levonorgestrel zeigte eine bessere kontrazeptive Wirksamkeit im Vergleich zur Yuzpe-Methode, sonst konnten keine Unterschiede in der kontrazeptiven Wirksamkeit zwischen verschiedenen hormonalen Notfallkontrazeptiva (bzw. ihre Einsatzregimen) festgestellt werden. Mifepriston verursachte im Vergleich zu anderen Medikamenten häufiger eine Verzögerung der Menstrualblutungen.

Tabelle 14: Informationsquellen zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander

Informationsquelle	Untersuchte Präparate	Datum / Einschlusskriterien der Literaturrecherche	Studien- anzahl	Informa- tions- synthese
French et al. <sup>26</sup>	Hormonspirale vs. Spirale ohne Hormonfreisetzung Hormonspirale vs. Hormonimplantat	November 2003	7 RCT  1 RCT	Metaanalyse
Gallo et al. <sup>28</sup>	Hormonpflaster vs. KOK	2002 ?	3 RCT	Qualitativ
Gallo et al. <sup>29</sup>	Kombinierte Injektionen vs. andere Kontrazeptiva / untereinander	September 2003	4 RCT / 6 RCT	Metaanalyse
Draper et al. <sup>22</sup>	Vergleich Gestageninjektionen untereinander	2005 ?	2 RCT	Metaanalyse
Gallo et al. <sup>30</sup>	< 20 mcg EE vs. > 20 mcg EE KOK	November 2003 / Engl.	18 RCT	Metaanalyse
Maitra et al. <sup>51</sup>	Vergleich Gestagenen in KOK	2003 ?	22 RCT	Metaanalyse
Edelman et al. <sup>23</sup>	Kontinuierliche vs. zyklische OK	2005	6 RCT	Qualitativ
Van Vliet et al. <sup>68</sup>	Bi- vs. monophasische OK	2005 ?	1 RCT	-
Van Vliet et al. <sup>66</sup>	Bi- vs. triphasische OK	2005 ?	2 RCT	Qualitativ
Van Vliet et al. <sup>67</sup>	Tri- vs. monophasische OK	2006	21 RCT	Qualitativ
Cheng et al. <sup>11</sup>	Notfallkontrazeption	Aptil - Juli 2003	47 RCT	Metaanalyse

EE = Ethinylestradiol. KOK = Kombinierte orale Kontrazeptiva. MA = Metaanalyse. OK = Orale Kontrazeptiva.  
pRev = „Peer-reviewed“. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 15: Informationssynthese zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander

Untersuchte Medikamenten	Ergebnisse
	<b><i>Hormonale Kontrazeptiva vs. nicht-hormonale Kontrazeptiva</i></b>
Hormonspirale vs. Spirale ohne Hormonfreisetzung	Bessere Wirksamkeit der LNG-20 vs. IUP < 250 mm <sup>2</sup> . Höhere Rate an Amenorrhoeen und Spiralausstossungen sowie am Studienaustritt bei LNG-20 vs. IUP > 250 mm <sup>2</sup> . Bessere Wirksamkeit von Progestasert vs. Spirale ohne Hormonfreisetzung. Niedrigere Spiraleausstoßrate und höhere Studienabbruchrate bei Progestasert vs. IUP < 250 mm <sup>2</sup> .
Kombinierte Injektionen vs. Kupferspirale	Höhere Studienabbruchrate aufgrund von Blutungen bei kombinierten Injektionen.
	<b><i>Vergleich verschiedener Formen hormonaler Kontrazeptiva untereinander</i></b>
Hormonpflaster vs. KOK	Kein Unterschied in kontrazeptiver Wirksamkeit. Höhere Studienabbruchrate bei Hormonpflastern. Brustspannung und Dysmenorrhoe häufiger bei den Hormonpflastern.
Hormonspirale vs. Hormonimplantat	Risikozunahme an Amenorrhoeen und Oligomenorrhoeen bei LNG-20 vs. Hormonimplantat (Norplant-2), Risikoreduktion an prolongierten Blutungen beim Hormonimplantat.

Fortsetzung Tabelle 15: Informationssynthese zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander

Untersuchte Medikamenten	Ergebnisse
	<b>Vergleich oraler Kontrazeptiva mit verschiedenen Östrogendosen und Gestagentypen</b>
Vergleich von KOK mit $\leq 20$ mcg EE vs. $> 20$ mcg EE	Kein Unterschied in kontrazeptiver Wirksamkeit, Zunahme an Amenorrhoeen, seltene Blutungen und irreguläre, prolongierte häufige Blutungen, Durchbruchblutungen, höhere Studienabbruchrate bei KOK mit $\leq < 20$ mcg EE.
Vergleich verschiedener Gestagene in KOK	Kein Unterschied in kontrazeptiver Wirksamkeit. Niedrigere Raten an Amenorrhoe, Durchbruchblutungen sowie Studienabbruch bei Levonorgestrel im Vergleich zu Gestagenen der I. Generation (Norethisteron, Norethindron, Ethinodioldiacetat, Lynestrenol). Weniger Durchbruchblutungen bei Gestagenen im Vergleich zu Levonorgestrel.
	<b>Vergleich verschiedener Ansetzungsregime kombinierter oraler Kontrazeptiva</b>
Kontinuierliche vs. zyklische KOK	Kein Unterschied in kontrazeptiver Wirksamkeit. Verbesserung in Symptomen genitaler Irritation, Müdigkeit, Blähungen, Kopfschmerzen und Menstruationsschmerzen bei oralen Kontrazeptiva mit kontinuierlicher Anwendung.
Bi- vs. monophasische KOK	Keine Unterschiede in kontrazeptiver Wirksamkeit, in Zykluskontrolle sowie in Studienabbruchrate.
Bi- vs. triphasische KOK	Keine Unterschiede in kontrazeptiver Wirksamkeit und Studienabbruchrate. Zwischenmenstruale Blutungen und Amenorrhoeen ähnlich beim Vergleich von Medikamenten mit gleichen Gestagenkomponenten.
Tri- vs. monophasische KOK	Kein Unterschied in kontrazeptiver Wirksamkeit und in der Studienabbruchrate. Weniger Zwischenblutungen und Amenorrhoeen bei triphasischen im Vergleich zu monophasischen Präparaten.
	<b>Vergleich verschiedener Typen injizierbarer Kontrazeptiva untereinander</b>
Kombinierte vs. Gestageninjektionen	Niedrigere Studienabbruchrate aufgrund von Amenorrhoeen und Blutungen aber höhere Studienabbruchrate aus anderen Gründen bei kombinierten Injektionen.
Kombinierte Injektionen untereinander	Niedrigere Rate an prolongierten Blutungen und an Studienabbrüchen bei Norethisteronenanthat 50 mg plus Estradiolvalerat 5 mg vs. Medroxyprogesteronacetat 25 mg plus Estradiolcypionat 5 mg.
Gestageninjektionen untereinander	Kein Unterschied in kontrazeptiver Wirksamkeit. Höhere Studienabbruchrate aufgrund von Amenorrhoe bei Depotmedroxyprogesteronacetat sowie aus persönlichen Gründen bei Norethisteronenanthat.
	<b>Vergleich von verschiedenen Notfallkontrazeptiva und ihre Regime untereinander</b>
Notfallkontrazeptiva untereinander	Bessere kontrazeptive Wirksamkeit bei Levonorgestrel im Vergleich zum Yuzpe-Regime Verzögerung der Menstrualblutungen bei Mifepriston.

EE = Ethinylestradiol. IUP = Intrauterinpeppar. KOK = Kombinierte orale Kontrazeptiva. LNG= Levonorgestrel

## 6.4.3 Diskussion

### 6.4.3.1 Methodische Aspekte

Das Thema des Berichts war für den gegebenen Zeitraum sehr umfangreich, deswegen konnte sich die vorliegende Arbeit lediglich auf die kritische Deskription der vorhandenen Informationsquellen und ihre qualitative Informationssynthese beschränken. Die ermittelte Evidenz wurde aus den identifizierten (vor allem) systematischen Übersichten gewonnen, deswegen muss hier auf die methodischen Aspekte der Literaturrecherche, die berücksichtigten Übersichtsarbeiten und Primärstudien sowie die Informationssynthese eingegangen werden.

#### 6.4.3.1.1 Literaturrecherche

Die Suchstrategie für den vorliegenden HTA-Bericht wurde in den wichtigsten medizinischen Datenbanken durchgeführt und zielte darauf ab, die aktuellsten und vollständigsten publizierten systematischen Literaturübersichten zu Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva zu identifizieren.

Die Beschränkung der Suchstrategie auf den Zeitraum nach 2000, die durch die Machbarkeitsanalyse vordefiniert wurde, hat sicherlich den Nachteil, dass relevante Publikationen außer Acht bleiben und mögliche Risiken aus der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit verschwinden können. Eine Ausweitung der Suchstrategie auf frühere Jahre hätte den Zeitrahmen bei diesem sehr umfangreichen Thema gesprengt. Stattdessen wurde versucht, alle vor 2000 publizierten, relevanten Zeitschriftenpublika-

tionen und Monographien durch eine eingehende Recherche der Publikationsreferenzlisten und Kontakte mit Experten zu identifizieren.

Bei der Literaturrecherche wurden Publikationen für ein breites Spektrum an Patientinnen, Medikamenten und Endpunkten (alle Frauen im reproduktionsfähigen Alter, alle hormonalen Kontrazeptiva und alle klinischen Endparameter) berücksichtigt. Die Evidenzebene der Publikationen wurde ebenfalls wenig eingeschränkt (RCT, Kohorten- und Fall-Kontrollstudien sowie systematische Übersichten auf Basis dieser Studienarten). Diese Suchstrategie führte bei der ursprünglichen Literaturrecherche zu mehr als 28000 Treffern ab 2000. Die Bearbeitung einer solchen Anzahl von Treffern war im Rahmen dieses Projekts nicht möglich.

Die Anwendung des von der DAHTA@DIMDI individuell erstellten Rechercheblocks zur Selektion der Treffer mit den Stichwörtern zu Nutzen und Risiken reduzierte die Trefferanzahl erheblich (Steigerung der Spezifität der Suchstrategie), könnte aber zum Ausschluss einiger relevanter Artikel geführt haben (Senkung der Sensivität der Suchstrategie). Die Anwendung von einer weiteren eigenen Selektion im RefMan zur Identifikation relevanter Übersichtsarbeiten, RCT zu Kontrazeptiva sowie Publikationen zu relevanten Medikamenten könnte ebenfalls einen weiteren Ausschluss relevanter Publikationen verursachen. Durch eine eingehende Recherche der Publikationsreferenzlisten und Expertenkontakte wurde allerdings versucht, alle ab 2000 für den vorliegenden Bericht relevanten Zeitschriftenpublikationen und Monographien zu identifizieren. Es wird deshalb in dem vorliegenden Bericht von der Vollständigkeit der Literaturrecherche hinsichtlich systematischer Übersichten ausgegangen.

#### **6.4.3.1.2 Übersichtsarbeiten**

Die medizinische Bewertung basiert vor allem auf den aktuellsten und vollständigsten publizierten systematischen Literaturübersichten zu Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva. Solche Übersichtspublikationen haben das Ziel, mit einer systematischen Suchstrategie nach Schlagwörtern und deren Verknüpfungen alle Studien bestimmter vordefinierter Studientypen zu identifizieren. Angaben zu Suchstrategien fehlen in einigen Publikationen. Insbesondere ist dies bei den Monographien der IARC zu bedauern, da diese Übersichten höchstwahrscheinlich alle relevanten Studien für die Bewertung der Effekte hormonaler Kontrazeptiva auf die Entstehung von Neoplasien gefunden haben.

Am häufigsten fehlen bei den systematischen Übersichten Angaben zum Zeitraum der Literaturrecherche, was die Einschätzung ihrer Aktualität und der Analysen insgesamt deutlich erschwert. Sogar bei mehreren Übersichten der Cochrane Collaboration wurden keine diesbezüglichen Informationen angegeben. Bei den meisten Publikationen mit Angaben zum Zeitraum der Literaturrecherche wurden die Recherchen von 2000 bis 2003 durchgeführt. Diese Übersichten können als aktuell eingestuft werden.

Viele systematische Übersichten beschränkten ihre Suchstrategie auf englischsprachige Publikationen, was die Frage nach Vollständigkeit dieser Übersichtsarbeiten hervorruft. Mehrere Publikationen berücksichtigten ausschließlich publizierte oder sogar nur „peer-reviewed“ Studien. In diesem Fall ist die Übersichtspublikation schwieriger zu bewerten, da die höhere Qualität und Zuverlässigkeit der Datenquellen mit einem Verlust an Vollständigkeit der Information verbunden sein können.

Inwieweit die Validität der einzelnen Studien in den in die Bewertung einbezogenen Übersichtspublikationen überprüft wurde, ist anhand dieser Übersichten schlecht nachzuvollziehen. Der Heterogenität der Studienergebnisse wurde nur in wenigen Übersichtsarbeiten adäquate Beachtung geschenkt. Möglicher Bias, Effektmodulatoren und Confounder wurden aber in den vielen Publikationen ausführlich diskutiert.

Ein weiteres Problem ist, dass die Informationssynthese in den meisten Übersichtsarbeiten wie auch in den beiden Monographien der IARC nicht quantitativ (z. B. mittels Metaanalyse) erfolgte. Das birgt erhebliche Unsicherheiten in den Ergebnissen ( $95\% \text{ CI} < 1$  bzw.  $> 1$ ) und kann die Ergebnisse zudem für die klinische Versorgung wenig anwendbar machen (da z. B. bei mehreren unterschiedlich gerichteten Effekten ein Gesamteffekt kaum zu berechnen ist).

Zur Einschränkung der Anwendbarkeit von Ergebnisse systematischer Übersichten führt auch das Poolen der Resultate von Studien mit verschiedenen Medikamenten, insbesondere mit verschiedenen Dosierungen von Ethinylestradiol. Kontrazeptiva mit einer Ethinylestradioldosis von über 50 µg werden schon lange wegen ihrer Nebenwirkungen diskutiert und im Allgemeinen in der heutigen Praxis in Deutschland nicht mehr verwendet. Quantitative Informationssynthesen von Studien mit verschie-

denen Medikamenten (Östrogendosen und Gestagentypen) werden die realen Effekte derzeit angewendeter hormonaler Kontrazeptiva meistens deutlich überschätzen.

Da die für die Bewertung zugrunde liegenden Übersichtsarbeiten mit Ausnahme von Artikeln zum Vergleich verschiedener Kontrazeptiva untereinander nicht auf RCT-Niveau sondern überwiegend auf Kohorten- und Fall-Kontrollstudien basieren, wurden ihre Ergebnisse abschließend einer entsprechenden Evidenzebene zugeordnet. Eine Durchführung z. B. von langfristigen RCT zur Bestimmung thrombotischer Effekte von hormonalen Kontrazeptiva und zu Effekten in Bezug auf Neoplasien scheint schon allein aus ethischen Gründen nur eingeschränkt möglich zu sein.

Bei fehlenden Ergebnissen aus systematischen Übersichten für einen Endpunkt wurden auch Resultate identifizierter nicht-systematischer Übersichten berücksichtigt. Solche Publikationen sind einer niedrigeren Evidenzebene zuzuordnen und sollten noch vorsichtiger interpretiert werden, da in diesen Publikationen die zugrunde liegenden Informationsquellen je nach Autorenpräferenzen selektiert sein können. Bei der gegebenen Fragestellung sind allerdings nach unserer Auffassung Angaben aus Quellen niedrigerer Evidenzebenen gegenüber komplett fehlender Information vorzuziehen.

#### **6.4.3.1.3 Primärstudien**

Die in die vorliegende Bewertung einbezogenen Übersichtspublikationen zum Vergleich hormonale Kontrazeptiva vs. nicht-hormonale Kontrazeptiva wurden überwiegend auf Basis von Kohorten- und Fall-Kontrollstudien durchgeführt, Übersichtspublikationen zum Vergleich verschiedener Kontrazeptiva untereinander auf Basis von RCT. Es soll hier kurz auf wichtigsten methodischen Aspekten dieser Studien eingegangen werden.

Im Allgemeinen machen die verschiedenen den Studien zugrunde liegenden Forschungshypothesen und folglich die unterschiedliche statistische Power die Aussagen der einzelnen Studien für den jeweiligen Endpunkt nur eingeschränkt untereinander vergleichbar. Diese Aussagen sind vor allem für die Interpretation von nicht-signifikanten Studienergebnissen von Bedeutung, die als Nachweis der Null-Hypothese (fehlende Wirkung) nicht überbewertet werden sollten. Es muss daher bei nicht-signifikanten Ergebnissen mit breiten 95 % CI bedacht werden, dass der wahre Wert doch relevant sein könnte. Außerdem sollten auch signifikante Studienergebnisse nicht überschätzt werden. Sie können durch Zufall ( $\alpha$ -Fehler) oder durch systematische Fehler (Bias) z. B. durch das Studiendesign entstehen und so zu Verzerrungen der Studienergebnisse zugunsten der einen oder anderen Behandlungsalternative führen. Es muss auch bei signifikanten Ergebnissen mit einem nahe bei 1,0 liegenden 95 %-Limit bedacht werden, dass der wahre Wert trotzdem für die Klinik wenig relevant sein kann. Die Präzision der Studien (Schärfe der CI) hängt von der Größe der Studienarme und von den Eintrittswahrscheinlichkeiten der in diesen Studien untersuchten Ereignisse ab.

Die mangelnde Berichtsqualität primärer Studien kann die Interpretation und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse erschweren. Die Qualität der Beschreibung des Rekrutierungsprozesses und der Patientenbeteiligung, des Randomisierungsverfahrens und der Patientenverblindung (nur bei RCT), der Patientencharakteristika sowie der Mess- und Auswertungsinstrumenten sind die wichtigsten Komponenten der guten Berichtsqualität einer Studie. Es muss außerdem erwähnt werden, dass viele Studien, auch wenn es nicht explizit in der Publikation erwähnt wurde, von Medikamentenherstellern durchgeführt wurden.

Ein sehr relevanter Aspekt bei der Bewertung von Primärstudien ist, dass diese Studien die verschiedenen angewandten hormonalen Kontrazeptiva z. T nicht voneinander unterschieden. Insbesondere ist das wichtig für Medikamente mit verschiedenen Dosierungen von Ethinylestradiol, die nach derzeit gängiger Praxis nur noch in einer Dosierung von bis zu 35  $\mu\text{g}$  angewandt werden. Die vorliegenden Studienergebnisse für hormonale Kontrazeptiva mit verschiedenen Östrogendosen werden die tatsächlichen Effekte (sowohl für Risikoreduktion als auch für Risikozunahme) der aktuell angewendeten Medikamente mit niedrigeren Östrogendosen eher überbewertet.

Alle klinischen Studienarten sind für verschiedene Verzerrungen (engl. Bias) anfällig, insbesondere aber die Studien niedrigerer Evidenzebenen als RCT wie z. B. Kohorten- und stärker noch Fall-Kontrollstudien. Es wird z. B. bei unklarer klinischer Diagnose eher bei Frauen mit Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva als bei Patientinnen ohne diese Einnahme eine Neoplasie vermutet, erkrankte Frauen erinnern sich genauer an die Exposition durch hormonale Kontrazeptiva als gesunde Frauen (aus der Kontrollgruppe). Möglicherweise werden Frauen mit Einnahme hormonaler Kontrazeptiva häufiger untersucht und ihre Neoplasien damit früher diagnostiziert (eventuell kann damit

erklärt werden, dass Frauen mit hormonaler Kontrazeption in vielen Studien Neoplasien in weniger fortgeschrittenen Stadien aufwiesen). Eine richtige Auswahl von Kontrollen in den Fall-Kontrollstudien (randomisierte Stichprobe aus der Bevölkerung vs. Krankenhauspatienten), hohe „Response“-Rate und Möglichkeit der Missklassifikationen spielen bei der Qualität dieser Studienarten eine erhebliche Rolle<sup>35,43</sup>.

Auch die Störfaktoren (engl. confounder) und Effektmodulatoren (engl. effect modifier) können großen Einfluss auf die Ergebnisse haben und verändern manchmal sogar die vermutete Richtung eines Zusammenhangs. Eine Vielzahl an biologischen, sozioökonomischen und Lebensstilfaktoren beeinflussen bei verschiedenen Ausprägungen gleich bzw. ungleich große Relationen zwischen Exposition durch hormonale Kontrazeptiva und Eintrittswahrscheinlichkeit der Erkrankungen (Confounding bzw. Effektmodulation). Inwieweit in den einzelnen Studien nach den Störfaktoren angemessen kontrolliert wurde und inwieweit die Effektmodulatoren berücksichtigt wurden, konnten wir im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht überprüfen.

#### **6.4.3.1.4 Informationssynthese**

Die Informationssynthese aus allen Informationsquellen erfolgte für alle untersuchten Parameter qualitativ mit größerem Gewicht für größere, aktuellere und qualitativ bessere systematische Übersichten. Eine eigene Metaanalyse der Ergebnisse von Primärstudien war unter den gegebenen Rahmenbedingungen für dieses Projekt nicht machbar.

Die Validität (Gültigkeit) und die Reliabilität (Präzision) der in vorliegender Analyse durchgeführten Informationssynthese hängen in erster Linie von der Validität und der Reliabilität der einzelnen Studien ab. Diese Aspekte wurden in den vorherigen Abschnitten ausführlich diskutiert.

Bei der Analyse und Interpretation von Effekten hormonaler Kontrazeptiva ist es von Bedeutung, diese mit den Effekten anderer Kontrazeptiva unter Berücksichtigung der Effekte ungewollter Schwangerschaften zu vergleichen (z. B. das Risiko für venöse Embolien).

Die ermittelte Evidenz zu Nutzen und Risiken stammt überwiegend aus im Ausland durchgeführten Studien und dürfte nicht immer problemlos auf die klinische Praxis in Deutschland übertragbar sein (z. B. Studien zu bestimmten ethnischen Gruppen). Die vorliegenden Studienergebnisse sind gut auf entsprechende Populationen und „Follow Up“-Zeiträume übertragbar.

Schwierig ist die Frage nach Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf in den Studien nicht direkt untersuchte hormonale Kontrazeptiva (z. B. von Pillen auf Hormonimplantate). Es sind dabei vor allem die Östrogendosis und der Gestagentyp dieser Kontrazeptiva von großer Bedeutung (möglicherweise auch die Gestagendosis, dazu fehlt leider relevante Information aus den Übersichtspublikationen). Es spricht derzeit nichts dafür, dass bei äquivalenten Hormondosen im Blut verschiedene Formen hormonaler Kontrazeptiva unterschiedlich starke Effekte hinsichtlich Wirksamkeit, Thromboembolien und Neoplasien aufweisen.

Die in vielen Studien und Übersichtspublikationen (bzw. Metaanalysen) ermittelten Effektschätzer beziehen sich auf die Präparate mit hohen Östrogen- und Gestagendosen sowie auf Präparate mit Gestagenen verschiedener Generationen und können auf die gegenwärtig angewendeten Präparaten in Deutschland (Präparate mit niedrigen Östrogendosen bzw. Gestagen-Monopräparate) nur annähernd übertragen werden.

Die Zuordnung von Endpunkten zu Nutzen bzw. Risiken ist in vielen Fällen aus gegenwärtiger Perspektive eindeutig (z. B. Senkung oder Steigerung einiger Neoplasienraten, Steigerung der Thromboembolieraten). In anderen Fällen sind die Ergebnisse einem Nutzen bzw. Risiko kaum zuzuordnen. Amenorrhöen könnten z. B. von Frauen wegen fehlender Schmerzen bei Blutungen durchaus mit Nutzen assoziiert werden, dagegen aber aufgrund der dazugehörigen Unsicherheit, ob eine Schwangerschaft eingetreten ist, auch mit bestimmten Risiken. Eine Entscheidung wird individuell von den Frauen getroffen werden müssen.

Es konnten mehrere Assoziationen zwischen Exposition durch hormonale Kontrazeptiva und Eintrittswahrscheinlichkeit für verschiedene Erkrankungen festgestellt werden. Um einen kausalen Zusammenhang zwischen diesen Parametern abzuleiten, sollen folgende wichtige Kriterien erfüllt sein<sup>40</sup>: biologische Plausibilität (Wirkungsmechanismen, Ergebnisse von Tierversuchen), Stärke des Zusammenhangs (RR), Dosis-Wirkungsbeziehung (höhere Dosis – stärkere Wirkung), zeitliche Beziehung (die Ursache geht dem Effekt voraus), Reversibilität (Senkung des Risiko nach Beseitigung der

Exposition) und Konsistenz der Ergebnisse aus mehreren Studien. Diese Kriterien wurden in dem vorliegenden Bericht bei der Interpretation der Resultate angewendet.

### **6.4.3.2 Interpretation der Ergebnisse**

#### **6.4.3.2.1 Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva**

Ein kontrazeptiver Zusatzeffekt von Hormonen wurde beim direkten Vergleich von Spiralen mit und ohne Freisetzung eines Gestagens nachgewiesen (Evidenzebene 1a). Es konnte keine systematische Übersicht zur Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva identifiziert werden. Deswegen stammt die Evidenz aus zwei nicht-systematischen Übersichtsarbeiten zum Teil auf der Basis von unkontrollierten Kohortenstudien (Evidenzebene 4). Die Vergleichbarkeit der in diesen Studien ermittelten Effektschätzer wird wegen unterschiedlicher Studienpopulationen deutlich eingeschränkt. Wegen fehlender systematischer Literaturrecherche und klar definierten Einschlusskriterien der Studien ist die Vollständigkeit der Information in diesen Übersichten nicht gegeben und eine Studienselektion kann nicht ausgeschlossen werden. Außerdem wurden diese Studien von 1970 bis 1997 publiziert, als zum großen Teil noch Medikamente mit hohen Östrogendosen angewendet wurden, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die aktuelle Medikamentenanwendung in Deutschland erschwert. Aus den oben genannten Gründen spiegeln die aus den nicht-systematischen Übersichten ermittelten Effektschätzer nur annähernd die wahren Effektgrößen bei aktueller Anwendung wider.

Es kann aufgrund der vorliegenden Evidenz davon ausgegangen werden, dass hormonale Kontrazeptiva (außer Notfallkontrazeptiva) bei ihrer perfekten Anwendung mit der stärksten Wirksamkeit hinsichtlich Vermeidung unerwünschter Schwangerschaften im Vergleich zu den anderen reversiblen Methoden verbunden sind. Bei typischer Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva in Form von Tabletten, Injektionen, Hormonpflastern, Vaginalringen zeigt sich aufgrund von Anwendungsfehlern ein weniger ausgeprägter kontrazeptiver Effekt. Dieser Effekt ist aber stärker als die Wirksamkeit reversibler nicht-hormonaler Kontrazeptiva mit Ausnahme der Kupferspirale. Für eine bessere Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva unter Alltagsbedingungen können Maßnahmen zur Verbesserung der Anwendung eingesetzt oder alternativ Verhütungsmethoden in Form von Spiralen mit bzw. ohne Hormonfreisetzung oder Hormonimplantaten in Betracht gezogen werden.

#### **6.4.3.2.2 Thrombotische Effekte hormonaler Kontrazeptiva**

Die ermittelte Evidenz für das Risiko venöser Thromboembolien, Schlaganfälle und Myokardinfarkte bei Anwendung hormonaler Kontrazeptiva stammt grundsätzlich aus systematischen Übersichtsarbeiten von Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mit der letzten systematischen Literaturrecherche zum jeweiligen Thema von 2002 bis 2003. Diese Information ist als vollständig und aktuell einzuschätzen, allerdings von einer relativ niedrigen Evidenzebene (Evidenzebene 2a) zuzuordnen. Die Ergebnisse aus Kohorten- und Fall-Kontrollstudien könnten durch verschiedene mögliche Bias verzerrt werden und der Heterogenität der Studienergebnisse wurde nicht in allen Publikationen ein entsprechender Wert beigemessen. Die Stärke des Zusammenhangs, Dosis-Wirkungsbeziehung, zeitliche Beziehung, Reversibilität und biologische Plausibilität sprechen für kausale Effekte hormonaler Kontrazeptiva auf das Risiko venöser Thromboembolien, Schlaganfälle und Myokardinfarkten.

#### **- Venöse Thromboembolien**

Aufgrund der vorliegenden Evidenz kann davon ausgegangen werden, dass das Risiko für venöse Thromboembolien bei den Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva deutlich erhöht ist, insbesondere bei den Erstanwenderinnen. Das Risiko steigt offensichtlich bereits ab dem vierten Monat der Medikamenteneinnahme, bleibt unverändert bei der weiteren Einnahme und verschwindet drei Monate nach der Medikamentenabsetzung. Das Risiko für venöse Thromboembolien steigt mit höherer Östrogendosis, d. h. es ist bei heutigen niedrig dosierten kombinierten Kontrazeptiva ein geringeres Risiko zu erwarten (so wurde z. B. kein erhöhtes Risiko für Ethinylestradiol in einer Dosis von bis zu 20 µg nachgewiesen). Das Risiko soll höher bei Frauen im Alter 40 bis 49 Jahren sein. Besonders Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva mit angeborenen Mutationen (Prothrombin G20210A und insbesondere Faktor V-Leiden) stehen unter einem deutlich höheren Risiko für venöse Thromboembolien und sollen diese Medikamente grundsätzlich nicht anwenden. Kontrazeptive Gestagen-Monopräparate zeigten in keiner Studie einen signifikanten Effekt auf venöse Thromboembolien und erscheinen dies bezüglich etwas sicherer. Kontrazeptiva der dritten Generation haben ein etwas höheres Risiko für venöse Thromboembolien im Vergleich zu Präparaten der zweiten Generation (RR = 1,7, keine getrennten Daten für Gestagene der ersten Generation).

Ein absolutes Risiko für venöse Thromboembolien bei Anwendung hormonaler Kontrazeptiva wird mit ca. zehn bis 30 Fälle pro 100000 Frauenjahre geschätzt<sup>35</sup>. Da die Prävalenz von Raucherinnen, die ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse aufweisen, hoch ist, ist zu erwarten, dass die meisten Fälle von Thromboembolie Raucherinnen betreffen<sup>37</sup>. Wirksame Raucherentwöhnungsmaßnahmen sind deshalb von großer Bedeutung. Wird das Rauchen nicht eingestellt, sollten alternative Verhütungsmethoden (z. B. Spiralen) empfohlen werden.

#### **- Schlaganfall und Myokardinfarkt**

Das Risiko für Schlaganfälle und Myokardinfarkte ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva im Vergleich zu Nichtanwenderinnen erhöht und geht nach der Medikamentenabsetzung zurück. Es konnte für beide Ereignisse eine Ethinylestradioldosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden, deswegen ist der Effekt bei niedrigen Östrogendosen als gering einzuschätzen (z. B. es konnte kein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt bei einer Ethinylestradioldosis von 20 µg nachgewiesen werden). Das Risiko für einen Schlaganfall ist bei den Kontrazeptiva der ersten, zweiten und dritten Gestagen-Generationen erhöht. Für einen Myokardinfarkt ist das Risiko bei den Präparaten mit Gestagenen der ersten und der zweiten Generation, bei den Präparaten der dritten Generation nicht erhöht (hier ist allerdings ein Confounding durch niedrigere Östrogendosen bei den Medikamenten der dritten Generation nicht auszuschließen).

Ischämischer Schlaganfall tritt laut Erlanger Schlaganfallregister im Alter von 25 bis 44 Jahren bei 24 Frauen je 100000 Einwohner im Jahr, ein Myokardinfarkt laut Augsburger Herzinfarktregister bei 31 Frauen je 100000 Einwohner auf<sup>63</sup>. Auch hier scheinen die meisten Fälle Raucherinnen zu betreffen<sup>37</sup>. Wirksame Raucherentwöhnungsmaßnahmen sind auch hier angebracht. Wird das Rauchen nicht eingestellt, sollten alternative Verhütungsmethoden (z. B. Spiralen) bevorzugt werden.

#### **6.4.3.2.3 Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien**

Die ermittelte Evidenz für Effekte hormonaler Kontrazeptiva in Bezug auf Neoplasien stammt zum großen Teil aus zwei Monographien der IARC von 1999<sup>43</sup> und 2006<sup>44</sup>. Zwar fehlen in der Publikation jegliche Angaben zu Suchstrategien, es ist aufgrund der Arbeitsprozedur des IARC bei der Monographienerstellung eher davon auszugehen, dass alle publizierten bzw. für die Publikation akzeptierten RCT, Fall-Kontroll- und Kohortenstudien im Zeitraum der Analyse identifiziert und bewertet wurden. In den vorliegenden Monographien sollten alle relevanten Studien im Zeitraum bis Juni 2004 für kombinierte orale Kontrazeptiva und bis einschließlich 1998 für Gestagen-Monopräparate berücksichtigt worden sein. Für Brustkrebs, Zervix- und kolorektale Karzinome kommen noch weitere aktuelle systematische Übersichten hinzu, was insgesamt erlaubt, die Ergebnisse als aktuell einzustufen. Die zugrunde liegenden Resultate aus mehreren Kohorten- und Fall-Kontrollstudien waren zum Teil heterogen und könnten durch verschiedene mögliche Bias verzerrt werden (Evidenzebene 2a). Die Risikohöhe für verschiedene Krebsrisiken war in der Richtung und Stärke des Zusammenhangs unterschiedlich. Zeitliche Beziehung und Reversibilität der Effekte zeigten sich für mehrere untersuchte Krebsarten. Die Dosis-Wirkungsbeziehung wurde wenig untersucht und, falls doch, konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen werden. Insgesamt wird den hormonalen Kontrazeptiva sowohl ein Induktions- als auch ein Promotionsmechanismus bei der Krebsentstehung (Entstehung bzw. Wachstum von Neoplasien) zugeschrieben<sup>43, 44, 8</sup>. Unterschiedliche Risikohöhen, fehlende Dosis-Wirkungsbeziehungen sowie Inkonsistenz der Studienergebnisse werden in einigen Quellen lediglich als unterschiedlich sichere Vermutungen eines kausalen Effekts interpretiert<sup>8</sup>.

#### **- Ovarial- und Endometriumkarzinom**

Bei Exposition durch hormonale Kontrazeptiva konnte eine relativ starke Risikoreduktion für Ovarial- und Endometriumkarzinome festgestellt werden, was auf einen protektiven Effekt hindeutet<sup>8</sup>. Der Effekt war stärker bei längerer Medikamenteneinnahme und blieb 15 bis 20 Jahren nach Medikamentenabsetzung bestehen. Bei der vorliegenden Informationslage können keine Aussagen über eine Dosis-Wirkungsbeziehung der hormonalen Kontrazeptiva gemacht werden. Es ist deshalb unklar, ob die gegenwärtig angewendeten Kontrazeptiva mit niedrigeren Ethinylestradioldosen die gleiche Wirkungsstärke besitzen. Die zur Verfügung stehenden Daten erlauben keine Aussage zu den Effekten verschiedener Gestagentypen: nur eine der Studien mit Gestagen-Monopräparaten zeigte signifikante Ergebnisse (für Endometriumkarzinome). Biologisch wird der ovulationshemmende Effekt hormonaler Kontrazeptiva zur Erklärung der Risikominderung für Ovarialkarzinome herangezogen<sup>49</sup>. Die epidemiologische Bedeutung der beiden Krebsarten ist in Deutschland groß. Pro 100000 Einwohner

wurden in Deutschland 2004 sieben Fälle von Ovarialkarzinomen bei den 15- bis 45-jährigen Frauen und 67 Fälle bei den 45- bis 65-jährigen sowie zwei Fälle von Endometriumkarzinomen bei den 15- bis 45-jährigen Frauen und 31 Fälle bei den 45- bis 65-jährigen Frauen gemeldet<sup>63</sup>.

#### **- Brustkrebs und Zervixkarzinom**

Für Brustkrebs sowie Zervixkarzinom wurde eine positive aber nur moderat starke Assoziation zwischen der Exposition von hormonalen Kontrazeptiva und dem Krebsrisiko ermittelt, was für einen eher mäßigen kanzerogenen Effekt spricht. Das RR war höher bei jüngeren Frauen für Brustkrebs und bei längerer Dauer der Medikamentenanwendung für Zervixkarzinom. Das Risiko für Zervixkarzinome bei Anwenderinnen war höher auch im Vergleich zu HPV-positiven Nichtanwenderinnen. Das erhöhte Risiko ging ca. acht bis zehn Jahre nach der Medikamentenabsetzung zurück. Die identifizierten Fälle der beiden Krebsarten befanden sich allerdings bei Anwenderinnen von Kontrazeptiva im Durchschnitt in wenig fortgeschrittenen Stadien, was unter anderem auf Verzerrungen durch eine Frühdiagnostik hindeuten könnte<sup>49</sup>. Es konnte kein Zusammenhang der beiden Krebsarten mit der Östrogendosis festgestellt werden. Es liegt ebenfalls auch keine zuverlässige Evidenz für ein erhöhtes Risiko für diese Neoplasien bei den Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten vor. Die beiden Krebsarten besitzen in Deutschland eine große epidemiologische Bedeutung. Pro 100000 Einwohner wurden in Deutschland 2004 fast 60 Fälle an Brustkrebs bei den 15- bis 45-jährigen Frauen und 359 Fälle bei den 45- bis 65-jährigen sowie 15 Fälle an Zervikalkrebs bei den 15- bis 45-jährigen Frauen und 34 Fälle bei den 45- bis 65-jährigen Frauen registriert<sup>63</sup>.

#### **- Hepatozelluläre und kolorektale Karzinome**

Der Zusammenhang zwischen Exposition von hormonalen Kontrazeptiva und dem Risiko für hepatozelluläre sowie Kolorektalkarzinome war in den Studien nicht konsistent. Neun Fall-Kontrollstudien zeigten eine Zunahme des Risikos für hepatozelluläre Karzinome bei langfristiger Einnahme kombinierter hormonaler Kontrazeptiva, drei Kohortenstudien wiesen keine signifikanten Ergebnisse auf. Zwei Fall-Kontrollstudien sowie eine Metaanalyse zeigten eine moderate Risikoreduktion der Kolorektalkarzinome bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva, andere Studien konnten keine Änderung des Risikos für Kolorektalkarzinome nachweisen (auch bei der separaten Bewertung für Kolon- und Rektalkarzinom). Studien für Gestagen-Monopräparate konnten keinen Zusammenhang zwischen diesen Kontrazeptiva und dem Risiko für diese Krebsarten nachweisen. Trotz Inkonsistenz der Studienergebnisse kommt die IARC zu dem Schluss, dass durch Anwendung hormonaler Kontrazeptiva von einem kanzerogenen Effekt hinsichtlich hepatozellulärer Karzinome auszugehen ist. Die epidemiologische Bedeutung der hepatozellulären Karzinome ist in Deutschland nicht besonders groß: es wurden in Deutschland 2004 insgesamt 15 Fälle pro 100000 Einwohner bei Frauen gemeldet<sup>63</sup>.

#### **- Weitere Krebsarten und gutartige Tumore**

Es konnte bislang kein Zusammenhang zwischen Anwendung hormonaler Kontrazeptiva und dem Risiko für weitere Krebsarten festgestellt werden. Für gutartige Tumoren stammt die Evidenz lediglich aus einer nicht-systematischen Übersicht mit dem Verweis auf weitere Publikationen (Studiendesign unklar, Evidenzebene 4). Gutartige Tumoren der Brust und der Eierstöcke treten bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva ca. zweimal seltener als bei Nichtanwenderinnen auf.

#### **6.4.3.2.4 Andere Effekte hormonaler Kontrazeptiva**

##### **- Sexuell übertragbare Krankheiten**

Die Fragestellung hinsichtlich der Effekte hormonaler Kontrazeptiva auf sexuell übertragbare Krankheiten wurde mit Hilfe einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit auf der Basis von prospektiven und Querschnittsstudien beantwortet (Evidenzebene 2a). Es wurden mehrere Studien für zervikale Chlamydieninfektion, Gonorrhoe, Infektion mit HPV, Trichomoniasis, Herpes und Syphilis identifiziert. Die Studienergebnisse waren für die meisten Infektionsarten heterogen, brachten Nachweis nur für die Zunahme an zervikalen Chlamydieninfektion. Bei der niedrigen Evidenzebene der berücksichtigten Studien könnten diese Ergebnisse aber auch durch Verzerrungen (Bias) und Störfaktoren (Confounder) beeinflusst werden.

##### **- Menstrualzyklus**

Es konnten keine systematischen Übersichten zu dem Effekt hormonaler Kontrazeptiva auf den Menstrualzyklus identifiziert werden. Die Evidenz stammt aus einer nicht-systematischen Übersichtsarbeit, die Vollständigkeit der Information ist daher nicht gegeben. Es wurde in dieser Übersicht auf

weitere Studien mit zum Teil unklarem Studiendesign verwiesen. Bei Frauen mit Menstruationsbeschwerden kann die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva eine Verbesserung der Menstruationsbeschwerden (z. B. kürzere, leichtere und regelmäßige Blutungen und ggf. weniger Schmerzen) bewirken. Diese Aussagen scheinen biologisch durchaus plausibel zu sein, abgesehen von der zum Teil niedrigen Evidenzebene der zugrunde liegenden Studien (Evidenzebene 4). Effekte hormonaler Kontrazeptiva auf den Menstrualzyklus werden in vielen RCT zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander ausgewertet.

#### **- Kopfschmerzen**

Ergebnisse einer aktuellen systematischen Übersicht prospektiver Kohortenstudien (Evidenzebene 2a) sprechen für keinen klinisch relevanten Zusammenhang zwischen Exposition durch zyklische kombinierte orale Kontrazeptiva und Kopfschmerzen. Kopfschmerzen, die ggf. am Anfang der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva eintreten, lassen üblicherweise im Laufe der Anwendung nach oder verschwinden ganz. Sie werden vor allem an den medikamentenfreien Tagen verspürt und können durch eine Fortführung der Hormongabe ohne medikamentenfreie Tage reduziert werden.

#### **- Blutdruck**

Die Evidenz für kombinierte orale Kontrazeptiva stammt aus einer nicht-systematischen Übersichtsarbeit, für Gestagen-Monopräparate aus einer systematischen Übersicht von Kohortenstudien. Der Blutdruck steigt bei der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva verschiedener Dosierungen in den Studien geringfügig an (Evidenzebene 4). Ob dieser Effekt noch bei gegenwärtig verwendeten niedrig dosierten Präparaten besteht, ist unklar. Der Effekt von oralen Gestagen-Monopräparaten auf den Blutdruck konnte nicht nachgewiesen werden (Evidenzebene 2a).

#### **- Gewichtsveränderungen**

Gewichtsveränderungen beim Einsatz von fünf untersuchten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (darunter Hormonpflaster) konnten in einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit auf Basis von RCT (Evidenzebene 1a) nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse beziehen sich lediglich auf Untersuchungen nach vier bis neun Zyklen der Medikamenteneinnahme und bieten keine Aussagen für eine langfristige Gewichtsveränderung bei der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva.

#### **- Diabetes mellitus Typ II**

Laut einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit mit Studien verschiedener Designs kann der Glukosetoleranztest durch Gestagene beeinflusst werden (Evidenzebene 2a). Es gibt keine Evidenz für eine Erhöhung des Risikos für Diabetes mellitus bei den Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (Evidenzebene 4).

#### **- Akne**

Die kombinierten oralen Kontrazeptiva reduzieren laut einer systematischen Übersichtsarbeit die Anzahl der entzündlichen und nicht-entzündlichen Hautläsionen sowie den Schweregrad der Hautläsionen (Evidenzebene 1a). Dieser Effekt gilt zumindest für zwei untersuchte Medikamente (Levonorgestrel 100 µg + Ethinylestradiol 20 µg sowie Norgestimat 180-215-250 µg + Ethinylestradiol 35 µg) gegen Placebo. Unterschiede zwischen verschiedenen Kontrazeptiva beim direkten Vergleich waren weniger deutlich.

#### **- Weitere Parameter**

Aussagen für weitere mögliche Parameter basieren auf den Ergebnissen einer nicht-systematischen Übersichtsarbeit<sup>19</sup> (Evidenzebene 4), die sich auf die Ergebnisse von überwiegend in der Mitte der 90iger Jahre publizierten einzelnen Kohortenstudien oder Metaanalysen von Kohortenstudien stützt. Die Vollständigkeit der Information ist deshalb nicht gewährleistet. Auch die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die in Deutschland aktuell angewendeten Präparate ist fraglich.

Laut dieser Übersichtsarbeit ist das Risiko für eine follikuläre Ovarial- sowie für eine Corpus luteum-Zyste bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva im Vergleich zu Nichtanwenderinnen deutlich niedriger. Die Knochendichte wird beim Einsatz kombinierter oraler Kontrazeptiva vermutlich erhöht, eine Reduktion der Knochenbruchrate bleibt allerdings aus. Hormonale Kontrazeptiva verfügen möglicherweise über einen Präventionseffekt bezüglich der Entstehung von Schilddrüsenerkrankungen. Es ist möglicherweise ein Präventionseffekt von hormonalen Kontrazeptiva auf die rheumatoide Arthritis zu erwarten. Das Risiko für die Crohn-Krankheit bei der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva ist

möglicherweise geringfügig erhöht. Übelkeit kann nach Meinung der Autoren dieser Übersicht in den ersten Zyklen der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva auftreten, Erbrechen ist nicht üblich. Auch Auswirkungen bezüglich Depression oder Libido können aus der vorliegenden Information nur vermutet werden.

#### **6.4.3.2.5 Vergleich hormonaler mit nicht-hormonalen Kontrazeptiva**

Der Vergleich von Hormonspiralen mit Spiralen ohne Hormonfreisetzung ist sehr relevant für die Einschätzung der intrinsischen Effekte von Hormonen, da ein blinder Vergleich von wirksamen hormonalen und nicht-hormonalen Methoden ermöglicht wird.

Die LNG-20-Hormonspirale erwies sich wirksamer im Vergleich zur Spirale IUP < 250 mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung. Im Vergleich zur Spirale IUP > 250 mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung verursacht die LNG-20-Hormonspirale häufiger Amenorrhöen und auch Spiralenausstoßungen, für einen Wirksamkeitsnachweis fehlte allerdings ausreichende statistische Power. Die Hormonspirale „Progestasert“ ist wirksamer und führt außerdem zu selteneren Spiralausstoßungen im Vergleich zur Spirale IUP < 250 mm<sup>2</sup> ohne Hormonfreisetzung. Inwieweit Effekte auf relevante Nebenwirkungen wie z. B. thrombotische Ereignisse und Neubildungen entstehen, ist aus der vorliegenden Information wegen unzureichender statistischer Power unklar (Evidenzebene 1a).

Zum Vergleich von weiteren hormonalen Kontrazeptiva mit nicht-hormonalen Kontrazeptiva konnten keine relevanten Ergebnisse aus RCT erbracht werden (der einzige kleine RCT zeigte eine signifikant höhere Studienabbruchrate aufgrund von Blutungen bei kombinierten Injektionen als bei Kupferspiralen).

#### **6.4.3.2.6 Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander**

Zwar wurden zum Vergleich verschiedener hormonaler Kontrazeptiva untereinander mehrere RCT durchgeführt, diese verfügen allerdings über zu wenig statistische Power, um Unterschiede in der Wirksamkeit und seltenen Nebenwirkungen zwischen verschiedenen Präparaten festzustellen. Die meisten nachgewiesenen Effekte bezogen sich auf die Kontrolle des Menstrualzyklus. Sie sind zum Teil schwer einem Nutzen oder Risiko zuzuordnen.. Endpunkte des Studienabbruchs aus den Studien sprechen eher für eine allgemeine Annahme der Verhütungsmethode und sind für die Nutzen-Risiko-Bewertung wenig relevant. Für alle beim Vergleich verschiedener Kontrazeptiva untereinander festgestellten Effekte gilt der Nachweis von Evidenzebene 1a.

##### **- Vergleich verschiedener Formen hormonaler Kontrazeptiva untereinander**

Vergleiche verschiedener Formen hormonaler Kontrazeptiva untereinander wurden in den RCT nicht verblindet, deshalb sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten.

Überempfindlichkeit der Brüste und Dysmenorrhöen treten seltener bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva als bei Anwenderinnen von Hormonpflastern auf. Im Vergleich von Hormonspiralen mit Hormonimplantaten sind häufiger Amenorrhöen, Oligomenorrhöen sowie prolongierte Blutungen und Blähungen bei Anwenderinnen von LNG-20-Hormonspiralen zu erwarten.

##### **- Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiva mit verschiedenen Ethinylestradioldosen und Gestagentypen**

Zwar weisen heute übliche hormonale Kontrazeptiva geringere Östrogendosen als früher auf, aber damit ist die Frage nach der besten Dosis bezüglich Effekten auf den Menstrualzyklus und Nebenwirkungen noch nicht gelöst. Es geht aus den vorliegenden Daten von RCT hervor, dass orale Kontrazeptiva mit Ethinylestradioldosis unter 20 µg öfter Amenorrhöen, seltene, aber auch irreguläre, prolongierte häufige oder Durchbruchblutungen im Vergleich zu Medikamenten mit Ethinylestradioldosis über 20 µg verursachen.

Die Anwendung von Levonorgestrel führt zu weniger Amenorrhöen und Durchbruchblutungen im Vergleich zu Gestagenen der ersten Generation (Norethisteron, Norethindron, Ethinodioldiacetat, Lynestrenol). Bei der Anwendung von Gestoden kommt es noch seltener zu Durchbruchblutungen im Vergleich zu Levonorgestrel. Gestagene der ersten Generation finden in der aktuellen Kontrazeption in Deutschland fast keine Anwendung mehr. Gestagene der dritten Generation verursachen wahrscheinlich häufiger venöse Thromboembolien aber seltener Myokardinfarkte im Vergleich zu Gestagenen der zweiten Generation.

### **- Vergleich verschiedener Einsatzregime kombinierter oraler Kontrazeptiva**

Derzeit gebären Frauen im Durchschnitt ein bis drei Kinder und erleben ca. 450 Menstrualblutungen. Deshalb wird der Menstrualzyklus in der heutigen Gesellschaft als Normalität angesehen. Die meisten hormonalen Kontrazeptiva (zyklische Kontrazeptiva) versuchen diese Normalität nachzubilden. Es wird aber zunehmend die Frage nach der Notwendigkeit des Zyklus und möglichen Nebenwirkungen häufiger hormonaler Schwankungen gestellt<sup>3, 64</sup>. Bis in die letzten Jahrhunderte waren Frauen häufiger schwanger, stillten längere Zeit und hatten durch Suppression der Ovulationen sowie der Menstruationen folglich im Durchschnitt nur ca. 160 Zyklen in ihrem Leben.

Kombinierte orale Kontrazeptiva mit kontinuierlicher Anwendung verringern die Menstruation und verbessern bei betroffenen Frauen im Vergleich zu kombinierten oralen Kontrazeptiva mit zyklischer Anwendung Kopfschmerzen, Müdigkeit, Symptome genitaler Irritation, Blähungen und Menstruations-schmerzen. Diese Ergebnisse sind sicherlich als Nutzen der Medikamente einzuschätzen. Es wäre deswegen wichtig genauer zu untersuchen, ob hormonale Kontrazeptiva mit kontinuierlicher Anwendung neben den Effekten auf den Menstrualzyklus andere Nutzen aber auch Risiken im Vergleich zu hormonalen Kontrazeptiva mit zyklischer Anwendung aufweisen.

### **- Vergleich verschiedener Typen injizierbarer Kontrazeptiva untereinander**

Welches der bekannten injizierbaren Kontrazeptiva das Beste ist, kann mit der vorliegenden Information nicht beantwortet werden. Kombinierte injizierbare Kontrazeptiva zeigten im Vergleich zu injizierbaren Gestagen-Monopräparaten eine niedrigere Studienabbruchrate aufgrund von Amenorrhöen und Blutungen, aber eine höhere Studienabbruchrate wegen anderer Gründe. Norethisteronenanthat 50 mg plus Estradiolvalerat 5 mg führt zu wenigen prolongierten Blutungen im Vergleich zu Medroxyprogesteronacetat 25 mg plus Estradiolcypionat 5 mg. Kombinierte injizierbare Kontrazeptiva werden in Deutschland derzeit selten angewendet.

### **- Vergleich von verschiedenen Notfallkontrazeptiva und ihrer Regime untereinander**

Levonorgestrel ist wirksamer bei einer Notfallkontrazeption im Vergleich zur Yuzpe-Methode, sonst konnten keine Unterschiede in der kontrazeptiven Wirksamkeit festgestellt werden. Mifepriston führt im Vergleich zu anderen Medikamenten zur Verzögerung der Menstrualblutungen.

## 6.5 Ökonomische Bewertung

### 6.5.1 Methodik

#### 6.5.1.1 Informationsquellen und Recherche

Die Literaturrecherche wurde wie bei der medizinischen Bewertung in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE ab 2000, MEDLINE Alert, EMBASE ab 2000, EMBASE Alert, SciSearch ab 2000, BIOSIS ab 2000, DAHTA-Datenbank, INAHTA-Datenbank, NHS EED-Datenbank, NHS-CRD-DARE, GMS, ETHMED, CCMed, MEDIKAT sowie Cochrane Database of Systematic Reviews und Verlagsdatenbanken von Karger, Kluwer, Springer und Thieme nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren ab 2000 durchgeführt. Diese Literaturrecherche erfolgte nach den geltenden Anforderungen der DAHTA@DIMDI mit dem grips-open-Kommandomodus. Es wurde nach weiteren relevanten Publikationen in den Referenzlisten der vorliegenden Publikationen gesucht.

Entsprechend den Anforderungen der DAHTA@DIMDI wurde die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und Booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben wurden elektronisch gespeichert.

#### 6.5.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit wurden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA@DIMDI (§3 des Handbuchs für die Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten<sup>20</sup>) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgte analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung wurden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Veröffentlichungen.

Bei den ersten beiden Sichtungen wurden Literaturstellen zu gesundheitsökonomischen Publikationen nur dann von der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale zutraf:

- a) Es handelte sich in einer Publikation nicht um hormonale Kontrazeptiva.
- b) Es handelte sich nicht um Untersuchungsergebnisse bei Frauen im gebärfähigen Alter.
- c) Es handelte sich nicht um eine gesundheitsökonomische Analyse bzw. Übersicht solcher Analysen.

Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen wurden beim DIMDI bestellt. Bei der dritten Sichtung wurden aus den vorliegenden Publikationen gesundheitsökonomische Studien mit gleichzeitiger Betrachtung mehrerer Kontrazeptiva in die Analyse einbezogen.

Die nach der dritten Sichtung einbezogenen und die aus der weiteren Analyse ausgeschlossenen Artikel sind im Literaturverzeichnis getrennt aufgelistet.

#### 6.5.1.3 Bewertung der relevanten Publikationen

Bei der Bewertung von relevanten Übersichtsarbeiten wurden folgende Punkte berücksichtigt: Fragestellung, Methodik der Berichterstellung und Ergebnisse. Es wurden das Studiendesign, die verwendeten medizinische und ökonomische Annahmen sowie die Annahmen der Modellierung beschrieben und die Übertragbarkeit der Modellannahmen sowie der Ergebnisse auf die aktuelle Situation in Deutschland geprüft.

#### 6.5.1.4 Informationssynthese

Es wurde eine qualitative Informationssynthese durchgeführt.

### 6.5.2 Ergebnisse

#### 6.5.2.1 Identifikation der relevanten Studien

Die Literaturrecherche fand im April 2006 statt und ergab insgesamt 663 Treffer. Es wurden 55 Zusammenfassungen durchgesehen. Sechs Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Es konnte keine relevante Publikation aus der durchgeführten Literaturrecherche in die gesundheitsökonomische Analyse eingeschlossen werden. Durch Suche in den Publikationsreferenzlisten und Expertenkontakte konnten zwei relevante Studien in die Auswertung einbezogen werden (Tabelle 16).

Tabelle 16: Analyse der Literaturrecherche zur ökonomischen Bewertung

	Anzahl Treffer
Literaturrecherche vom DIMDI: Reviews / Metaanalysen	144
Literaturrecherche vom DIMDI: HTA	3
Kombination: Reviews / Metaanalysen OR HTA	146
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	146
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Titels	132
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)	14
Ausgeschlossen nach Durchsicht der Zusammenfassung	12
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext	2
Literaturrecherche vom DIMDI ökonomische RCT / CCT	352
Literaturrecherche vom DIMDI: ökonomische Studien	164
Selektiert zur Durchsicht der Zusammenfassungen	41
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)	41
Ausgeschlossen nach Durchsicht der Zusammenfassung	37
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext	4
Alle ausgewählte zur Durchsicht im Volltext Publikationen	6
	<b>Anzahl Publikationen</b>
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung):	6
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts	6
Zusätzlich identifizierte Publikationen	2
Insgesamt eingeschlossen	2

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; HTA = Health Technology Assessment;  
RCT / CCT = Randomisierte kontrollierte Studie / kontrollierte klinische Studie.

### 6.5.2.2 Beschreibung der relevanten Studien

„Economic Analysis of Contraceptives for women“. Chiou CF, Trussell J, Reyes E, Knight K, Wallace J, Udani J, Oda K, Borenstein J<sup>12</sup>.

#### Fragestellung

Bewertung der ökonomischen Folgen der Anwendung verschiedener Kontrazeptiva bei Frauen aus der Perspektive von US-Kostenträgern.

#### Methodik

Es wurde ein Markov-Modell mit fünfjährigem Zeithorizont aus der Perspektive der US-Kostenträger zu ökonomischen Folgen der Anwendung von neun verschiedenen Kontrazeptiva entwickelt: Diaphragma, Kondom für Frauen, Portiokappe, Spermizid, orale Kontrazeptiva, Dreimonatsinjektionen, Kupferspirale, Hormonspirale und Tubenligatur. Ein Zyklus im Markov-Modell betrug ein Jahr und beinhaltete sieben Endzustände: Studienabbruch, weitere Anwendung der Verhütungsmethode, Unterbrechung der Methode sowie vier Endpunkte bei Methodenversagen: Geburt eines Kindes, ektopische Schwangerschaft, spontaner und induzierter Abort. Die Modellstruktur war gleich für alle Kontrazeptiva mit Ausnahme der Tubenligatur, in der kein Endzustand „Unterbrechung der Methode“ vorgesehen war. Es wurden mehrere Modellannahmen getroffen, darunter gleiche Studienabbruchraten und Gleichverteilung aller Methodenversagen (mit Ausnahme der ektopischen Schwangerschaften) für alle Kontrazeptiva. Die Diskontierungsrate betrug 3 %.

Zur Gestaltung der klinischen und ökonomischen Annahmen wurde eine umfassende Literatursuche nach in den Jahren 1980 bis 2000 veröffentlichten Publikationen in PubMed durchgeführt. In die getroffenen Annahmen flossen auch Informationen aus Packungsbeilagen sowie Expertenmeinungen ein. Die Wirksamkeit wurde als „typische Anwendung“ berücksichtigt. Folgende klinische Hauptannahmen wurden in das Modell einbezogen (Tabelle 17):

Tabelle 17: Medizinische Wahrscheinlichkeitsannahmen in Chiou et al. 2003

	Diaphragma	Frauenkondom	Portiokappe	Spermizid	Orale Kontrazeptiva	Dreimonatsinjektionen	Kupferspirale	Hormonspirale	Tubenligatur
Methodenfehler	0,2	0,21	0,4	0,26	0,05	0,003	0,008-0,001*	0,001	0,0055-0,0013*
Unterbrechung der Methode	0,24	0,23	0,18	0,34	0,23	0,297	0,212	0,189	-
Studienabbruch	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amenorrhoe	0,3	-	0,3	-	0,3	0,4-0,8*	-	0,2	-
Venöse Thromboembolien	-	-	-	-	0,00005	-	-	-	-
Harnwegsinfektionen	-	-	-	-	0,15	-	-	-	-
Postoperative Komplikationen	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01

Chiou et al.<sup>12</sup>;

\* = Werte steigen im Laufe von fünf Jahren; die angegebenen Werte stammen aus dem ersten und dem fünften Jahr.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten für einen Wechsel zu einer anderen Verhütungsmethode wurden aus dem 1995 publizierten National Survey of Family Growth übernommen, diese Wahrscheinlichkeiten waren proportional zur relativen Prävalenz dieser Methoden bei den 30 bis 39 Jahre alten Frauen.

Für die Bewertung von Medikamenten- und Produktkosten wurden durchschnittliche Großhandelspreise aus dem „2001 Drug Topics Red Book“ entnommen, bei fehlenden Angaben wurden Einzelhandelspreise berücksichtigt. Kosten von Diagnostik und ärztlichen Leistungen wurden aus dem „American Medical Association's Current Procedural Terminology 2000 codebook“ und dem „The 2000 Medicare Reimbursement Free Schedule“ extrahiert. Die Kosten der Methodenfehler wurden aus dem „MEDSTAT's 2000 Diagnosis Related Groups (DRG) Guide“ entnommen. Folgende Kosten wurden in das Modell einbezogen: (Tabelle 18).

Tabelle 18: Ökonomische Kostenannahmen in Chiou et al. 2003

Methode	Parameter	Kosten (USD)
	<b>Medikamente und Medizinprodukte</b>	
Diaphragma	Ortho All-Flex® *	25,40
	Ortho Coil Spring® *	25,40
	CPT 57170 Diaphragm-Fitting	79,14
	CPT 99212 Visit	42,20
	Ortho Options-gel-prefilled Applikator*	1,10
Frauenkondom	F.C®. Frauenkondom *	
Portiokappe	Prentifit® *	65,00
	CPT 57170 Portiokappe-Fitting	79,14
	CPT 99212 Visit	42,20
	Ortho Options-gel-prefilled Applikator*	1,10
Spermizide	-	-
Orale Kontrazeptiva	Ortho-Novum® *	31,45
	CPT 99212 Visit	42,20
	Spermizid	-
	Ortho Options-gel-prefilled Applikator*	1,10
Dreimonatsspritze	Depo-Provera® *	50,99
	CPT 90782 Injektion	5,62
	CPT 99212 Visit	42,20

Fortsetzung Tabelle 18: Ökonomische Kostenannahmen in Chiou et al. 2003

Methode	Parameter	Kosten (USD)
	<b>Medikamente und Medizinprodukte</b>	
Kupferspirale	Paragard® *	358,80
	CPT 58300 IUP Einsetzung	97,01
	CPT 58301 IUP Entfernung	102,54
	CPT 99213 Visit	57,73
Hormonspirale	Mirena® *	395,00
	CPT 58300 IUP Einsetzung	97,01
	CPT 58301 IUP Entfernung	102,54
	CPT 99213 Visit	57,73
Tubenligatur	MarketScan Datenbank 1993	2500,00
	DRG-452 postoperative Komplikation (USD: 4907,04 X 0,1)	29,44
	<b>Methodenfehler und Nebenwirkungen</b>	
	Geburt	6312,49
	Spontaner Abort	612,00
	Induzierter Abort	612,00
	Ektopische Schwangerschaft	7458,00
	Amenorrhoe	52,58
	Hysterektomie	3199,49
	Menorrhagie	42,20
	Harnwegsentzündung	97,29
	Venöse Thromboembolien	4213,46

Chiou et al.<sup>12</sup>

\* = Einzelhandelspreis. CPT = „Current Procedural Terminology“ (Kodierhandbuch der ärztlichen Leistungen).  
DRG = Diagnosis Related Groups. IUP = Intrauterin device. USD = US-Dollar.

## Ergebnisse

Die Wirksamkeit der Methoden über fünf Jahre variierte zwischen 84,5 % und 99,7 %, die durchschnittlichen Gesamtkosten über fünf Jahre pro Frau zwischen 1646 USD und 3831 USD (Tabelle 19). Spiralen, Tubenligaturen und hormonale Kontrazeptiva waren mit Abstand deutlich wirksamer und sparsamer als andere Methoden (Abbildung 1). Als die wirksamsten und günstigsten Methoden erwiesen sich Hormon- und Kupferspiralen. Die Tubenligatur war noch wirksamer aber mit höheren Kosten von etwa 1149 USD pro zusätzlichem Prozentpunkt an Wirksamkeit verbunden. Als die am wenigsten wirksame und gleichzeitig teuerste Methode erwies sich die Portiokappe.

In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurden mehrere Wahrscheinlichkeitsparameter variiert. Das Modell war nur für Veränderungen in den Kosten der Hormon- und Kupferspirale empfindlich und nicht bei Änderungen der weiteren Parameter. Bei Einbeziehung von Annahmen zur „perfekten Anwendung“ statt einer „typischen Anwendung“ erwiesen sich Barrieremethoden als kostenwirksamerer im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva, Injektionen und Tubenligatur.

Tabelle 19: Kosten und Wirksamkeit der Kontrazeptiva bei Frauen in Chiou et al. 2003

	Initialkosten	Folgekosten	Gesamtkosten	Marg. Kosten	Wirks.	Marg. Wirks.	Kosten / Wirks.	IKER
LNG-20 (Hormonspirale)	768,1	878,1	1646,2		98,9		16,65	
Kupferspirale	710,2	967,4	1677,6	31,4	98,5	-0,4	17,03	-78,50
Dreimonats-spritze	971,6	1222,9	2194,5	548,3	98,3	-0,6	22,32	-913,83
Orale Kontrazeptiva	1468,2	1109,8	2578	931,8	96,2	-2,7	26,80	-345,11
Tubenligatur	2600,8	10,2	2611	964,8	99,7	0,8	26,19	1206,00
Diaphragma	1712,8	1246,7	2959,5	1313,3	90	-8,9	32,88	-147,56
Spermizide	1519,3	1482,9	3002,2	1356	89,6	-9,3	33,51	-145,81
Frauenkondom	1877,3	1229,2	3106,5	1460,3	89,3	-9,6	34,79	-152,11

FortsetzungTabelle 19: Kosten und Wirksamkeit der Kontrazeptiva bei Frauen in Chiou et al. 2003

	Initialkosten	Folgekosten	Gesamtkosten	Marg. Kosten	Wirks.	Marg. Wirks.	Kosten / Wirks.	IKER
Portiokappe	2553,6	1277,7	3831,3	2185,1	84,5	-14,4	45,34	-151,74

Chiou et al.<sup>12</sup> (nach fünf Jahren). IKER = Inkrementelle Kostenwirksamkeitsratio. LNG = Levonorgestrel.  
 marg. = marginal. Wirk. = Wirksamkeit.

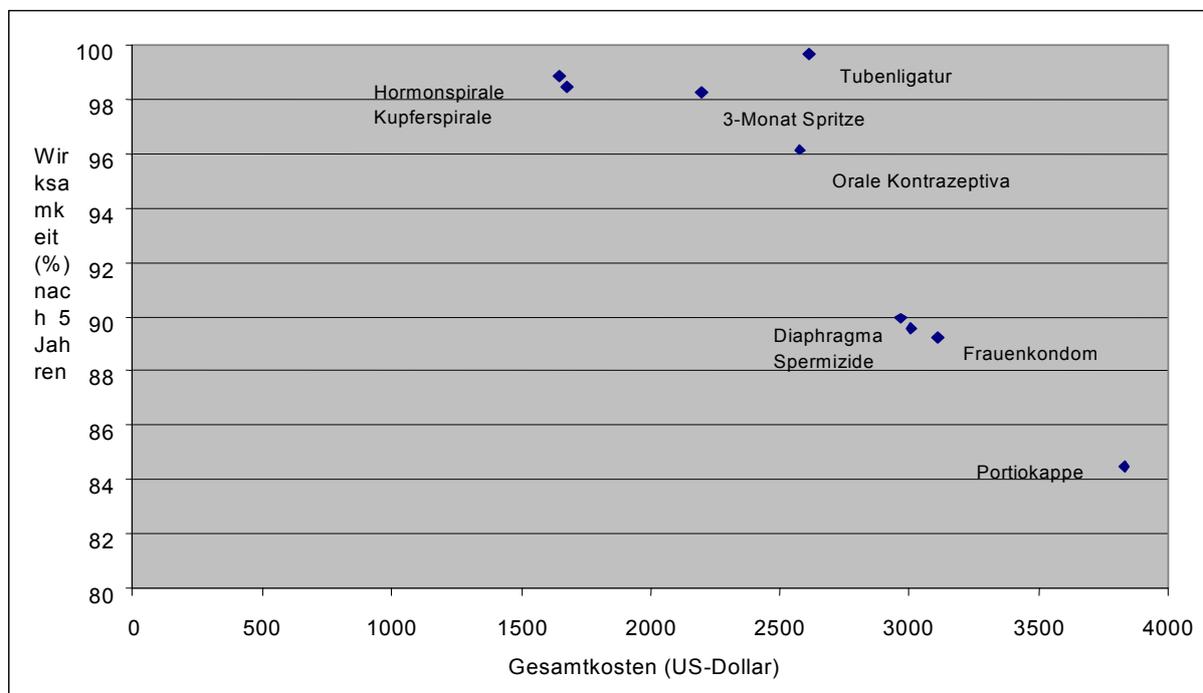


Abbildung 1: Kosten und Wirksamkeit der Kontrazeptiva bei Frauen in Chiou et al. 2003

### Kommentar

Das Modell bewertete Kosten aus der Sicht der Kostenträger. Es wurden im Modell nicht die Kosten möglicher langfristiger Nebenwirkungen (Brust-, Ovarialkrebs etc.) betrachtet. Alle oralen Kontrazeptiva wurden unabhängig von ihrer Zusammenstellung zusammen bewertet; Hormonpflaster und Hormonalring wurden nicht berücksichtigt. Annahmen zur Wirksamkeit der Kontrazeptiva stammen aus veralteten Informationsquellen niedriger Evidenzebenen, was einen direkten Vergleich zwischen verschiedenen Kontrazeptiva erschwert. Die Kostenannahmen wurden aus dem amerikanischen Gesundheitssystem für 2001 entnommen und entsprechen nicht den aktuellen Medikamenten- und Produktkosten in Deutschland.

„Costs and net health effects of contraceptive methods”. Sonnenberg FA, Burkman RT, Hagerty CG, Speroff, L, Speroff T<sup>60</sup>.

### Fragestellung

Bewertung der Kosten und Gesundheitseffekte bei Anwendung verschiedener Kontrazeptiva aus gesellschaftlicher Perspektive in den USA.

### Methodik

Es wurden ein Markov-Modell und eine Monte-Carlo-Simulation aus der gesellschaftlichen Perspektive in den USA zu den Kosten der Gesundheitsversorgung und qualitäts-adjustierten Lebensjahren (QALY) bei Anwendung von 13 verschiedenen Kontrazeptiva bei Frauen zwischen 15 und 50 Jahren sowie bei der Nichtanwendung kontrazeptiver Methoden entwickelt. Daten für folgende Kontrazeptiva wurden einbezogen: Periodische Abstinenz, Abbruch des Geschlechtsverkehrs, Diaphragma, Kondom für Männer, orale Kontrazeptiva, kombinierte Injektionen (Einmonatsspritze), DMPA (Dreimonatsspritze), Hormonpflaster, Vaginalring, Kupferspirale, Hormonspirale (Levonorgestrelfreisetzende IUP), Vasektomie und Tubenligatur.

Ein Zyklus im Markov-Modell betrug ein Jahr und beinhaltete folgende Endzustände: weitere Anwendung der Methode, Unterbrechung der Methode (Methodenversagen, Entstehung von Krebs oder kardiovaskulärem Ereignis mit anschließender Auswahl einer anderen oder keiner kontrazeptiven Methode). Bei Zervix-, Ovarial- und Endometrialkarzinomen sowie bei Menopause wurde keine Anwendung einer weiteren Kontrazeption und kein weiteres Schwangerschaftsrisiko angenommen, bei Brustkrebs und thrombotischen Ereignissen - Wechsel auf nicht-hormonale Verhütungsmethoden, bei Schwangerschaft - Wechsel auf andere effektive Verhütungsmethoden (alle Methoden außer periodische Abstinenz, Abbruch des Geschlechtsverkehrs, Diaphragma und Kondom). Das Basismodell sah bei den Ehepaaren eine beidseitig monogame Beziehung vor, dagegen berücksichtigte die Sensitivitätsanalyse auch nicht monogame Beziehungen. Es wurden weitere Modellannahmen getroffen, darunter die gleiche Risikozunahme für Neoplasien und kardiovaskuläre Ereignisse, die gleiche Verbesserung von Menstruationsbeschwerden bei allen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva im Vergleich zu Kontrazeptiva ohne Einsatz von Hormonen. Im Basismodell wurde dasselbe Risiko für sexual übertragbare Krankheiten bei allen Kontrazeptiva angenommen. Der Zeithorizont betrug zwei Jahre im Basismodell und ein bis fünf Jahre in der Sensitivitätsanalyse. Die Diskontierungsrate betrug 3 %.

Der Anteil der Anwenderinnen für jede Methode wurde vom National Survey of Family Growth von 1995 übernommen. Eintrittswahrscheinlichkeiten für Schwangerschaften, Muttersterblichkeiten, Kaiserschnitte, Abtreibungen, ektopische Schwangerschaften, sexuell übertragbare Krankheiten, kardiovaskuläre Ereignisse, Neoplasien, Menstruationsbeschwerden wurden für einzelne Methoden aus populationsbasierten Datenbanken und klinischen Studien (je nach Verfügung) entnommen. Die Nutzwerte für die meisten Krankheitszustände wurden durch weibliche Mitglieder der Arbeitsgruppe und Beratungsexpertinnen mit einem „Time Trade Off“-Verfahren festgelegt. Folgende präparatbezogene klinische Annahmen wurden ins Modell einbezogen (Tabelle 20):

Tabelle 20: Medizinische präparatbezogene Annahmen in Sonnenberg et al. 2004

	LNG-Spirale	Vasektomie	Kombinierte Injektionen	DMPA	Diaphragma	Kondom für Männer	Orale Kontrazeptiva	Hormonpflaster	Vaginalring	Periodische Abstinenz	Abbruch des Geschlechtsverkehrs	Kupferspirale	Tubenligatur
Rate (%) ungewollter Schwangerschaften	0,1	0,2	0,6	0,4	23-38	5,1-28	3,2-13	2,5-7,5	2,6-5,8	7,6-30	7,6-42	0,8* 0,2	0,6* -0,2
Rate (%) ektopischer Schwangerschaften	0,5* 50	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5* 7,4	0,5* 32
Rate (%) Infektionen des kleinen Beckens	1,5	1	0,3	1	0,6	0,6	0,3	0,3	0,3	1	1	1,5	1
RR für Myokardinfarkt (vs. keine Methode)	1	1	4,5	1	1	1	4,5	4,5	4,5	1	1	1	1
RR für VTE (vs. keine Methode)	1	1	4,2	1	1	1	4,2	4,2	4,2	1	1	1	1
RR für Zervixkarzinom	1	1	1	1	0,5-0,2#	0,5-0,2#	1	1	1	1	1	1	1
RR für Endometriumkarzinom	1	1	0,7-0,4`	1	1	1	0,7-0,4	0,7-0,4	0,7-0,4	1	1	1	1
Risikoanstieg (%) für Ovarialkarzinom	1	1	-12	1	1	1	-12	-12	-12	1	1	1	1

Sonnenberg et al.<sup>60</sup>;

\*= Im ersten Jahr. # = Nach zehn Jahren. ` = Nach ein bis zwei Jahren. DMPA = Depotmedroxyprogesteronacetat, LNG = Levonorgestrel, RR = Relatives Risiko. VTE = Venöse Thromboembolien.

Die jährlichen medizinischen Kosten wurden aus den Präparatekosten und ärztlichen Gebühren (professional fees) zusammengefasst. Anschaffungs-, Einlegungs-, und Chirurgiekosten im ersten Jahr wurden für die entsprechenden Präparate in die Analyse einbezogen sowie die Entfernungskosten für

Spiralen bei Abbruch der Anwendung. Ein zusätzlicher Arztbesuch aufgrund von Nebenwirkungen im ersten Jahr der Anwendung wurde für mehrere Präparate einkalkuliert. Angaben zu stationären und ambulanten Kosten wurden aus einer großen amerikanischen Datenbank (MarketScan@database) übernommen und für 2002 adjustiert. Folgende Kosten wurden in das Modell einbezogen: (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ökonomische Kostenannahmen in Sonnenberg et al. 2004

Methoden (Dauer)	Parameter	Kosten (USD)
	<b>Medikamente und Applikationen</b>	
Kupferspirale	Zusätzliche Kosten der Kupferspirale im 1. Jahr	673,00
	Jährliche Kosten Anwendung der Kupferspirale	-
	Kosten der Entfernung der Kupferspirale	424,08
Diaphragma	Zusätzliche Kosten eines Diaphragma im 1. Jahr	68,30
	Jährliche Kosten einer Diaphragmaanwendung	97,98
DMPA	Zusätzliche Kosten DMPA im 1. Jahr	-
	Jährliche Kosten DMPA-Anwendung	404,44
LNG-Spirale	Zusätzliche Kosten der LNG-Spirale im 1. Jahr	818,38
	Jährliche Kosten Anwendung der LNG-Spirale	-
	Kosten der Entfernung der LNG-Spirale	424,08
Kondom für Männer	Jährliche Kosten der Kondomanwendung	26,15
Komb. Injektionen	Zusätzliche Kosten von kombinierten Injektionen im 1. Jahr	-
	Jährliche Kosten Anwendung der kombinierten Injektionen	863,88
Orale Kontrazeptiva	Zusätzliche Kosten von oralen Kontrazeptiva im 1. Jahr	45,00
	Jährliche Kosten für die Anwendung von oralen Kontrazeptiva	471,12
Homonpflaster	Zusätzliche Kosten von Hormonpflastern im 1. Jahr	45,00
	Jährliche Kosten Anwendung von Hormonpflastern	456,69
Tubenligatur	Kosten einer Tubenligatur	4627,15
Vaginalring	Zusätzliche Kosten vom Vaginalring im 1. Jahr	45,00
	Jährliche Kosten Anwendung vom Vaginalring	515,97
Vasektomie	Kosten einer Vasektomie	644,00
	<b>Krankheiten</b>	
Krebs	Brustkrebs (1. Jahr / danach jährlich)	20800 / 4317
	Zervixkarzinom (1. Jahr / danach jährlich)	7237 / 1292
	Endometriumkarzinom (1. Jahr / danach jährlich)	20664 / 3908
	Ovariankarzinom (1. Jahr / danach jährlich)	25555 / 10,344
Kardiovaskuläre	Myokardinfarkt (initial / danach jährlich)	27825 / 9256
	Schlaganfall (initial / danach jährlich)	12140 / 6047
	Venöse Thromboembolie (initial / danach jährlich)	12456 / 6544
Infektionen	Jährliche Behandlungskosten des Syndroms erworbener Immunschwäche	25049
	Kosten der Behandlung von Kleinbecken und Urinartraktentzündungen	1402 / 208
Menstrualbeschwerden	Stationäre / ambulatorische Kosten	910 / 236
Schwangerschaft	Kosten der Vaginalgeburt	5713
	Kosten des spontanen / geplanten Aborts	1962 / 2311
	Kosten des Kaiserschnitts / der ektopischen Schwangerschaft	9709 / 7536
	Kosten von vorzeitigen / normalen Neugeborenen	31196 / 1180

Sonnenberg et al.<sup>60</sup>

DMPA = Depotmedroxyprogesteronacetat. LNG = Levonorgestrel. USD = US-Dollar.

## Ergebnisse

Die Anzahl der vermiedenen Schwangerschaften pro Frau nach zwei Jahren Kontrazeption vs. Nichtverhütung variierte zwischen 0,98 und 1,47, der Gewinn in QALY variierte zwischen 0,088 und 1,147, die durchschnittlichen Gesamtkosten über zwei Jahre pro Frau zwischen 902 USD und 10838 USD (Tabelle 22). Vasektomie, DMPA, LNG-Spirale und Kupferspiralen waren mit Abstand kosten-

wirksamer als andere Methoden (Abbildung 2, Abbildung 3). Als nächst kostenwirksame Alternativen erwiesen sich kombinierte hormonale Kontrazeptiva (orale Kontrazeptiva, kombinierte Injektionen, Hormonpflaster und Vaginalring). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei der Betrachtung von QALY. Die Tubenligatur war ähnlich wirksam, führte zu ähnlichen QALY aber war mit deutlich höheren Kosten (in Höhe von etwa 4931 USD) verbunden. Als die am wenigsten wirksame und gleichzeitig (nach Nichtverhütung und Tubenligatur) drittteuerste Methode zeigte sich die Verwendung eines Diaphragmas. Alle kontrazeptiven Methoden erwiesen sich allerdings als kostenwirksamer gegenüber keiner Anwendung von Kontrazeptiva.

In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurden unterschiedliche Zeithorizonte, Alter, Raucherstatus, nicht-monogame Beziehungen, Adjustierung für Lebensqualität und verschiedene Diskontierungsraten einbezogen. Bei einem Zeithorizont von einem Jahr war das DMPA die kostengünstigste Methode. Es zeigte sich eine höhere Kostenersparnis bei jüngeren im Vergleich zu älteren Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. Das Modell war wenig empfindlich hinsichtlich weiterer Parameteränderungen im Rahmen der Sensitivitätsanalyse.

**Tabelle 22: Kosten und Wirksamkeit der Kontrazeptiva bei Frauen in Sonnenberg et al. 2004**

	Gesamt-kosten	Marg. Kosten#	QALY	Marg. QALY#	Marg. Kosten-wirks.	Kosten-ersparn. *	Vermied. Schwang.	Gewinn in QALY*
Vasektomie	902		1,923			9936	1,47	0,141
DMPA	1022	120	1,930	0,007	18064	9815	1,46	0,147
Kupferspirale	1072	50	1,921	-0,009	dominiert	9765	1,45	0,138
LNG-Spirale	1075	52	1,929	-0,001	dominiert	9763	1,46	0,146
Hormonpflaster	1742	720	1,924	-0,006	dominiert	9096	1,39	0,141
Vaginalring	1842	819	1,924	-0,006	dominiert	8996	1,40	0,142
Kondom für Männer	1939	916	1,903	-0,027	dominiert	8899	1,25	0,120
Orale Kontrazeptiva	2011	988	1,921	-0,009	dominiert	8827	1,36	0,138
Kombinierte Injektionen	2067	1045	1,929	-0,001	dominiert	8770	1,46	0,146
Periodische Abstinenz	2190	1167	1,898	-0,032	dominiert	8648	1,19	0,115
Abbruch des Geschlechtsverkehrs	2597	1575	1,892	-0,038	dominiert	8240	1,14	0,109
Diaphragma	4162	3140	1,870	-0,059	dominiert	6675	0,98	0,088
Tubenligatur	4931	3909	1,922	-0,008	dominiert	5907	1,46	0,139
Keine Methode	10838	9815	1,783	-0,147	dominiert	-	-	-

Sonnenberg et al.<sup>60</sup>,

# = Verglichen zur nächsten weniger kostenspieligen Strategie. \*- vs. keine Methode.

DMPA = Depotmedroxyprogesteronacetat; LNG = Levonorgestrel. marg. = marginale. QALY = Qualitätsadjustierte Lebensjahre.

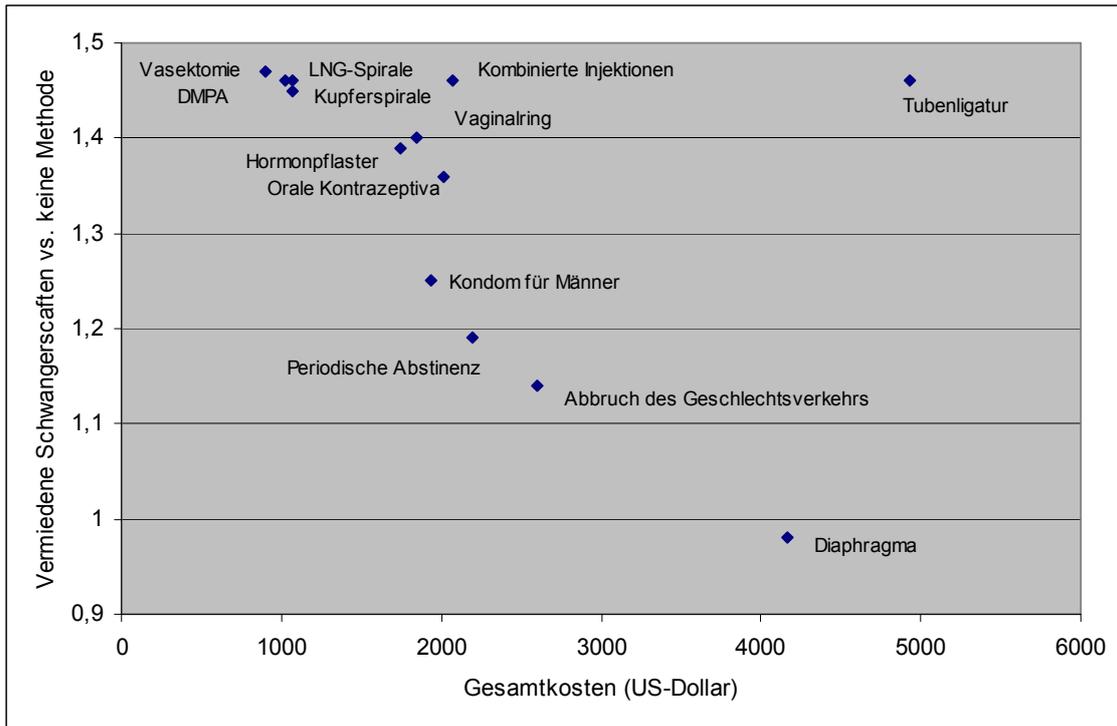


Abbildung 2: Kosten und Wirksamkeit der Kontrazeptiva vs. keine Methode in Sonnenberg et al. 2004

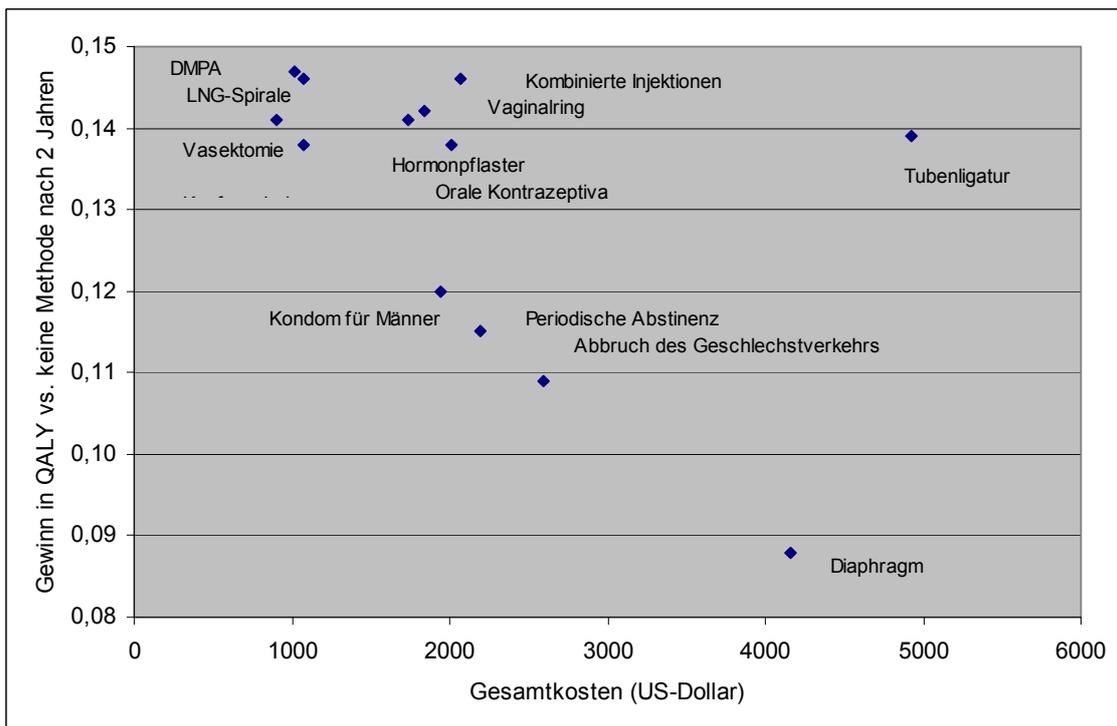


Abbildung 3: Kosten und QALY bei der Anwendung von Kontrazeptiva in Sonnenberg et al. 2004

DMPA = Depotmedroxyprogesteronacetat. LNG = Levonorgestrel. QALY = Qualitätsadjustierte Lebensjahre. USD = US-Dollar.

## Kommentar

Das Modell bewertete Kosten aus der gesellschaftlichen Perspektive. Kosten möglicher langfristiger Nebenwirkungen (Brust-, Ovarialkrebs etc.) wurden berücksichtigt. Allerdings wurden alle oralen Kontrazeptiva unabhängig von ihrer Zusammenstellung zusammen bewertet und Gestagen-Monopräparate wurden nicht berücksichtigt. Annahmen zur Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Kontrazeptiva stammen aus verschiedensten Informationsquellen von zum Teil niedriger Evidenzebene, was einen direkten Vergleich zwischen den verschiedenen Kontrazeptiva erschwert. Die Kostenannahmen bezogen sich auf das amerikanische Gesundheitssystem, wurden zwar für 2002 adjustiert, entsprechen aber nicht aktuellen Kosten in Deutschland.

### 6.5.3 Diskussion

Unabhängig von einer breit angelegten Literaturrecherche konnten beide gesundheitsökonomischen Studien<sup>12, 60</sup> nur durch eine zusätzliche Handsuche und Expertenkontakte identifiziert werden. Deshalb ist eine unvollständige Literaturberücksichtigung nicht komplett auszuschließen.

Die berücksichtigten Studien wiesen einige Mängel auf: klinische Annahmen stammten aus veralteten Informationsquellen niedriger Evidenzebenen, die Kostenannahmen aus dem amerikanischen Gesundheitssystem für 2001 bzw. 2002. Die genaue Wirksamkeits- und Kostenschätzer sind deshalb nicht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar. Die Ergebnisse können allenfalls nur relativ grob interpretiert werden. Die Annahmen zur Wirksamkeit verschiedener Kontrazeptiva spiegeln nur die typische Anwendung wieder (in einer Studie explizit angegeben, in der zweiten Daten zum Teil aus populationsbasierten Datenbanken verwendet).

Aus den vorliegenden Daten kann davon ausgegangen werden, dass bei typischer Anwendung LNG- und Kupferspiralen die kostenwirksamsten reversiblen kontrazeptiven Methoden sind. Eine ähnliche Kostenwirksamkeit weist die irreversible kontrazeptive Methode der Vasektomie auf. Reine hormonale kontrazeptive Methoden (d. h. ohne Hormonspirale) sind insgesamt als nächste kostenwirksame Kontrazeptiva einzustufen, dabei zeigt DMPA (Dreimonatsspritze) eine etwas bessere Kostenwirksamkeit als andere Präparate. Eine Verbesserung der Anwendung dieser Kontrazeptiva könnte den Vorteil von Spiralen in der Kostenwirksamkeit verringern. Tubenligatur ist ebenfalls wirksam jedoch mit noch höheren Kosten verbunden aber als irreversible Methode nur eingeschränkt anwendbar. Nicht-hormonale Kontrazeptiva (außer Kupferspirale) sind mit Abstand weniger wirksame und auch teure Methoden zur Schwangerschaftsverhütung. Alle kontrazeptiven Methoden sind allerdings sowohl wirksamer als auch kostengünstiger als keine Anwendung von Kontrazeptiva.

Etwas schwieriger fällt die Interpretation der Unterschiede in der Kostenwirksamkeit der einzelnen hormonalen Kontrazeptiva aus, insbesondere da alle oralen Kontrazeptiva in den gesundheitsökonomischen Analysen unabhängig von der Östrogendosis und dem Gestagentyp zusammengefasst behandelt wurden und die Kostenangaben aus dem amerikanischen Gesundheitssystem für 2001 bzw. 2002 stammen. Unklar bleiben insbesondere die Kostenwirksamkeitsparameter des Einsatzes oraler und implantierbarer Gestagen-Monokontrazeptiva.

Für eine detaillierte Bewertung des Unterschieds der Kostenwirksamkeit zwischen verschiedenen Kontrazeptiva in Deutschland wäre eine eingehende gesundheitsökonomische Modellierung mit Berücksichtigung der langfristigen Folgen (sowohl Risiken als auch Nutzen) und Einbeziehung aktueller Preise und Kosten in Deutschland erforderlich.

## 6.6 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

### 6.6.1 Methodik

#### 6.6.1.1 Informationsquellen und Recherchen

Die Literaturrecherche wurde wie bei der medizinischen Bewertung in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE ab 2000, MEDLINE Alert, EMBASE ab 2000, EMBASE Alert, SciSearch ab 2000, BIOSIS ab 2000, DAHTA-Datenbank, INAHTA-Datenbank, NHS EED-Datenbank, NHS-CRD-DARE, GMS, ETHMED, CCMed, MEDIKAT sowie Cochrane Database of Systematic Reviews und Verlagsdatenbanken von Karger, Kluwer, Springer und Thieme nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren ausgeführt.

Entsprechend den Anforderungen der DAHTA@DIMDI wurde die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und Booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse) und alle Literaturangaben wurden elektronisch gespeichert.

#### 6.6.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit wurden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA@DIMDI (§3 des Handbuchs für die Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten<sup>20</sup>) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgte analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung wurden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten dann die vollständigen Veröffentlichungen.

Bei den Sichtungen wurden Literaturstellen zu ethisch-sozialer und juristischer Bewertung nur dann eingeschlossen, wenn es sich bei diesen Publikationen primär um ethische, soziale oder juristische Aspekte bei der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bei gesunden Frauen im gebärfähigen Alter (Frauen ohne schwerwiegender oder seltener Erkrankungen) handelte.

### 6.6.2 Ergebnisse

Die Literaturrecherche fand im April 2006 statt und ergab insgesamt 173 Treffer. Es wurden insgesamt 31 Zusammenfassungen durchgesehen. Es konnte keine relevante Publikation zur Durchsicht im Volltext ausgewählt werden (Tabelle 23).

Tabelle 23: Analyse der Literaturrecherche zur ethischen Bewertung

	Anzahl Treffer
Literaturrecherche vom DIMDI	173
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	173
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Titels	142
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)	31
Ausgeschlossen nach Durchsicht der Zusammenfassung	31
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext	0

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

Zur Darstellung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten wurden Informationen der Homepage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)<sup>7</sup> einbezogen:

#### Ethisch-soziale Aspekte

„Als in Deutschland die erste Anti-Baby-Pille auf den Markt kam, waren die Meinungen geteilt. Die wirtschaftliche Notlage kinderreicher Familien, die Angst vor ungewollter Schwangerschaft und hohe Abtreibungsraten waren zwar drängende Probleme doch zugleich war das Klima zu Beginn 1960er Jahre noch sehr sexualfeindlich und Empfängnisverhütung ein Tabuthema.

Kritiker der Pille hatten Sorge um die Sexualmoral und sahen in dem neuen Mittel eine Gefahr für die Volksgesundheit. Die neu eröffnete Möglichkeit, die Sexualität von der Fortpflanzung abzukoppeln, versetzte konservative Zeitgenossen in Angst und Schrecken. Auch für den Geburtenrückgang wurde die Pille verantwortlich gemacht, obwohl der Trend zur Kleinfamilie schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts eingesetzt hatte.

Für viele Frauen war die Pille zunächst eine Befreiung von der Angst vor ungewollten Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüche konnten von nun an vermieden werden – ohne viel Aufwand, Schuldgefühle und ohne Verzicht auf Sex. Die Verhütung mit der Pille wurde zur Selbstverständlichkeit, und die von der Frauenbewegung geforderte selbst bestimmte Sexualität war für Frauen endlich machbar.

Dennoch war es ausgerechnet die Frauenbewegung, die sich in den 1970er Jahren von der Pille abwendete. Die Folgen des massiven Eingriffs in den Hormonhaushalt waren seinerzeit noch nicht geklärt, die Frauen trugen das volle Risiko möglicher Langzeitfolgen. Die Pille machte die Frauen scheinbar permanent verfügbar und setzte sie damit zugleich unter Druck: Sie sahen sich mit dem Erwartungsdruck konfrontiert, ständig Lust auf Sex zu haben. Die Frauenbewegung sah daher in der Pille weniger eine Befreiung, sondern vielmehr ein neues Instrument zur Unterdrückung von Frauen.

Die Diskussionen um die Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der hormonalen Verhütung hat Früchte getragen. Seitdem wurde die Pille ständig verbessert, und die Nebenwirkungen konnten erheblich reduziert werden. 2005 nun enthält eine Monatspackung so viel Gestagen wie früher eine einzelne Pille. Auch als Unterdrückungsinstrument wird das Hormonpräparat offenbar nicht mehr angesehen<sup>47</sup>.

### **Juristische Aspekte**

„Die Pille muss von einer Ärztin oder einem Arzt verschrieben werden und ist dann in jeder Apotheke erhältlich. Mädchen bis zum Alter von 14 Jahren müssen eine Einverständniserklärung der Eltern vorlegen.

Kostenübernahme von Verhütungsmitteln gehören normalerweise nicht zum Leistungskatalog der Krankenkassen. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen jedoch bei jungen Frauen bis zum vollendeten 20. Lebensjahr die Kosten für die Pille wie auch für alle anderen verschreibungspflichtigen Verhütungsmittel. Frauen im Alter zwischen 18 und 20 Jahren müssen unter Umständen eine Rezeptgebühr bezahlen. Neben dem Rezeptanteil ab Vollendung des 18. Lebensjahres können noch Zuzahlungen bei den Pillen erforderlich sein, deren Apothekenverkaufspreis über dem allgemein festgesetzten Festbetrag liegt.

Gelegentlich wird die Pille auch zur Behandlung von Erkrankungen (z. B. Akne) verschrieben. Dann übernimmt die Krankenkasse die Kosten, unabhängig vom Alter der Frau.

Für Frauen, die Anspruch auf Leistungen der Sozialhilfe haben, muss das Sozialamt nach dem Bundessozialhilfegesetz die Kosten für die Pille übernehmen. Durch das Gesundheitsmodernisierungsgesetz steht seit dem Jahr 2004 dieser Regelung jedoch eine andere Bestimmung entgegen. Danach erhalten Sozialhilfeempfängerinnen nur noch die Leistungen, die von der Krankenkasse bezahlt werden. Seither wird diese Frage in den Kommunen unterschiedlich gehandhabt. Einige verweigern die Übernahme der Kosten, andere übernehmen die Kosten weiterhin, allerdings ohne verbindliche Rechtsgrundlage<sup>47</sup>.

### **6.6.3 Diskussion**

Nach den vorliegenden Angaben erscheinen die aktuell angewendeten hormonalen Kontrazeptiva aus heutiger ethisch-sozialer Sicht relativ unbedenklich. Eine Frau sollte frei über die für sie persönlich angemessene Form der Kontrazeption entscheiden können. Die Kostenübernahme für hormonale Kontrazeptiva durch die Kommunen bzw. deren Ablehnung bei Sozialhilfeempfängerinnen ist als eine politische Entscheidung anzusehen. Aus Gründen der Gleichbehandlung sollte diskutiert werden, ob der Zugang zu schwangerschaftsverhütenden Maßnahmen für Sozialhilfeempfängerinnen in allen Kommunen einheitlich geregelt werden kann.

Auf Basis des vorliegenden Berichts können keine abschließenden Aussagen zu Nutzen und Risiken nicht hormonaler Kontrazeptiva (z. B. Kupferspiralen) gemacht werden. Deswegen lassen sich aus den Ergebnissen des vorliegenden Berichts keine Anregungen zu möglichen Änderungen von Gesetzen ableiten.

## **6.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse**

Die Fragestellungen konnten für die meisten Endpunkte nur auf relativ niedriger Evidenzbasis beantwortet werden, Verzerrungen und Confounding der Ergebnisse sind dabei nicht auszuschließen. In den Publikationen wurden zum Teil Studien mit verschiedenen Östrogen- sowie Gestagendosen und

-typen zusammengefasst. Es ist für viele Endpunkte unklar, ob die aktuell angewendeten Kontrazeptiva in Deutschland mit niedrigeren Ethinylestradioldosen bzw. Präparate mit unterschiedlichen Gestagentypen die gleichen Effekte (hinsichtlich Risikoreduktion bzw. Risikozunahme) aufweisen.

Die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation sind schlecht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar. Die beiden Studien wiesen einige Mängel auf (klinische Annahmen aus veralteten Informationsquellen niedrigen Evidenzlebenen, Kostenannahmen aus dem amerikanischen Gesundheitssystem für 2001 bzw. 2002). Die Annahmen zur Wirksamkeit von Kontrazeptiva spiegeln nur die typische Anwendung wieder.

## 6.8 Schlussfolgerungen

Hormonale Kontrazeptiva (außer Notfallkontrazeptiva) sind bei perfekter Anwendung als die wirksamsten reversiblen Methoden zur Verhütung ungewollten Schwangerschaften einzustufen. Für eine bessere Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva in Form von Pillen, Injektionen, Hormonpflastern und Vaginalringen unter Alltagsbedingungen können Maßnahmen zur Verbesserung der Anwendung eingesetzt werden. Bei Anzeichen, dass perfekte Anwendung unmöglich sein wird, sollten alternative Verhütungsmethoden in Form von Spiralen mit bzw. ohne Hormonfreisetzung oder Hormonimplantate priorisiert werden.

Bei der Entscheidung über die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva ist ein individuelles Patientinnenrisiko für thrombotische Ereignisse (Thromboembolien, Schlaganfall und Myokardinfarkt) abzuschätzen. Frauen mit angeborenen Mutationen (insbesondere mit Faktor V-Leiden) sollen diese Präparate nicht verwenden.

Der Nutzen vermiedener Ovarial- und Endometriumkarzinome soll vor allem dem Risiko für zusätzlichen Brustkrebs, Zervix- und hepatozelluläre Karzinome gegenübergestellt werden. Der mögliche Rückgang an Kolorektalkarzinomen und an gutartigen Tumoren der Brust und Eierstöcke sollen in Erwägung gezogen werden.

Bei Frauen mit Akne kann sich eine Verbesserung durch die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva einstellen. Zervikale Chlamydieninfektionen treten allerdings bei den Anwenderinnen häufiger als bei Nichtanwenderinnen auf. Bei der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva ist im Allgemeinen nicht mit Zunahme an Kopfschmerzen, Gewichtsänderung und Entstehung von Diabetes mellitus zu rechnen. Zu beachten ist, dass hormonale Kontrazeptiva noch weiteren Nutzen in Bezug auf Menstruationsbeschwerden, Ovarialzysten, Knochendichte, Schilddrüsenerkrankungen, rheumatoide Arthritis aber auch Risiken hinsichtlich Blutdruckhöhe und Morbus Crohn mit sich bringen können.

Das beste Präparat für alle Frauen kann aus der vorliegenden Arbeit nicht abgeleitet werden. Die meisten Unterschiede zwischen verschiedenen Präparaten bezogen sich auf die Kontrolle des Menstrualzyklus. Die Entscheidung sollte gemeinsam von Ärzten / Ärztinnen und Patientinnen individuell getroffen werden.

Im Allgemeinen sollten kombinierte Präparate mit niedriger Östrogendosis und Gestagen-Monopräparate bevorzugt werden. Bei der Notfallkontrazeption ist die Anwendung von Levonorgestrel zu bevorzugen.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht sind bei typischer Anwendung Kontrazeptiva auf Spiralenbasis zu bevorzugen. Aus den vorhandenen Daten lassen sich keine ethisch-sozialen und juristischen Schlussfolgerungen ableiten.

Für eine quantitative Nutzen-Risiko-Bewertung aktuell angewendeter Präparate ist die Durchführung einer Analyse von Primärstudien mit exklusiver Betrachtung dieser Präparate zu empfehlen. Für eine Bewertung der inkrementellen Kostenwirksamkeit wäre eine eingehende gesundheitsökonomische Modellierung mit den aktuellen Preisen und Kosten in Deutschland erforderlich.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception* 2002; 66(4): 269-273.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Nebenwirkungen (AKDAE). Mislungene Explantation des implantierbaren Kontrazeptivums Implanon. [www.akdae.de/20/20/Archiv/2006/765-20060623.html](http://www.akdae.de/20/20/Archiv/2006/765-20060623.html) (Zugriff: 10-12-2006).
3. Austin CR, Short RV. *Reproduction in Mammals (Reproduction in Mammals Series)*. Cambridge University Press, 1987.
4. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(7): 3863-3870.
5. Blackburn RD, Cunkelman A, Zlidar VM. Oral contraceptives--an update. *Popul. Rep. A.* 2000; 28(1): 16-32.
6. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am. J. Epidemiol.* 1981; 113(3): 203-214.
7. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). *Verhütung*. [www.familienplanung.de](http://www.familienplanung.de) (Zugriff: 12-10-2006).
8. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 190(4): S5-S22.
9. Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). *Levels of Evidence*. [www.cebm.net](http://www.cebm.net) (Zugriff: 20-06-2006).
10. Chan W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of Stroke in Women Exposed to Low-Dose Oral Contraceptives: A Critical Evaluation of the Evidence. *Archives of internal medicine* 2004; 164(7): 741-747.
11. Cheng L, Gülmezoglu AM, Van Oel CJ, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PFA. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 Issue 3.
12. Chiou CF, Trussell J, Reyes E, Knight K, Wallace J, Udani J, Oda K, Borenstein J. Economic analysis of contraceptives for women. *Contraception* 2003; 68(1): 3-10.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727.
14. Costa HLFF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia-A systematic review. *Gynecologic Oncology* 2006; 100(3): 579-585.
15. Curtis KM. Safety of implantable contraceptives for women: Data from observational studies. *Contraception* 2002; 65(1): 85-96.
16. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. Contraception for women in selected circumstances. *Obstetrics and gynecology* 2002; 99(6): 1100-1112.
17. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: A systematic review. *Contraception* 2006; 73(2): 179-188.
18. Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: A systematic review. *Contraception* 2006; 73(2): 189-194.

19. D'Souza RE, Guillebaud J. Risks and benefits of oral contraceptive pills. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2002; 16(2): 133-154.
20. DAHTA@DIMDI: Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. Köln, Deutschland, 2006.
21. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF e .V.) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e. V. Empfängnisverhütung. Stellungnahme. [www.dggeg.de/leitlinien/pdf/3-1-1-1.pdf](http://www.dggeg.de/leitlinien/pdf/3-1-1-1.pdf) (Zugriff: 12-02-2006).
22. Draper BH, Morroni C, Hoffman M, Smit J, Beksinska M, Hapgood J, Van der Merwe L. Depot medroxyprogesterone versus Norethisterone oenanthate for long-acting progestogenic contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
23. Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 3.
24. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br.J Cancer*. 2001; 84(5): 722-727.
25. Franceschi S, Parazzini F, Negri E, Booth M, La Vecchia C, Beral V, Tzonou A, Trichopoulos D. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. *Int.J Cancer* 1991; 49(1): 61-65.
26. French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, Robinson A, Proctor T, Summerbell C, Logan S, Helmerhorst F, Guillebaud J. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 Issue 3.
27. French RS, Cowan FM, Mansour D, Higgins JP, Robinson A, Procter T, Morris S, Guillebaud J. Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2000; 107(10): 1218-1225.
28. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2003 Issue 1.
29. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, d'Arcangues. Combination injectable contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 3.
30. Gallo MF, Nanda K. 20 mcg versus >20 mcg Estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2005 Issue 2.
31. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combined contraceptives: effect on weight (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Reviews 2006, Issue 1.
32. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284(1): 72-78.
33. Goa KL, Warner GT, Easthope SE. Transdermal ethinylestradiol/norelgestromin: A review of its use in hormonal contraception. *Treatments in Endocrinology* 2003; 2(3): 191-206.
34. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Metaanalysis of the Role of Oral-Contraceptive Agents in Inflammatory Bowel-Disease. *Gut* 1995; 37(5): 668-673.
35. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Archives of internal medicine* 2004; 164(18): 1965-1976.
36. Green J, De Gonzalez AB, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, Beral V. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *British journal of cancer* 2003; 88(11): 1713-1720.

37. Hannaford P. Cardiovascular events associated with different combined oral contraceptives. A review of current data. *Drug Safety* 2000; 22(5): 361-371.
38. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception*. 2001; 64(2): 125-133.
39. Herndon EJ, Zieman M. New contraceptive options. *Am.Fam.Physician* 2004; 69(4): 853-860.
40. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proceed Roy Soc Medicine - London* 1965; 58: 295-300.
41. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: Is there an association?: A literature review. *Contraception* 2004; 69(2): 89-97.
42. Ikomi A, Pepra EF. Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system in treating menorrhagia: Actualities and ambiguities. *Journal of Family Planning and Reproductive Health* 2002; 28(2): 99-100.
43. International Agency for Research on Cancer (IARC). Hormonal Contraceptives, Progestogens Only. [monographs.iarc.fr/ENG/Monographss/vol72/Volume72.pdf](http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographss/vol72/Volume72.pdf) (Zugriff: 11-09-2006).
44. International Agency for Research on Cancer (IARC). Combined Oral Estrogen-Progestogen Contraceptives. [monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/91-contraceptives](http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/91-contraceptives) (3rd draft, rev.3) (Zugriff: 11-09-2006).
45. Kahlenborn C, Modugno F, Potter D, Severs W. Oral contraceptive Use as a Risk Factor for Premenopausal Breast Cancer: A Meta-analysis. *Mayo Clin.Proc.* 2006; 81(10): 1290-1302.
46. Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes care* 2003; 26(1): 216-225.
47. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001; 323(7305): 131-134.
48. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003; 68(1): 11-17.
49. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 2001; 24(10): 741-754.
50. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: A systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005; 193(3): 636-649.
51. Maitra N, Kulier R, Bloemenkamp KWM, Bloelmerhorst FM, Gülmezoglu AM. Progestogens in combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 Issue 3.
52. Middeldorp S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Gender Medicine* 2005; 2 (Suppl. A): S3-S9.
53. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception* 2006; 73(2): 166-178.
54. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Hormonal contraceptive use and risk of sexually transmitted infections: A systematic review. *Contraception* 2006; 73(2): 154-165.

55. Pladevall-Vila M, Delclos G, Varas C, Guyer H, És-Tarradellas JB, Anglada-Arisa A. Controversy of Oral Contraceptives and Risk of Rheumatoid Arthritis: Meta-analysis of Conflicting Studies and Review of Conflicting Meta-analyses with Special Emphasis on Analysis of Heterogeneity *Am.J.Epidemiol.* 1996; 144: 1-14.
56. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991; 43: 643-652.
57. Rote Liste. Arzneimittel-Informationen. [www.rote-liste.de/Online](http://www.rote-liste.de/Online) (Zugriff: 08-02-0006).
58. Schwabe: Sexuellhormone. In Schwabe und Paffrath (Hrsg.) „Arzneiverordnungsreport 2006“. Springer Verlag, 2006.
59. Smith JS, Green J, Berrington de GA, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9364): 1159-1167.
60. Sonnenberg FA, Burkman RT, Hagerty CG, Speroff L, Speroff T. Costs and net health effects of contraceptive methods. *Contraception* 2004; 69(6): 447-459.
61. Spitzer WO. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada: JOGC* 2003; 25(12): 1011-1018.
62. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: Aggregation of recent studies. *Human Reproduction* 2002; 17(9): 2307-2314.
63. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (Zugriff: 11-09-2006).
64. Thomas SL, Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? *Lancet* 2000; 355(9207): 922-924.
65. Trussell J: Contraceptive Efficacy. In Hatcher R, Trussell J, Stewart F, Nelson A, Cates W, Guest F, Kowal D. „Contraceptive Technology“, 18<sup>th</sup> revised Edition. New York, Ardent Media. 2004: 779-801.
66. van Vliet H.A, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
67. van Vliet H.A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
68. Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.
69. Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception: A Cochrane review. *Human Reproduction* 2002; 17(4): 870-873.
70. Weltgesundheitsorganisation (WHO): Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, III rd. Edition. 2004.
71. Whittlemore AS, Harris R, Intyre J, (Collab.Ovarian Cancer Group). Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184-1203.
72. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombosis and haemostasis* 2005; 94(1): 17-25.

## 8 Anhang

### 8.1 Schlagworte

Die wichtigsten Schlagwörter sind: Kontrazeptiva, Antikonzeptiva, Empfängnisverhütung, Hormon, Nutzen, Risiko, Pille danach.

### 8.2 Datenbanken

Die Literaturrecherche wurde in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE ab 2000, MEDLINE Alert, EMBASE ab 2000, EMBASE Alert, SciSearch ab 2000, BIOSIS ab 2000, DAHTA-Datenbank, INAHTA-Datenbank, NHS EED-Datenbank, NHS-CRD-DARE, GMS, ETHMED, CCMed, MEDIKAT sowie Cochrane Database of Systematic Reviews und Verlagsdatenbanken von Karger, Kluwer, Springer und Thieme im April 2006 ausgeführt.

### 8.3 Suchstrategie

HTA-25_05	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	31719	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
S=	2	206	%ONTRA%EPT?
	3	1	ANTI%ON%EPT?
	4	206	2 OR 3
	5	782	HORMON?
	6	62	4 AND 5
C=	7	19088805	ME00; EM00; BA00; MK77; CCTR93; GA03; ED93; AR96; ME0A; EA08; IS00; CC00; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	10	8326	CTG DOWN EMPFÄNGNISVERHÜTUNGSMITTEL
	11	7630	CTG DOWN EMPFÄNGNISVERHÜTUNGSMITTEL FÜR DIE FRAU
	21	8326	CTG DOWN KONTRAZEPTIVA
	22	1636	CTG DOWN PILLE DANACH
	24	170	EMPF##NGNISVERH##TUNG?
	25	77	MINI#PILLE OR PILLE DANACH
	26	7275	ANTIKONZEPTIV? OR KONTRAZEPT?
	27	488330	CT DOWN CONTRACEPT?
	29	35180	CT DOWN ANTICONCEPT?
	31	39656	CONTRACEPT?
	32	187	ANTICONCEPT?
	33	504254	10 TO 32
	35	844062	CT DOWN HORMON?
	37	19701	CT DOWN HORMONAL CONTRACEPT?
	43	844138	35 OR 37
	44	55652	33 AND 43
	45	284	CTG=NUTZEN
	46	42710	CTG=NUTZEN-RISIKO-ABSCH##TZUNG
	49	332	CT=ADVANTAGE#
	50	36	CT=BENEFIT
	56	42723	CT=BENEFIT%RISK%ASSESSMENT#

## Fortsetzung : Suchstrategie

HTA-25_05	Nr	Hits	Suchformulierung
	63	43339	45 TO 56
	64	175729	CTG DOWN RISIKO
	65	42710	CTG=RISIKO-NUTZEN-ABSCH##TZUNG
	67	42710	CTG=RISIKOABSCH##TZUNG
	69	792	CTG=RISIKOANALYSE
	71	434138	CT DOWN RISK
	72	130139	CT DOWN RISK ASSESSMENT?
	73	56917	CT=RISK BENEFIT?
	76	439082	64 TO 73
	77	439698	63 OR 76
	78	9146	44 AND 77
	79	9077	78 AND PY>=2000
	80	8407	79 AND LA=(GERM OR ENGL)
	81	8032	check duplicates: unique in s=80
	82	8032	81
	83	4	82 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	84	4	82 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	85	0	82 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	86	0	82 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	87	0	82 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	88	0	82 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	89	0	82 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	90	4	82 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	91	0	82 AND HTA
	92	0	82 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	93	4	82 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	94	0	82 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	95	0	82 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	96	5	82 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	97	2	82 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	98	1	82 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	99	10	83 TO 98
	100	8032	82
	101	4	100 AND CT=REVIEW LITERATURE
	102	104	100 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	103	0	100 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	104	0	100 AND DT=REVIEW LITERATURE
	105	744	100 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	106	217	100 AND REVIEW/TI

## Fortsetzung: Suchstrategie

HTA-25_05	Nr	Hits	Suchformulierung
	107	2	100 AND REVIEW LITERATURE
	108	0	100 AND REVIEW SYSTEMATIC
	109	0	100 AND REVIEW ACADEMIC
	110	25	100 AND LITERATURE REVIEW
	111	140	100 AND SYSTEMATIC REVIEW
	112	0	100 AND ACADEMIC REVIEW
	113	0	100 AND UEBERSICHTSARBEIT
	114	1013	101 TO 113
	115	206	100 AND CT=META ANALYSIS
	116	206	100 AND CT=META-ANALYSIS
	117	30	100 AND DT=META-ANALYSIS
	118	260	100 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	119	260	115 TO 118
	120	1167	114 OR 119
	121	8032	82
	122	270	121 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	123	202	121 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	124	11	121 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	125	52	121 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	126	11	121 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	127	8	121 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	128	23	121 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	129	78	121 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	130	183	121 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	131	412	121 AND CT D PLACEBO?
	132	33	121 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	133	23	121 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	134	4	121 AND RCT
	135	769	121 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	136	316	121 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	137	951	121 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
	138	193	121 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	139	39	121 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	140	24	121 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	141	218	121 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	142	1	121 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)

## Fortsetzung: Suchstrategie

HTA-25_05	Nr	Hits	Suchformulierung
	143	15	121 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	144	105	121 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	145	0	121 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	146	0	121 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	147	280	121 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	148	2	121 AND ZUFALL?
	149	44	121 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	150	0	121 AND UEBERKREUZ?
	151	598	121 AND PLA#EBO?
	152	16	121 AND MASK?
	153	1338	122 TO 152
	154	501	121 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	155	1338	121 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	156	206	121 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	157	1	121 AND CCT
	158	400	121 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	159	14	121 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	160	1904	121 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	161	206	121 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	162	3016	154 TO 161
	163	551	121 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	164	424	121 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	165	648	121 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	166	648	163 TO 165
	167	3187	153 OR 162
	168	1846	153 OR 166
	169	3386	162 OR 166
	170	3543	153 OR 162 OR 166
	171	8032	82
	172	0	171 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	173	1	171 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	174	14	171 AND DT=VALIDATION STUDIES
	175	0	171 AND DT=REPORT
	176	501	171 AND DT=CLINICAL TRIAL
	177	53	171 AND DT=EVALUATION STUDIES
	178	0	171 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)

## Fortsetzung: Suchstrategie

HTA-25_05	Nr	Hits	Suchformulierung
	179	237	171 AND DT=MULTICENTER STUDY
	180	0	171 AND DT=TECHNICAL REPORT
	181	5287	171 AND (STUDY OR STUDIE?)
	182	2330	171 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	183	1474	171 AND REPORT?
	184	3	171 AND RESEARCH ARTICLE?
	185	1	171 AND TECHNICAL REPORT?
	186	6290	172 TO 185
	187	6603	99 OR 120 OR 170 OR 186
	188	8032	82
	189	84	188 AND CT D ECONOMICS
	190	82	188 AND CTG D ÖKONOMIE
	191	77	188 AND CT D SOCIOECONOMICS
	192	20	188 AND CT D MODELS, ECONOMIC
	193	484	188 AND CT D ECONOMIC ASPECT
	194	383	188 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
	195	383	188 AND CT D HEALTH ECONOMICS
	196	366	188 AND CT D COST?
	197	56	188 AND CTG D KOSTEN?
	198	128	188 AND CT D EFFICIENCY?
	199	86	188 AND CT D COST ANALYSIS
	200	479	188 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
	201	0	188 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
	202	19	188 AND EFFICIENC?
	203	5	188 AND ECONOMIC EVALUATION?
	204	4	188 AND HEALTH CARE FINANCING?
	205	101	188 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	206	8	188 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	207	126	188 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	208	18	188 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	209	0	188 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	210	72	188 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	211	1	188 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	212	15	188 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	213	142	188 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))

## Fortsetzung: Suchstrategie

HTA-25_05	Nr	Hits	Suchformulierung
	214	27	188 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	215	0	188 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	216	0	188 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	217	0	188 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	218	0	188 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	219	18	188 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	220	880	189 TO 219
	221	2	188 AND CT=PHARMACOECONOMICS
	222	176	188 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
	223	882	220 TO 222
	224	3	223 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	225	3	223 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	226	0	223 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	227	0	223 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	228	0	223 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	229	0	223 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	230	0	223 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	231	3	223 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	232	0	223 AND HTA
	233	0	223 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	234	3	223 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	235	0	223 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	236	0	223 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	237	0	223 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	238	2	223 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	239	0	223 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	240	3	224 TO 239
	241	882	223
	242	0	241 AND CT=REVIEW LITERATURE
	243	17	241 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	244	0	241 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	245	0	241 AND DT=REVIEW LITERATURE
	246	57	241 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	247	28	241 AND REVIEW/TI
	248	1	241 AND REVIEW LITERATURE

## Fortsetzung: Suchstrategie

HTA-25_05	Nr	Hits	Suchformulierung
	249	0	241 AND REVIEW SYSTEMATIC
	250	0	241 AND REVIEW ACADEMIC
	251	6	241 AND LITERATURE REVIEW
	252	23	241 AND SYSTEMATIC REVIEW
	253	0	241 AND ACADEMIC REVIEW
	254	0	241 AND UEBERSICHTSARBEIT
	255	99	242 TO 254
	256	53	241 AND CT=META ANALYSIS
	257	53	241 AND CT=META-ANALYSIS
	258	4	241 AND DT=META-ANALYSIS
	259	63	241 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	260	63	256 TO 259
	261	144	255 OR 260
	262	882	223
	263	12	262 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	264	21	262 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	265	0	262 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	266	6	262 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	267	0	262 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	268	0	262 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	269	0	262 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	270	7	262 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	271	11	262 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	272	66	262 AND CT D PLACEBO?
	273	0	262 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	274	0	262 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	275	0	262 AND RCT
	276	72	262 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	277	38	262 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	278	99	262 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
	279	15	262 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	280	5	262 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	281	0	262 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	282	16	262 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	283	0	262 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	284	0	262 AND EINFACH? ? ?BLIND?

## Fortsetzung: Suchstrategie

HTA-25_05	Nr	Hits	Suchformulierung
	285	4	262 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	286	0	262 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	287	0	262 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	288	19	262 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	289	0	262 AND ZUFALL?
	290	1	262 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	291	0	262 AND UEBERKREUZ?
	292	83	262 AND PLA#EBO?
	293	1	262 AND MASK?
	294	162	263 TO 293
	295	18	262 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	296	267	262 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	297	16	262 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	298	0	262 AND CCT
	299	48	262 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	300	1	262 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	301	206	262 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	302	16	262 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	303	412	295 TO 302
	304	29	262 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	305	6	262 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	306	41	262 AND PROSPEKTIVE (STUD? OR TRIAL?)
	307	41	304 TO 306
	308	432	294 OR 303
	309	193	294 OR 307
	310	424	303 OR 307
	311	442	294 OR 303 OR 307
	312	882	223
	313	0	312 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	314	1	312 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	315	0	312 AND DT=VALIDATION STUDIES
	316	0	312 AND DT=REPORT
	317	18	312 AND DT=CLINICAL TRIAL
	318	4	312 AND DT=EVALUATION STUDIES
	319	0	312 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	320	11	312 AND DT=MULTICENTER STUDY

## Fortsetzung: Suchstrategie

HTA-25_05	Nr	Hits	Suchformulierung
	321	0	312 AND DT=TECHNICAL REPORT
	322	454	312 AND (STUDY OR STUDIE?)
	323	343	312 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	324	139	312 AND REPORT?
	325	0	312 AND RESEARCH ARTICLE?
	326	0	312 AND TECHNICAL REPORT?
	327	631	313 TO 326
	328	662	240 OR 261 OR 311 OR 327
	329	8032	82
	330	64	329 AND CT D ETHICS
	331	7	329 AND CT D MORALS
	332	46	329 AND CT D INFORMED CONSENT
	333	5	329 AND CT=MORALITY
	334	3	329 AND CT=SOCIAL JUSTICE
	335	3	329 AND CT=JUSTICE
	336	36	329 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	337	38	329 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	338	6	329 AND CT=FREEDOM
	339	1	329 AND CT=ALTRUISM
	340	6	329 AND CT=HUMAN RIGHTS
	341	47	329 AND ETHIC?
	342	1	329 AND BIOETHIC?
	343	6	329 AND HUMAN RIGHTS
	344	13	329 AND MORAL?
	345	5	329 AND JUSTICE
	346	9	329 AND AUTONOMY
	347	1	329 AND BENEFICENC?
	348	4	329 AND ETHIK?
	349	0	329 AND ETHISCH?
	350	0	329 AND MENSCHENRECHTE
	351	166	330 TO 350
	352	6290	186 medizinische Studien
	353	631	327 ökonomische Studien
	354	3543	170 medizinische RCT/CCT
	355	442	311 ökonomische RCT/CCT
	356	1167	120 medizinische Reviews/Metaanalysen
	357	144	261 ökonomische Reviews/Metaanalysen
	358	10	99 medizinische HTA
	359	3	240 ökonomische HTA
	360	6603	187 medizinische gesamt
	361	662	328 ökonomische gesamt
	362	166	351 ethische gesamt
	363	6671	360 TO 362 gesamt



Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.