

ThemenCheck Medizin



HTA-Bericht

Empfängnisverhütung

Vergleich von Hormonspirale und Kupferspirale

Health Technology Assessment im Auftrag des IQWiG

HTA-Nummer: HT21-05
Version: 1.0
Stand: 29.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1531

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Empfängnisverhütung: Vergleich von Hormonspirale und Kupferspirale

HTA-Nummer

HT21-05

Beginn der Bearbeitung

03.09.2021

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: themencheck@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Autorinnen und Autoren

- Fülöp Scheibler, SHARE TO CARE. Patientenzentrierte Versorgung GmbH, Köln, Deutschland
- Marion Danner, DARUM Marion Danner und Anne Rummer GbR, Köln, Deutschland
- Anne Rummer, DARUM Marion Danner und Anne Rummer GbR, Köln, Deutschland
- Karoline Weik, TAKEPART Media + Science GmbH, Köln, Deutschland
- Annette Bäumer, AescuLaw Rechtsanwälte Dr. Bäumer & Viehweg, Köln, Deutschland
- Katharina Wehrmann (ehem. Rüssel), Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf, Deutschland
- Björn Lampe, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf, Deutschland

Inhaltliches Review

- Günter Emons, Universitätsfrauenklinik - Translationale Gynäkologie, Göttingen, Deutschland

Die Projektkoordination, die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie sowie die Erstellung der allgemein verständlichen Kurzfassung (HTA kompakt) erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Danksagung

Die Berichtsautorinnen und Berichtsautoren danken den Frauen für die Teilnahme an der Betroffenenbefragung.

Die Berichtsautorinnen und Berichtsautoren der Domäne Gesundheitsökonomie danken Frau Dr. Kerstin Vielgraf, praktizierende Gynäkologin, sowie Stefan Matzerath, Rheinisches Praxis- und Niederlassungsmanagement, für ihre Unterstützung.

Schlagwörter: Intrauterin pessare – Arzneimittelabgebende, Intrauterin pessare – Kupfer, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords: Intrauterine Devices – Medicated, Intrauterine Devices – Copper, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin bzw. des externen Reviewers zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A11 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Herausgeberkommentar

Was ist der Hintergrund des HTA-Berichts?

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) können Versicherte und sonstige interessierte Einzelpersonen Themen für die Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien im Rahmen des ThemenCheck Medizin vorschlagen. Die Bewertung erfolgt in einem sogenannten Health-Technology-Assessment(HTA)-Bericht. HTA-Berichte sind dadurch gekennzeichnet, dass neben der Bewertung des medizinischen Nutzens und neben der gesundheitsökonomischen Bewertung auch ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte einer Technologie untersucht werden.

In einem 2-stufigen Auswahlverfahren, an dem unter anderem auch Bürgerinnen und Bürger beteiligt sind, werden aus allen eingereichten Vorschlägen jedes Jahr bis zu 5 neue Themen ausgewählt. Laut gesetzlichem Auftrag sollen dies Themen sein, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung sind [1]. Das IQWiG beauftragt anschließend externe Wissenschaftlerteams, die die Themen gemäß der Methodik des Instituts bearbeiten, und gibt die HTA-Berichte heraus.

Im Sommer 2021 hat das IQWiG ein Wissenschaftlerteam unter der Federführung von SHARE TO CARE mit der Bearbeitung des ausgewählten Themas „HT21-05: Empfängnisverhütung: Vergleich von Hormonspirale und Kupferspirale“ beauftragt. Das Team setzte sich aus Methodikerinnen und Methodikern mit Erfahrung in der Erstellung von HTA-Berichten, Expertinnen mit Kenntnissen und Erfahrungen in der Bearbeitung gesundheitsökonomischer, ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Fragen sowie einer Fachärztin und einem Facharzt für Gynäkologie zusammen.

Warum ist der HTA-Bericht wichtig?

Die Spirale ist in Deutschland nach oralen Kontrazeptiva und dem Kondom die am 3.-häufigsten eingesetzte Verhütungsart – so die Ergebnisse einer Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung aus dem Jahr 2018. Sie wird von etwa 10 % der sexuell aktiven Frauen genutzt. Bei Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren ist der Anteil mit 20 % größer, bei Frauen im Alter von 18 bis 29 Jahren mit 5 % kleiner als der Durchschnitt [2,3].

Es werden vor allem 2 unterschiedliche Formen von Spiralen zur Verhütung ungewollter Schwangerschaften eingesetzt: die Hormonspirale und die Kupferspirale. Beide Spiralen werden nach einer gynäkologischen Untersuchung von einer Frauenärztin oder einem

Frauenarzt in die Gebärmutter eingesetzt. Auch die Entfernung erfolgt von der Frauenärztin bzw. dem Frauenarzt. Hormonspiralen müssen je nach Modell spätestens nach 6 Jahren, Kupferspiralen nach 5 Jahren gewechselt werden. Empfohlen wird zudem, den korrekten Sitz der Spirale regelmäßig per Ultraschall überprüfen zu lassen.

Die Hormonspirale setzt sich aus einem T-förmigen Kunststoffkörper und einem Hormonreservoir zusammen. In der Gebärmutter gibt die Spirale beständig eine geringe Hormonmenge (Levonorgestrel) ab und verhindert ab dem Moment des Einsetzens die Einnistung einer befruchteten Eizelle in die Gebärmutterschleimhaut. Die Kupferspirale besteht aus einem T- oder ankerförmigen Kunststoffkörper, der mit einem Kupferdraht umwickelt ist. Die Kupferionen wirken spermizid. Zusätzlich erschwert die Kupferspirale die Einnistung der befruchteten Eizelle. Es gibt auch Weiterentwicklungen der Kupferspirale wie die Kupferkette und den Kupferball. Während das Wirkprinzip bei den Weiterentwicklungen das gleiche bleibt, sollen andere oder flexiblere Formen z. B. die Ausstoßung der Spirale oder eine mögliche Beschädigung der Gebärmutter verhindern.

Neben der Spirale gibt es eine Reihe von bekannten und weniger bekannten Methoden zum Schutz vor einer ungewollten Schwangerschaft. Wichtig ist, eine Methode zu wählen, die zur jeweiligen Lebenssituation der entsprechenden Personen passt. Das ideale Verhütungsmittel, so schreibt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, wäre unter anderem „absolut sicher und zuverlässig, dabei frei von Nebenwirkungen, leicht wieder abzusetzen und hätte keine bleibenden Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit. Es wäre für Frauen wie Männer gleichermaßen anwendbar, preiswert, einfach zu handhaben, würde beim Geschlechtsverkehr nicht stören und ließe sich auch von Menschen mit Beeinträchtigungen problemlos nutzen“ [4]. Da es bis heute dieses ideale Verhütungsmittel nicht gibt, ist es wichtig, sich mit den Vor- und Nachteilen von Verhütungsmitteln auseinanderzusetzen. Darum hat eine Bürgerin vorgeschlagen, Hormon- und Kupferspirale miteinander zu vergleichen: Wie sicher sind diese Verhütungsmittel? Was sind ihre jeweiligen Begleit- und Nebenwirkungen? Und wie werden diese Begleit- und Nebenwirkungen von ihren Nutzerinnen erlebt und bewertet?

Ziel des HTA-Berichts

Vor dem Hintergrund des Interesses der Themenvorschlagenden hat das beauftragte Expertenteam die Hormon- und Kupferspirale aus den verschiedenen Perspektiven eines HTA-Berichts verglichen. Neben der Sicherheit der Empfängnisverhütung stand die Frage im Vordergrund, wie sich die beiden Spiralen hinsichtlich ihrer Begleit- und Nebenwirkungen, z. B. Schmerzen oder Auswirkungen auf die Regelblutung, unterscheiden.

Welche Fragen werden beantwortet – und welche nicht?

Nutzenbewertung

Das Wissenschaftlerteam hat 8 Studien, in denen Hormon- und Kupferspirale miteinander verglichen werden, ausgewertet. Die 3 größten der eingeschlossenen Studien wurden multizentrisch und international durchgeführt und hatte eine Teilnehmerinnenzahl zwischen 2246 und 3836 Frauen. Insgesamt lag die Teilnehmerinnenzahl aller Studien in einer Spannweite von 140 bis 3836 (Median: 516,5). Die Nachbeobachtungszeit bewegte sich zwischen 3 Monaten und 10 Jahren, in den 3 größten Studien war sie mit 5, 7 und 10 Jahren am längsten. Neben Ergebnissen zur Sicherheit der beiden Spiralen finden sich in den Studien zahlreiche Ergebnisse zu verschiedenen Begleit- und Nebenwirkungen. Es wurden aber keine Vergleiche gefunden, die neuere Systeme wie die Kupferkette oder den Kupferball berücksichtigen.

Alle Studien zeigen, dass sowohl die Kuper- als auch die Hormonspirale Schwangerschaften sicher verhüten, die Hormonspirale sogar noch etwas besser als die Kupferspirale.

Deutlich wurde auch, dass es bei der Hormonspirale im Vergleich zur Kupferspirale häufiger zu einem Ausbleiben der Regelblutung kommt. Verstärkte Regelblutungen treten hingegen häufiger bei Frauen auf, die mit der Kupferspirale verhüten. Auch wenn die Hormonmenge, die die Hormonspirale freisetzt, sehr gering ist, kann es bei Frauen, die die Hormonspirale nutzen, zu hormonell bedingten Beschwerden wie Akne, Übelkeit, Depressionen oder Gewichtsveränderungen kommen.

Bei beiden Spiralen können darüber hinaus Nebenwirkungen wie z. B. Schmerzen, Infektionen oder ein Verrutschen bzw. ein unbeabsichtigter Verlust der Spirale auftreten. Bezüglich dieser Endpunkte gab es aber, so die Autoren des Berichts, keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Spiralen.

Für die Endpunktgruppe „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, also das subjektiv zusammenfassende Erleben der gesundheitsbezogenen Vor- und Nachteile, wurde für keine der gemessenen Dimensionen ein Unterschied gefunden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass alle Studien methodische Mängel aufwiesen: So war in den meisten Fällen sowohl den Studienteilnehmerinnen als auch den behandelnden Personen bekannt, wer eine Hormon- und wer eine Kupferspirale erhalten hat. Dieses Wissen kann beeinflussen, wie häufig bestimmte Begleit- oder Nebenwirkungen von den Teilnehmerinnen empfunden, dokumentiert und in den Studien berichtet wurden.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Im HTA-Bericht wird festgestellt, dass die Kosten einschließlich Nachsorgeuntersuchungen und der Herausnahme der Spirale für eine Hormonspirale für 5 Jahre insgesamt in einer

Spanne zwischen 300 € und 850 € und für die Kupferspirale bei 200 € bis 750 € liegen. Für die kupferhaltigen Systeme ist zu beachten, dass die Kosten einfacher Kupferspiralen eher am unteren Ende und diejenigen neuerer Systeme (z. B. Kupferball) eher am oberen Ende der berichteten Spanne liegen. Die Kosten für eine Spirale werden bei Frauen im gebärfähigen Alter von unter 22 Jahren bis auf einen Eigenanteil von etwa 15 bis 35 € pro Jahr von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen. Die Übernahme der Kosten bei unter 22-jährigen Frauen gilt auch für andere Kontrazeptiva wie der Pille. Frauen, die 22 Jahre oder älter sind, müssen die Kosten fast vollständig selbst tragen.

Die Autorinnen und Autoren konnten 2 gesundheitsökonomische Studien identifizieren, die die Kosteneffektivität verschiedener Kontrazeptiva untersuchen. Diese Analyse ergab, dass sowohl die Hormon- als auch die Kupferspirale im Vergleich zu anderen Verhütungsmethoden wie die Pille oder Kondome kosteneffektiv sind. Dies sei, so die Autoren des Berichts, insbesondere auf die lange Anwendungsdauer und die vergleichsweise hohe Effektivität der Spiralen zurückzuführen. Allerdings fällt der Großteil der Kosten bei der Verhütung mit einer Spirale am Anfang an (Kosten für die Spirale und die Kosten für das Einsetzen), während sich die Kosten bei Methoden wie der Pille gleichmäßig über den gesamten Anwendungszeitraum verteilen.

Weitere Aspekte

Positiv hervorgehoben wird von Nutzerinnen beider Spiralen die Langzeitwirkung der Verhütungsmittel und das hierdurch bewirkte Sicherheitsgefühl. Die Begleit- und Nebenwirkungen der Verhütung mit einer Spirale können von Frauen aber sehr unterschiedlich wahrgenommen werden. So wird etwa das Ausbleiben der Monatsblutungen, eine mögliche Begleitwirkung der Hormonspirale, von einigen Frauen positiv wahrgenommen, während andere dies als beängstigend und unnatürlich erleben.

Die Autorinnen und Autoren des Berichts betonen daher, dass die Entscheidung für eine Verhütungsmethode und damit auch bei der Entscheidung für eine bestimmte Spiralenart von den Präferenzen der Anwenderinnen abhängt. Hier sei es wichtig, interessierten Nutzerinnen umfassende Informationen auch über Begleit- und Nebenwirkungen zur Verfügung zu stellen. Dies könne dazu beitragen, Situationen zu vermeiden, in denen das Auftreten nicht erwarteter Nebenwirkungen zu einem vorzeitigen Entfernen der Spirale führt.

Bei der Aufarbeitung der ethischen Aspekte lag der Fokus auf der Frage nach der Autonomie im Sinne selbstbestimmter Entscheidungen. Hierbei ergaben sich keine Unterschiede zwischen Kupfer- und Hormonspirale.

Wie geht es weiter?

Der vorliegende Bericht stellt die vorhandenen Ergebnisse von Studien, die die Hormon- und die Kupferspirale miteinander vergleichen, umfassend zusammen. Es wird deutlich, dass sich

die beiden Verhütungsmethoden insbesondere in Bezug auf die Auswirkungen auf die Regelblutung unterscheiden, es sich bei beiden Verfahren aber um sichere und kosteneffektive Verhütungsmethoden handelt. Wünschenswert wäre es, dass mehr Informationen zu den Weiterentwicklungen der Kupferspirale wie der Kupferkette oder dem Kupferball vorliegen.

Die Ergebnisse des HTA-Berichts können dafür genutzt werden, Frauen, die an der Verhütung mit der Spirale interessiert sind, über die Wirksamkeit sowie Begleit- und Nebenwirkungen zu informieren. So können auf Basis des vorliegenden HTA-Berichts Informationen für Interessierte erstellt bzw. weiterentwickelt werden. Ebenso erfolgt eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts in „ThemenCheck kompakt“, das zeitgleich mit dem Bericht auf der Website des IQWiG veröffentlicht wurde.

Literatur

1. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V): Gesetzliche Krankenversicherung; (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [online]. 2022 [Zugriff: 23.09.2022]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.
2. Pille und Kondom meistgenutzte Verhütungsmittel [online]. 2019 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/106140/Pille-und-Kondom-meistgenutzte-Verhuetungsmittel>.
3. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Verhütungsverhalten Erwachsener; Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2018 [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <https://shop.bzga.de/pdf/13317300.pdf>.
4. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Welche Verhütungsmethode passt zu mir? [online]. 2019 [Zugriff: 08.02.2023]. URL: <https://www.familienplanung.de/verhuetung/wahl-der-verhuetungsmethode/>.

HTA-Kernaussagen

Fragestellungen des HTA-Berichts

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Der Schwerpunkt der Bewertung liegt auf der Frage, ob sich die beiden Spiralen hinsichtlich ihrer Begleit- und Nebenwirkungen unterscheiden.
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität der Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind

Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts bezog sich zum einen darauf, den Nutzen einer Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung zu untersuchen. Hierbei lag ein Schwerpunkt auf der Frage, ob sich die beiden Spiralen hinsichtlich ihrer Begleit- und Nebenwirkungen unterscheiden. Weitere Fragestellungen dieses Berichts waren die Bestimmung der Kosten und die Bewertung der Kosteneffektivität der Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale, sowie die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit den medizinischen Interventionen verbunden sind.

Insgesamt konnten zu dieser Fragestellung aus 8 randomisierten kontrollierten Studien 33 Endpunkte bewertet werden, die zu 7 Endpunktgruppen zusammengefasst wurden. Für die Endpunktgruppe „Schwangerschaft und Ausstoßung“ (4 Endpunkte) zeigte sich bei hoher schwangerschaftsverhütender Wirksamkeit beider Spiralen ein Anhaltspunkt für einen geringen Vorteil der Hormonspirale bezogen auf den Endpunkt „Schwangerschaften (alle)“. In der Endpunktgruppe „Auswirkungen auf die Regelblutung“ (6 Endpunkte) ergab sich ein Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten verschiedener Blutungsveränderungen bei Kupferspiralen (Endpunkte: „Amenorrhoe“ und „Hypomenorrhoe“). Für den Endpunkt „Verstärkte Regelblutung“ (Hypermenorrhoe beziehungsweise Menorrhagie) ergab sich ein Anhaltspunkt für ein häufigeres Auftreten bei Kupferspiralen. In der Endpunktgruppe „Schmerzen“ zeigten sich für die 3 Einzelendpunkte keine Unterschiede. In der Gruppe „Entzündungen und andere

Beschwerden“ zeigte sich bei den 3 Einzelendpunkten lediglich beim Endpunkt „Andere Beschwerden“ ein Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten bei Kupferspiralen. In der Endpunktgruppe „Gründe für eine Entnahme“ wurden 8 Einzelendpunkte zusammengefasst. Bei einem („andere, nicht spiralenbedingte Gründe“) zeigte sich ein Anhaltspunkt für seltenere Entnahmen der Kupferspiralen. Für die Endpunktgruppe „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ konnte für keine der gemessenen Dimensionen ein Unterschied gefunden werden. Zusätzlich wurden Ergebnisse zu 8 ergänzenden Endpunkten extrahiert, aus denen jedoch keine Nutzensaussagen abgeleitet wurden.

Für alle 8 eingeschlossenen Studien gilt, dass sie aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung und einiger anderer methodischer Mängel ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Außerdem werden in den Studien ausschließlich Hormonspiralen mit 52 mg Levonorgestrel und überwiegend Kupferspiralen mit 300 mm² Oberfläche verwendet. Damit sind die Aussagen des Berichts nur bedingt auf Weiterentwicklungen der Spiralen übertragbar. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf jüngere (< 18 Jahre) oder ältere Frauen (> 40 Jahre), sowie Frauen, die noch kein Kind geboren haben, unklar.

Weitere Studien, die relevante Ergebnisse zum Vergleich der Spiralen oder ihrer Weiterentwicklungen liefern würden, sind in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Die Bestimmung der Kosten kommt nach den Berechnungen in diesem Bericht zu dem Ergebnis, dass diese für eine Hormonspirale für 5 Jahre insgesamt in einer Spanne zwischen 300 € und 850 € liegen und für eine Kupferspirale zwischen 200 € und 750 € (siehe Abschnitt 6.1). Diese Schätzungen schließen Nachsorgeuntersuchungen und eine Herausnahme der Spiralen ein. Die tatsächlichen Kosten innerhalb der genannten Spannen hängen vom Preis der jeweiligen Spirale, den Abrechnungsmodalitäten (insbesondere EBM vs. GoÄ) und dem Alter und der individuellen Situation der jeweiligen Patientin ab. Der Großteil der Kosten wird grundsätzlich durch die GKV erstattet, sofern eine Frau jünger als 22 Jahre ist. Frauen, die 22 Jahre oder älter sind, müssen die Kosten fast vollständig selbst tragen.

Die Analyse der Kosteneffektivität beider Spiralen ergab, dass diese im Vergleich zu anderen Verhütungsmethoden kosten-effektiv sind. Dies ist insbesondere auf die lange Anwendungsdauer und die vergleichsweise hohe Effektivität der Spiralen zurückzuführen. In den gesichteten Modellen aus den USA und dem Vereinigten Königreich war die Kupferspirale meist die kosteneffektivste Verhütungsmethode oder eine der kosteneffektivsten Methoden. Die Hormonspirale war zwar etwas teurer, dabei aber auch etwas effektiver, und damit ebenfalls kosteneffektiv. Auch für Deutschland ist davon auszugehen, dass die beiden Spiralen vergleichsweise kosteneffektive Verhütungsmethoden sind, insbesondere im Vergleich zu keiner Verhütung, Kondom- oder Pillennutzung.

Die Kosten der intrauterinen Kontrazeptionsmethoden fallen überwiegend direkt beim Einsetzen an. Jedoch ist die Frau dann auch für mehrere Jahre geschützt. Hingegen verteilen sich die Kosten anderer Verhütungsmethoden, insbesondere der Pille, über die Quartale beziehungsweise das Jahr und fallen dadurch nicht sofort ins Gewicht. Dies könnte bedeuten, dass insbesondere jüngere oder sozial / ökonomisch schlechter gestellte Frauen sich spontan eher für eine kurzfristige im Vergleich zu einer langfristigen Methode entscheiden. Dem steht entgegen, dass die Spiralen in Modellierungen eine sehr gute Kosten-Effektivität im Vergleich zu anderen Verhütungsmethoden gezeigt haben. Sie sind daher aus ökonomischer Sicht sowohl für die GKV als auch für die Frauen als Selbstzahlerinnen eine kosteneffektive Alternative.

Bei der Aufarbeitung der ethischen Aspekte, die mit den beiden medizinischen Interventionen verbunden sind, standen auf der Grundlage der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung sowie der Bestimmung der Kosten und der Bewertung der Kosteneffektivität die unterschiedlichen Begleit- und Nebenwirkungen im Mittelpunkt der Betrachtung. Hierbei lag der Fokus auf deren Auswirkungen auf die Autonomie im Sinne selbstbestimmter Entscheidungen zwischen Kupfer- und Hormonspirale.

Beide Spiralen sind geeignet, basierend auf einer selbstbestimmten Entscheidung eine langfristige Fortpflanzungskontrolle zu ermöglichen. Damit zeigen sie gleichermaßen (fortpflanzungs-)autonomiefördernde Wirkung. Für beide Spiralen gibt es Aspekte, die die Fortpflanzungsautonomie einschränken können. Zum Beispiel, wenn Frauen aufgrund externer Einflüsse, aus Angst vor Schmerzen oder auch wegen der Kosten das Einsetzen oder Entfernen der Spirale hinauszögern. Solche Aspekte können den freien Willen für die Initiierung beziehungsweise das Fortsetzen der Langzeitverhütung und damit die Fortpflanzungskontrolle einschränken.

Insbesondere die unterschiedlichen Begleit- und Nebenwirkungen führen dazu, dass die Entscheidung für die Kupfer- oder die Hormonspirale präferenzsensitiv ist. Eine selbstbestimmte Entscheidung erfordert, dass die notwendigen Informationen zu den Spiralen vorliegen. Mangelnde Informationen können beispielsweise dazu führen, dass die Frau wegen falscher Erwartungen eine Spirale vorzeitig wieder entfernen lässt. In diesem Fall sind zwei invasive, möglicherweise mit Schmerzen verbundene Eingriffe erfolgt, die vermeidbar gewesen wären. Im Sinne der selbstbestimmten Entscheidung ist daher eine umfassende Information und Beratung über den zu erwartenden Nutzen genauso wie über Begleit- und Nebenwirkungen geboten.

Bei der Aufbereitung der sozialen Aspekte, die mit den medizinischen Interventionen verbunden sind, lassen sich aus der identifizierten Literatur Fragen zum Zugang und zur Leistbarkeit dieser Verhütungsmethoden extrahieren. Die gefundenen Arbeiten weisen konsistent darauf hin, dass die Entscheidung für eine Verhütungsmethode in hohem Maße

von sozialen und kulturellen Normen und Werten und individuellen Lebensumständen und Präferenzen abhängig ist („präferenzsensitive Entscheidung“). Auch die Betroffenenbefragung legt nahe, dass Frauen insbesondere die blutungsbezogenen Begleit- und Nebenwirkungen der Spiralen sehr unterschiedlich wahrnehmen und bewerten. Beispielsweise nehmen manche Frauen den Rückgang oder das Ausbleiben der Monatsblutungen positiv wahr, während andere es als beängstigend und unnatürlich erleben.

Aus diesen Gründen ist es erforderlich, Frauen und Paare in vollständiger, verständlicher und ausgewogener Weise über den Nutzen und die Begleit- und Nebenwirkungen aller verfügbarer Verhütungsmethoden zu informieren, um eine „frauenzentrierte Kontrazeption“ im Sinne eines Shared Decision Making zu ermöglichen.

Im Hinblick auf die rechtlichen Aspekte, die mit den medizinischen Interventionen verbunden sind, handelt es sich bei der Hormonspirale um ein Arzneimittel, bei der Kupferspirale hingegen um ein Medizinprodukt. Insofern gelten bei der Zulassung dieser Spiralen unterschiedliche Verfahrensnormen. Im Falle einer fehlerhaften Spirale ergeben sich unterschiedliche Anspruchsgrundlagen für Schadenersatzansprüche der Frauen.

Im Hinblick auf den Abschluss des Behandlungsvertrages, die Aufklärung und die Einwilligung in die Maßnahme unterscheiden sich die beiden Spiralen nicht.

Dass die Kosten für beide Spiralen bis zu einem Alter von 22 Jahren durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden und danach Selbstzahlerleistung sind, beruht auf sozialrechtlichen Regelungen.

Fazit zur Beantwortung des Anliegens der Themenvorschlagenden:

Der vorliegende HTA-Bericht zeigt im Ergebnis, dass die Hormon- und die Kupferspirale vergleichsweise sehr sichere und langwirksame Verhütungsmethoden sind, die sich bezüglich ihrer Wirksamkeit zur Schwangerschaftsverhütung und ihrer Begleit- und Nebenwirkungen nur geringfügig unterscheiden. Wie diese Unterschiede bewertet werden, hängt von den Werten und Präferenzen und der Lebenssituation der jeweiligen Frau ab. Da es sich bei der Wahl des Verhütungsmittels um eine präferenzsensitive Entscheidung handelt, ist eine vollständige, alle Verhütungsmethoden einbeziehende, inhaltlich korrekte und allgemeinverständliche Aufklärung erforderlich. Sie ist die Bedingung dafür, dass Frauen informierte, autonome Entscheidungen treffen können, die für sie individuell die bestmögliche Alternative darstellen. Neben Nutzen, Begleit- und Nebenwirkungen sind immer auch die Kosten, die jeweilige Erstattungssituation, die Kosteneffektivität sowie ethische, soziale und organisatorische Aspekte transparent zu adressieren.

Inhaltsverzeichnis

Herausgeberkommentar	5
HTA-Kernaussagen	10
Tabellenverzeichnis	21
Abbildungsverzeichnis	24
Abkürzungsverzeichnis.....	25
HTA-Überblick.....	26
1 Hintergrund	26
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....	26
1.2 Medizinischer Hintergrund.....	26
1.3 Versorgungssituation	27
1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden.....	28
2 Fragestellungen	29
3 Methoden.....	30
3.1 Betroffenenbefragung.....	30
3.2 Methoden der Nutzenbewertung.....	30
3.3 Methoden der gesundheitsökonomischen Bewertung.....	32
3.4 Methoden der ethischen Aspekte	32
3.5 Methoden der sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte.....	33
4 Ergebnisse: Betroffenenbefragung	35
5 Ergebnisse: Nutzenbewertung.....	41
5.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	41
5.2 Charakteristika, der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	41
5.2.1 Studiendesign	41
5.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	42
5.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	44
5.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	44
5.5.1 Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Schwangerschaft und Ausstoßung“	45
5.5.2 Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Auswirkungen auf die Regelblutung“	45

5.5.3	Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Schmerzen“.....	46
5.5.4	Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Entzündungen und andere Beschwerden“ .	46
5.5.5	Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Gründe für eine Entnahme“	47
5.5.6	Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)“ ..	47
5.5.7	Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Ergänzende Endpunkte“	48
5.6	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	48
6	Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung	52
6.1	Interventionskosten.....	52
6.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	54
6.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	54
6.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	54
6.2.3	Ergebnisse: gesundheitsökonomische Evaluation	55
7	Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	58
7.1	Ergebnisse zu ethischen Aspekten.....	58
7.2	Ergebnisse zu sozialen Aspekten	62
7.2.1	Zugang, Leistbarkeit und Nutzerinnencharakteristika	62
7.2.2	Werte, Einstellungen und Präferenzen	63
7.2.3	Information, Shared Decision Making.....	65
7.3	Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten.....	66
7.3.1	Patientinnenautonomie I - wirksamer Vertragsschluss	66
7.3.2	Patientinnenautonomie II – informierte Zustimmung (informed consent).....	67
7.3.3	Patientinnenautonomie III - Datenschutz, Verschwiegenheit	68
7.3.4	Market Authorization – Zulassung / Berufsausübung.....	69
7.3.5	Klinische Anwendungsstudien und Geistiges Eigentum.....	72
7.3.6	Kostenerstattung im Gesundheitswesen	73
7.4	Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten	74
8	Diskussion.....	75
8.1	HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen	75
8.2	HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien	76
8.3	HTA-Bericht im Vergleich zu weiteren nicht-randomisierten Studien	77
8.4	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	78
9	Schlussfolgerung.....	81

HTA-Details	85
A1 Projektverlauf	85
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	85
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	86
A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll	87
A2.1 Nutzenbewertung.....	87
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	87
A2.1.1.1 Population.....	87
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	87
A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	87
A2.1.1.4 Studientypen.....	88
A2.1.1.5 Studiendauer.....	89
A2.1.1.6 Publikationssprache	89
A2.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	89
A2.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	90
A2.1.2 Informationsbeschaffung	90
A2.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von Systematischen Übersichten ..	90
A2.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	90
A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	91
A2.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	92
A2.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien	92
A2.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	93
A2.1.3.2.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs und anderer vergleichender Interventionsstudien.....	93
A2.1.3.3 Metaanalysen.....	94
A2.1.3.4 Sensitivitätsanalysen.....	95
A2.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	95
A2.1.3.6 Aussagen zur Beleglage.....	96
A2.2 Gesundheitsökonomische Bewertung	97
A2.2.1 Interventionskosten.....	97
A2.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	97
A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Systematische Übersicht..	97
A2.2.2.1.1 Studientypen	97
A2.2.2.1.2 Publikationssprache	97

A2.2.2.1.3	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug	97
A2.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	97
A2.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung	98
A2.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen	98
A2.2.2.3	Informationsbewertung.....	98
A2.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese.....	99
A2.3	Ethische Aspekte.....	99
A2.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	99
A2.3.2	Informationsbeschaffung	99
A2.3.3	Informationsaufbereitung	100
A2.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....	101
A2.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	101
A2.4.2	Informationsbeschaffung	101
A2.4.3	Informationsaufbereitung	102
A2.5	Domänenübergreifende Zusammenführung.....	103
A3	Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung	104
A3.1	Informationsbeschaffung	104
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	104
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	104
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	104
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	104
A3.1.2.1.2	Studienregister	105
A3.1.2.2	Anhörung	106
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	106
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	107
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	108
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	108
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	119
A3.2.3	Bewertung des Endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials	120
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	120
A3.3.1	Endpunkt Schwangerschaft (alle)	120
A3.3.2	Endpunkt Schwangerschaft (Intrauterin)	121
A3.3.3	Endpunkt Schwangerschaft (ektopisch)	121
A3.3.4	Endpunkt Ausstoßung der Spirale (Expulsion)	122

A3.3.5	Endpunkt Auswirkungen auf die Regelblutung; alle	123
A3.3.6	Endpunkt Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe).....	124
A3.3.7	Endpunkt reduzierte Regelblutung (Hypomenorrhoe)	125
A3.3.8	Endpunkt verstärkte Regelblutung (Hypermenorrhoe, Menorrhagie)	126
A3.3.9	Endpunkt unregelmäßiger Zyklus	127
A3.3.10	Endpunkt Scheidenausfluss	128
A3.3.11	Endpunkt Schmerzen (alle).....	129
A3.3.12	Endpunkt Regelschmerzen (Dysmenorrhoe).....	131
A3.3.13	Endpunkt Schmerzen beim Einsetzen der Spirale.....	132
A3.3.14	Endpunkt Entzündung im Bauchraum.....	133
A3.3.15	Endpunkt Entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust	134
A3.3.16	Endpunkt Andere Beschwerden, möglicherweise hormonell bedingt	135
A3.3.17	Endpunkt Entnahme aus möglicherweise hormonellen Gründen	137
A3.3.18	Endpunkt Entnahme aus spiralenbedingten oder anderen Gründen	137
A3.3.19	Endpunkt Entnahme aus anderen, nicht-spiralenbedingten Gründen	138
A3.3.20	Endpunkt Entnahme wegen entzündlicher oder anderer Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust	139
A3.3.21	Endpunkt Entnahme wegen anderer Beschwerden (möglicherweise auch hormonell bedingt).....	140
A3.3.22	Endpunkt Entnahme wegen Menstruationsproblemen.....	142
A3.3.23	Endpunkt Entnahme wegen Schmerzen	144
A3.3.24	Endpunkt Entnahme wegen Planung einer Schwangerschaft und wegen anderer persönlicher Gründe	144
A3.3.25	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	145
A3.3.26	Ergänzender Endpunkt Anfrage um Entnahme der Spirale	146
A3.3.27	Ergänzender Endpunkt Entnahme der Spirale vor Studienende/weitere Nutzung der Spirale nach Studienende	147
A3.3.28	Ergänzender Endpunkt Weiterempfehlung der Spirale	148
A3.3.29	Ergänzender Endpunkt Gesamtzufriedenheit und Akzeptanz	149
A3.3.30	Ergänzender Endpunkt Spirale nicht akzeptabel.....	149
A3.3.31	Ergänzender Endpunkt sexuelle Erregbarkeit	150
A3.3.32	Ergänzender Endpunkt Geplante Schwangerschaften nach Entfernung der Spirale	151
A3.3.33	Ergänzender Endpunkt Messbare HI-Viruslast in der Interventions- vs. Vergleichsgruppe	152
A3.3.34	Sivin 1990: Nebenwirkungen als Abbruchgründe über 5 Jahre	153

A3.3.35	Rowe 1999: Nebenwirkungen als Abbruchgründe über 5 Jahre.....	154
A4	Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung.....	155
A4.1	Bestimmung der Interventionskosten	155
A4.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	165
A4.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	165
A4.2.1.1	Primäre Informationsquellen.....	165
A4.2.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	166
A4.2.1.3	Resultierender Studienpool	166
A4.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	166
A4.2.2.1	Studiendesign.....	166
A4.2.2.2	Inputparameter.....	170
A4.2.3	Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen	172
A4.2.4	Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit	174
A4.2.4.1	Bewertung der Berichtsqualität.....	174
A4.2.4.2	Übertragbarkeit.....	178
A5	Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....	181
A5.1	Ethische Aspekte.....	181
A5.1.1	Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	181
A5.1.2	Identifizierte ethische Aspekte.....	181
A5.2	Soziale Aspekte.....	190
A5.2.1	Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	190
A5.2.2	Identifizierte soziale Aspekte	190
A5.3	Rechtliche Aspekte	194
A5.3.1	Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	194
A5.3.2	Identifizierte rechtliche Aspekte	194
A5.4	Organisatorische Aspekte	198
A5.4.1	Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	198
A5.4.2	Identifizierte organisatorische Aspekte.....	198
A6	Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht.....	199
A7	Literatur.....	201
A8	Topics des EUnetHTA Core Models	213
A9	Studienlisten.....	214
A9.1	Studienlisten Nutzenbewertung.....	214
A9.1.1	Liste der eingeschlossenen Randomisierten kontrollierten Studien	214
A9.1.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	215

A9.1.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	217
A9.2	Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung.....	219
A9.2.1	Liste der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien	219
A9.2.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen	219
A9.3	Liste der Publikationen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten	219
A9.3.1	Liste der Publikationen zu ethischen Aspekten.....	219
A9.3.2	Liste der Publikationen zu sozialen Aspekten	220
A9.3.3	Liste der Publikationen zu rechtlichen Aspekten	221
A9.3.4	Liste der Publikationen zu organisatorischen Aspekten	222
A10	Suchstrategien	223
A10.1	Suchstrategien zur Nutzenbewertung.....	223
A10.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	223
A10.2	Studienregister	227
A10.3	Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung.....	228
A11	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers	230

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Matrix der berichteten Endpunkte.....	43
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	49
Tabelle 3: Ergebnisse zu ergänzenden Endpunkten	50
Tabelle 4: Vergleich der Kosten pro Frau und Jahr für Kupfer- und Hormonspiralen im Vergleich (in Klammern: Eigenanteil der Kosten, den die Frauen selbst tragen müssen).....	54
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	89
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	96
Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	98
Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente.....	106
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung.....	107
Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	107
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	108
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	115
Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	116
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	118
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	119
Tabelle 16: Ergebnisse – Schwangerschaft (alle)	120
Tabelle 17: Ergebnisse – Schwangerschaft (Intrauterin)	121
Tabelle 18: Ergebnisse – Schwangerschaft (ektopisch)	122
Tabelle 19: Ergebnisse – Ausstoßung der Spirale (Expulsion)	123
Tabelle 20: Ergebnisse – Auswirkungen auf die Regelblutungen; alle	124
Tabelle 21: Ergebnisse – Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe).....	125
Tabelle 22: Ergebnisse – reduzierte Regelblutung (Hypomenorrhoe)	126
Tabelle 23: Ergebnisse – verstärkte Regelblutung (Hypermenorrhoe, Menorrhagie)	127
Tabelle 24: Ergebnisse – unregelmäßiger Zyklus	128
Tabelle 25: Ergebnisse – Scheidenausfluss	129
Tabelle 26: Ergebnisse – Schmerzen (alle).....	129
Tabelle 27: Ergebnisse – Regelschmerzen (Dysmenorrhoe).....	132
Tabelle 28: Ergebnisse – Schmerzen beim Einsetzen der Spirale	133

Tabelle 29: Ergebnisse – Entzündung im Bauchraum	133
Tabelle 30: Ergebnisse – Entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust.....	134
Tabelle 31: Ergebnisse – Andere Beschwerden, möglicherweise hormonell bedingt.....	135
Tabelle 32: Ergebnisse – Entnahme aus möglicherweise hormonellen Gründen	137
Tabelle 33: Ergebnisse – Entnahme aus spiralenbedingten oder anderen Gründen	138
Tabelle 34: Ergebnisse – Entnahme aus anderen, nicht-spiralenbedingten Gründen	139
Tabelle 35: Ergebnisse – Entnahme wegen entzündlicher oder anderer Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust	139
Tabelle 36: Ergebnisse – Entnahme wegen anderer Beschwerden (möglicherweise auch hormonell bedingt)	141
Tabelle 37: Ergebnisse – Entnahme wegen Menstruationsproblemen.....	143
Tabelle 38: Ergebnisse – Entnahme wegen Schmerzen.....	144
Tabelle 39: Ergebnisse – Entnahme wegen Planung einer Schwangerschaft und wegen anderer persönlicher Gründe.....	145
Tabelle 40: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	145
Tabelle 41: Ergebnisse – Anfrage um Entnahme der Spirale.....	146
Tabelle 42: Ergebnisse – Entnahme der Spirale vor Studienende/weitere Nutzung der Spirale nach Studienende.....	147
Tabelle 43: Ergebnisse – Weiterempfehlung der Spirale.....	148
Tabelle 44: Ergebnisse – Gesamtzufriedenheit und Akzeptanz.....	149
Tabelle 45: Ergebnisse – Spirale nicht akzeptabel	150
Tabelle 46: Ergebnisse – Sexuelle Erregbarkeit	151
Tabelle 47: Ergebnisse – Geplante Schwangerschaften nach Entfernung der Spirale	152
Tabelle 48: Ergebnisse – Messbare HI-Viruslast in der Interventions- vs. Vergleichsgruppe	152
Tabelle 49: Sivin 1990 – Entwicklung über 5 Jahre einiger Nebenwirkungen, die Grund für einen Abbruch waren (Rate pro 100 Kontrazeptionsjahre).....	153
Tabelle 50: Rowe 1999 – Entwicklung über 5 Jahre einiger Nebenwirkungen, die Grund für einen Abbruch waren (kumulative Zahlen pro 100 Frauen)	154
Tabelle 51: Kosten der Prüfintervention(en) und der Vergleichsintervention(en)	155
Tabelle 52: Art und Anzahl der grundsätzlich erstattungsfähigen ambulanten Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) bei Frauen < 22 Jahren	157
Tabelle 53: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen ambulanten Leistungen (Wahlbeziehungsweise IGEL-Leistungen) bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) bei Frauen ≥ 22 Jahren.....	158
Tabelle 54: Gesamte ambulante Einlege-Kosten für unterschiedliche Subgruppen (Frauen im gebärfähigen Alter < 22 Jahren; Frauen ≥ 22 Jahre)	161

Tabelle 55: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)	161
Tabelle 56: Zuzahlungen	162
Tabelle 57: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)	162
Tabelle 58: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin und Jahr	163
Tabelle 59: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung	166
Tabelle 60: Studiencharakteristika	167
Tabelle 61: Modell	168
Tabelle 62: Daten zum Nutzen	170
Tabelle 63: Daten zu Kosten	171
Tabelle 64: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität	173
Tabelle 65: Bewertung der Berichtsqualität	174
Tabelle 66: Bewertung der Übertragbarkeit	178
Tabelle 67: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten	182
Tabelle 68: Identifizierte soziale Aspekte	190
Tabelle 69: Einbezogene Dokumente – rechtliche Aspekte	195
Tabelle 70: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum HTA-Bericht	200
Tabelle 71: Domänen des EUnetHTA Core Models	213

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion.....	105
Abbildung 2: Ergebnis der der bibliografischen Recherche und der Studienselektion	165

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
Cu-IUD	non-hormonal copper-containing intrauterine device (Kupferspirale)
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUG	Extrauterin gravidität
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
INTEGRATE-HTA	Integrated health technology assessment for evaluating complex technologies (Europaweite Vereinheitlichung von HTA-Methoden)
ITT	Intention to Treat
IUD	Intra-uterine device (Spirale)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LARC	Long-acting reversible contraception (Lang wirkende reversible Empfängnisverhütung)
LNG-IUD	levonorgestrel-containing intrauterine device (Hormonspirale)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PKV	private Krankenversicherung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDM	Shared Decision Making (Partizipative Entscheidungsfindung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SR	Systematic Review (Systematische Übersicht)
SÜ	Systematische Übersicht
WHO	World Health Organisation

HTA-Überblick

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment (HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin (www.iqwig.de) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts mit dem Titel „HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

1.2 Medizinischer Hintergrund

Die Wahl der Empfängnisverhütung hängt von individuellen Präferenzen und Bedürfnissen ab. Ausschlaggebend kann dabei sein, wie sicher und leicht die Anwendung oder wie gut die Verträglichkeit ist. Es gibt verschiedene hormonelle und nicht-hormonelle Verhütungsmethoden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Die am häufigsten angewendeten Verhütungsmittel sind das Kondom und orale Kontrazeptiva („Antibabypille“) [1,2].

Eine weitere Verhütungsmethode stellt die Hormonspirale dar (Intrauterinpessar mit Hormonabgabe). Hormonspiralen bestehen aus einem T-förmigen Kunststoffkörper und einem Hormonreservoir sowie einem Rückholfaden. Sie werden nach einer allgemeinen gynäkologischen Untersuchung von einer Frauenärztin oder einem Frauenarzt in die Gebärmutter eingesetzt. Der Einsatz erfolgt transvaginal mithilfe eines Spekulum und eines Applikators. In der Regel ist dafür keine spezielle Schmerztherapie (Analgesie) nötig. In der Gebärmutter gibt die Spirale beständig eine geringe Hormonmenge (Levonorgestrel) ab und verhindert ab dem Moment des Einsetzens bis zu 6 Jahre lang die Einnistung einer befruchteten Eizelle / einer Blastocyste in die Gebärmutter Schleimhaut [1].

Die Kupferspirale ist eine weitere Möglichkeit zur nicht-hormonellen Empfängnisverhütung. Die Kupferspirale besteht aus einem T- oder Ankerförmigen Kunststoffkörper, der mit einem Kupferdraht umwickelt ist, sowie einem Rückholfaden. Auch hier wird die Spirale von einer Frauenärztin oder einem Frauenarzt in die Gebärmutter eingesetzt. Die Kupferionen wirken spermizid. Als Fremdkörper erschwert die Kupferspirale zusätzlich die Einnistung der befruchteten Eizelle / Blastocyste in die Gebärmutter Schleimhaut für bis zu 5 Jahre [1].

Nach einem sehr ähnlichen Wirkprinzip funktionieren auch die Kupferkette und der Kupferball und können als Weiterentwicklungen der Kupferspirale verstanden werden [3]. Die Kupferkette hat im Vergleich zur Spirale keine Seitenarme und wird im Myometrium des Fundus (Muskelschicht des oberen Gebärmutterrandes) fixiert. Durch die flexiblere Form kann sie auch bei einem schmalen Cavum (Gebärmutterhöhle), beispielsweise bei jungen Frauen eingesetzt werden oder jenen, die bereits eine Expulsion einer Spirale erfahren haben. Der Kupferball hat die Form einer Kupferperlenkette, die in 2 Achsen dreidimensional eine kugelförmige Ausdehnung entwickelt, sobald sie in das Cavum uteri eingesetzt wurde (Stent-Technologie). Damit soll eine individuelle Größenanpassung erzielt und Perforationen verhindert werden [3].

Die Entfernung erfolgt bei beiden Spiralen ebenfalls von der Frauenärztin oder dem Frauenarzt und darf nicht selbst von der Anwenderin durchgeführt werden. Sowohl die Kupfer- als auch die Hormonspirale gibt es in ähnlichen Varianten von verschiedenen Herstellern.

Insgesamt ist es individuell unterschiedlich, wie die verschiedenen Begleit- und Nebenwirkungen der Hormon- und der Kupferspirale von den Frauen erlebt und bewertet werden.

1.3 Versorgungssituation

Die Hormon- oder Kupferspirale werden gemäß einer repräsentativen Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) aus dem Jahr 2018 von insgesamt 10 % der sexuell aktiven Frauen im Alter von 18 bis 49 Jahren in Deutschland zur Verhütung genutzt [4,5]. Generell wird die Spirale häufiger bei Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren (20 %) als bei

Frauen im Alter von 18 bis 29 Jahren (5 %) eingesetzt [5]. Die Spirale ist damit das am dritthäufigsten genutzten Verhütungsmittel. Orale Kontrazeptiva und Kondome sind mit 47 % beziehungsweise 46 % die am meisten genutzten Verhütungsmittel in Deutschland. Häufig werden auch mehrere Verhütungsmethoden parallel eingesetzt [4]. Die Umfrage der BZgA berichtet eine insgesamt kritische Einstellung, insbesondere jüngerer Personen, zu hormonellen Verhütungsmethoden. Mit 48 % stimmte fast die Hälfte der Befragten der Aussage zu, dass eine Verhütung mit Hormonen „negative Auswirkungen auf Körper und Psyche“ hat [5].

In öffentlich zugänglichen Quellen wird berichtet, dass eine Hormonspirale zwischen 300 und 400 € für einen Anwendungszeitraum von bis zu 6 Jahren kostet, eine Kupferspirale zwischen 120 und 450 € für einen Anwendungszeitraum von bis zu 5 Jahren [6]. Dabei sind die Beratung und das Einsetzen durch die Ärztin oder den Arzt inbegriffen. Die Kosten von jährlichen lagebezogenen Ultraschallkontrollen, die etwa 40 € betragen, müssen noch hinzugerechnet werden.

Bis zum Alter von 22 Jahren übernimmt die gesetzliche Krankenversicherung (GKV), so wie für andere Kontrazeptiva, die Kosten für die Spirale [6]. Ab einem Alter von 18 Jahren ist eine Zuzahlung in Höhe von 10 % des Abgabepreises, mindesten 5 € und höchstens 10 €, erforderlich [7].

1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden

Der HTA-Bericht geht auf den Vorschlag einer Bürgerin zurück. Diese geht davon aus, dass es sich sowohl bei der Kupfer- als auch Hormonspirale um sichere Mittel zur Empfängnisverhütung handelt, sich ihre Begleit- und Nebenwirkungen aber unterscheiden. Ihr Interesse gilt daher insbesondere der Frage wie die verschiedenen Begleit- und Nebenwirkungen der Kupfer- und Hormonspiralen von Frauen erlebt und bewertet werden.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Der Schwerpunkt der Bewertung liegt auf der Frage, ob sich die beiden Spiralen hinsichtlich ihrer Begleit- und Nebenwirkungen unterscheiden.
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität der Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind

3 Methoden

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [8] erstellt.

3.1 Betroffenenbefragung

In Vorbereitung der anderen Berichtsteile und gleichlaufend mit der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls wurden mit Spiralen-Nutzerinnen patientenrelevante Aspekte sowie relevante ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte beider Spiralen diskutiert.

Die Befragungen der Spiralen-Nutzerinnen erfolgten in Form von Fokusgruppen- und Einzel-Interviews. Es handelte sich um strukturierte Befragungen anhand eines Interview-Leitfadens. Die Befragungen wurden auf Audiodateien aufgezeichnet und im Nachgang der Befragungen verschriftlicht und inhaltlich ausgewertet.

3.2 Methoden der Nutzenbewertung

In den HTA-Bericht wurden Studien mit Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung aufgenommen. Die zu prüfende Intervention stellte die Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale (engl. non-hormonal copper-containing intrauterine device; Cu-IUD) dar. Da der Wirkmechanismus der Kupferkette und des Kupferballs (rahmenlose Intrauterinpressare) identisch ist, sollten diese ebenfalls untersucht werden. Als Vergleichsintervention galt die Empfängnisverhütung mit einer Hormonspirale (engl. levonorgestrel-containing intrauterine device; LNG-IUD).

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Effektivität/ungewollte Schwangerschaft
- Nebenwirkungen beziehungsweise unerwünschte Ereignisse, wie:
 - Schmerzen
 - Amenorrhoe (Ausbleiben der Regelblutung)
 - Stärke der Regelblutung
 - Bauchhöhlenschwangerschaft
 - Infektionen
 - Risiko für Mammakarzinom, Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom
 - (Sub-)Fertilität
 - falsche Platzierung
 - Verrutschen/Ausstoßung der Spirale
 - Perforation (Durchstoßung) der Gebärmutterwand

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Ergänzend betrachtete Endpunkte:

Ergänzend wird der Endpunkt „Tragedauer“ betrachtet, da über diesen möglicherweise indirekt eine Aussage zur Wahrnehmung der Begleit- und Nebenwirkungen durch die Frauen abgeleitet werden kann. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieses Endpunktes jedoch nicht ergeben.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche wurde unter anderem in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und systematische Übersichten.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch eine Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial gemäß der Allgemeinen Methoden 6.0 [8] jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Zusätzlich zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien waren Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen sowie die Untersuchung von Effektmodifikatoren geplant. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

3.3 Methoden der gesundheitsökonomischen Bewertung

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurde der durchschnittliche Ressourcenverbrauch bestimmt, der jeweils direkt bei den Anwendungen der Prüf- und Vergleichsinterventionen erforderlich ist. Hierfür wurden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen wurden – soweit möglich – die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise angesetzt. Falls eine Intervention länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Frau und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien wurden Kosten-Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen und Kosten-Nutzen-Analysen in deutscher und englischer Sprache einbezogen.

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und in der Health Technology Assessment Database durchgeführt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: systematische Übersichten.

Die identifizierten Zitate wurden durch einen Reviewer selektiert und durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Für die Datenextraktion galten standardisierte Tabellen, die sich für die Bewertung der Berichtsqualität und der Übertragbarkeit an den Kriterien des CHEERS Statement [9] und des EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit [10] orientieren.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren wurden vergleichend beschrieben, insbesondere hinsichtlich der Studienqualität, der Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem und der Verwendung von Endpunkten, die von der Nutzenbewertung abweichen.

3.4 Methoden der ethischen Aspekte

Für die Aufarbeitung ethischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- ETHMED
- MEDLINE
- Daten aus regionalen Registern, Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen, Websites von Krankenkassen
- Handsuche in Google/Google Scholar

Zudem wurden die folgenden Dokumente auf mögliche ethische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Frauen (Spiralen-Nutzerinnen)

Um die Qualität der ethischen Analyse zu unterstützen, wurde darüber hinaus ‚Reflective Thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt [11].

Informationen aus allen Quellen der orientierenden Recherchen bzw. aus allen weiteren Dokumenten wurden von einer Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologien gesichtet.

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgte unter Berücksichtigung der übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [12], orientierte sich darüber hinaus aber an dem Rahmengerüst für die ethische Bewertung von Public-Health-Maßnahmen nach Marckmann [13]. Das Rahmengerüst nach Marckmann wurde für den Anwendungsbereich der vergleichenden Betrachtung zweier Interventionen erweitert.

3.5 Methoden der sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Daten aus regionalen Registern, Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen, Websites von Krankenkassen etc.
- Handsuche in Google/Google Scholar

Zudem wurden die folgenden Dokumente auf mögliche soziale, rechtliche und/oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien

- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Frauen (Spiralen-Nutzerinnen)

Informationen aus allen Quellen der orientierenden Recherchen bzw. aus allen weiteren Dokumenten wurden von einer Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und/oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologien gesichtet.

4 Ergebnisse: Betroffenenbefragung

Insgesamt wurden 10 Frauen anhand des strukturierten Interviewleitfadens befragt. Es wurden 3 Fokusgruppen mit jeweils 2 bis 3 Frauen sowie 2 Einzelinterviews durchgeführt. Die Auswahl der Frauen erfolgte besonders hinsichtlich des Alters zielgerichtet (sogenanntes „purposive sampling“), um möglichst breit Frauen der relevanten Altersgruppen einzubeziehen. Der Interviewleitfaden deckte folgende Bereiche ab:

- Erfahrungen mit einer Spirale hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die auch in der Nutzenbewertung abgedeckt werden sollten
- Erfahrungen oder Ideen hinsichtlich ökonomischer, sozialer, rechtlicher oder organisatorischer Aspekte (einschließlich Erfahrungen mit Beratung durch Ärztinnen und Ärzte)

Charakteristika der befragten Frauen:

Außer einer Befragten hatten alle Frauen konkrete Erfahrungen mit einer oder mehreren Spiralen. Eine Teilnehmerin interessierte sich für eine Hormonspirale, hatte aber noch keine finale Entscheidung getroffen. Alle Frauen waren gesetzlich krankenversichert und hatten als höchsten Schulabschluss Abitur oder Fachabitur. Das durchschnittliche Alter betrug 36 Jahre. Es nahmen 6 Frauen teil, die jünger als 35 Jahre waren und 4 Frauen, die 35 Jahre oder älter waren (Altersspanne: 23 bis 53 Jahre). Zur Hormonspirale trugen vier Teilnehmerinnen Informationen bei (eine davon ohne eigene Erfahrung), zur Kupferspirale trugen sechs Teilnehmerinnen Informationen bei. Die meisten Teilnehmerinnen hatten ihre Spirale schon seit mindestens 2 Jahren.

Ergebnisse der Interviews:

Verhütung stand als Ziel aller Frauen durchgehend im Vordergrund.

Weitere genannte Ziele waren:

- für die nächsten Jahre nicht mehr über Verhütung nachdenken zu müssen
- Sicherheit und Kontinuität für einen längeren Zeitraum
- Zeit bis zu Menopause überbrücken ohne Angst vor einer Schwangerschaft

Bei der Hormonspirale kamen zudem die Argumente „weniger Hormone als die Pille“, „Menstruationsrythmen/Blutungen stabilisieren“ und „doppelt gesichert hält besser – das heißt, wenn die Spirale verrutscht, dann habe ich immer noch die Hormone“.

Bei der Kupferspirale wurden primär die Argumente genannt „weg von Hormonen“, „negative Erfahrungen mit Hormonen/Pille“ und „über längere Zeit ohne Hormone sein wollen“.

Erfahrungen mit der jeweiligen Methode (Spirale) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte:***Vermeidung einer Schwangerschaft***

Keine Schwangerschaften wurden berichtet/erlebt.

Bei einer Teilnehmerin war die Kupfer-Spirale verrutscht und wurde später verloren, bei einer anderen war sie eingewachsen. In diesem Zusammenhang berichteten die Frauen von ihrer Sorge, dass sie in dieser Zeit möglicherweise keine funktionsfähige Verhütung hatten und dass das Risiko einer Schwangerschaft bestand.

Komplikationen oder Schmerzen beim Eingriff (Schmerzen bei Einsetzen)

Das Einsetzen der Spirale (und auch das Ziehen) wurde als schmerzhaft (kurz, aber stechend/„krass“) beschrieben. Bei circa der Hälfte der Frauen fand das Einsetzen ohne Betäubung statt, aber auch mit Betäubung wurde ein kurzer, sehr unangenehmer Schmerz berichtet. Bei 2 bis 3 Frauen war der Schmerz „nicht so schlimm“ (manchmal mit einer Betäubung oder anderen vorbereitenden Medikamenten wie Misoprostol oder Ibuprofen). Eine Frau beschrieb es auch ohne Betäubung als nicht schlimm und nur ganz kurz. Manche Frauen berichteten von Kreislaufproblemen direkt nach dem Einsetzen. Unterleibsschmerzen am ersten Tag bzw. in ersten Tagen danach werden ebenfalls von einigen berichtet („vielleicht wollte der Körper die abstoßen“).

Komplikationen (längerfristig) nach dem Einsetzen (z. B. Ausstoßen der Spirale)

Es wurden nur wenige konkrete Komplikationen berichtet.

Kupferspirale:

- einmal verrutscht bzw. verloren (Nutzung einer Menstruationstasse wurde von der Betroffenen als mögliches Problem identifiziert), einmal eingewachsen („musste sehr schmerzhaft herausoperiert werden“).

Nebenwirkungen (blutungsbezogen, z. B. Veränderung des Zyklus)

Hormonspirale:

- Keine Blutungen mehr bzw. weniger Blutungen werden von der Mehrheit eher als positive Folge gewertet
- Traten keine Blutungen mehr auf (Amenorrhoe), wurde aber von einer Frau auch folgendes berichtet: Das bewusste Wahrnehmen des Monatsrhythmus fällt weg, beziehungsweise, wo im Zyklus man sich befindet. Es ist nicht mehr möglich, Stimmungsschwankungen und andere Beschwerden mit dem Zykluszeitpunkt zu erklären, was zu Unsicherheit führt.

- Bei 2 jüngeren Frauen bestand auch die Sorge, dass sie nach dem Entfernen der Spirale nicht mehr schwanger werden können.

Kupferspirale:

- Die Mehrheit der Frauen berichtete über stärkere Blutungen (insbesondere im ersten Jahr), aber nicht so stark, sodass es sehr belastend oder störend gewesen wäre. Zudem berichteten Frauen auch von längeren Blutungen oder vermehrten Zwischenblutungen.

Nebenwirkungen (nicht direkt spiralenbezogen, z. B. Kopfschmerzen, Depressive Verstimmungen)

Hormonspirale:

- Hormone werden bei der Pille als Problem wahrgenommen, ursächlich für Stimmungsschwankungen etc. Es besteht die Hoffnung, dass bei einer Hormonspirale weniger Nebenwirkungen auftreten.

Kupferspirale:

- Mehrheitlich berichtet wurde ein zum Teil deutlich besserer Allgemeinzustand aufgrund des Wegfalls von hormonbedingten Nebenwirkungen durch orale Kontrazeptiva (z. B. selbst eingeschätzte depressive Verstimmungen, Gewichtszunahme).
- Wegfall der Hormone wird als Erleichterung wahrgenommen.
- Eine Frau berichtet initial von Veränderungen der Haut durch den Wegfall der Hormone. Hat sich aber eingependelt und der Wegfall der Hormone wurde insgesamt auch von dieser Frau positiv bewertet.

Erfahrungen oder Ideen hinsichtlich ökonomischer, sozialer, rechtlicher oder organisatorischer Aspekte (einschließlich Erfahrungen mit Beratung durch Ärztinnen und Ärzte)

Kosten/Aufwand

- Kosten sind initial hoch, was aber letztlich bei keiner Befragten ein Hinderungsgrund war.
- Für junge Frauen sind die Kosten teilweise dennoch ein kritischer Faktor (Ausweichmechanismen: Eltern unterstützten finanziell, Spirale wurde im Ausland kostengünstiger erworben/eingesetzt).
- Insgesamt ist die Spirale „keine Kostenfrage“ sondern eine relevante Alternative zur Pille.
- 2 Frauen adressieren, dass die Spirale im Vergleich zur Pille über die Zeit gerechnet eher kostengünstig ist.

- Nachkontrollen selbst zu bezahlen war für alle Frauen in Ordnung, da diese als wichtig empfunden werden. Manchmal stellten Ärztinnen und Ärzte diese Kosten aber auch gar nicht in Rechnung.
- Sorge, vor Ausstoßen der Spirale – „dann waren die Kosten umsonst“

Wahrnehmung der Spirale

- Fremdkörper wird von einigen bemerkt (leichtes Pieken, Vorstellung eines Drahtes / Verankerung unangenehm), von anderen gar nicht wahrgenommen bzw. nur direkt nach dem Einsetzen
- Eine Gynäkologin hat Kupferspiralen schlecht geredet („wie ein rostiger Draht im Baum“)
- Einige Partner berichten, dass sie die Spirale beim Geschlechtsverkehr spüren.

Ängste oder Sorgen

- Angst vor dem Entfernen und hiermit verbundener Schmerzen
- Hormonspirale: Angst vor längerfristiger Belastung durch Hormone
- Kupferspirale: Angst vor Verrutschen / Wandern der Spirale oder Ausstoßen (und damit einhergehender Gefahr ungewollt schwanger zu werden), Angst vor Verwachsen (keine Kinder mehr kriegen können), Angst vor Kupferablagerungen im Körper (eher diffuse Angst)
- Verrutschen / Ausstoßen: Eine Frau berichtete, dass sie „lieber einige Wochen nach dem Einsetzen auf Geschlechtsverkehr verzichtete, um kein Risiko einzugehen, bis klar war, dass die Spirale gut sitzt.“

Lebensqualität

- Sorgenfrei, „Thema abgehakt“, Ruhe für die nächsten Jahre, keine Gedanken mehr über Verhütung machen – an nichts mehr denken müssen.
- Sicherheit – „durch die Spirale eingekauft“
- unbeschwert und ungeplant Sex haben können, keine Verhütungsgespräche mehr führen müssen, sich nicht auf den Mann verlassen müssen
- deutliche Verbesserung in der Lebensqualität ohne Hormone „hätte ich das schon als 15-Jährige gewusst“ – keine Stimmungsschwankungen mehr.
- Endlich Ruhe und Kontinuität

Darüber hinaus wurden einige konkrete Fragen mit den Frauen besprochen:

- Wurden Ihnen bei Ihrer Frauenärztin bzw. ihrem Frauenarzt die beiden Möglichkeiten zur Verhütung (Kupfer- / Hormonspirale) genannt / vorgestellt?

- Haben Sie Informationen zu den beiden Möglichkeiten erhalten?
- Wo haben Sie sonst noch Informationen gesucht / erhalten?

Spiralen scheinen nur auf direkte Nachfrage oder Wunsch ohne Pille zu verhüten, besprochen zu werden. Sie werden eher nicht ohne Grund durch die Ärztinnen und Ärzte selbst angesprochen (manchmal als Option für den Übergang in die Wechseljahre thematisiert).

Für Ärztinnen und Ärzte scheint die Hormonspirale im Vordergrund zu stehen, die Kupferspirale „scheint ein Schattendasein“ zu führen, obwohl Frauen wohl zunehmend danach fragen.

Manche Ärztinnen und Ärzte sprachen sich eher (in zwei Fällen sogar sehr konkret) gegen die Kupferspirale aus und lenkten die Entscheidung in Richtung Hormonspirale. Andere waren offener auch für Kupferspiralen (2 Frauen berichten hier von sehr guter Beratung).

Die meisten Frauen hatten sich über das Internet selbst informiert oder hatten von Freundinnen / Familienmitgliedern von den Spiralen gehört. Ärztinnen und Ärzte haben die Spiralen auf Nachfrage teilweise auch gut erklärt. Eine Frau berichtete, dass ihre Ärztin ihr klar von der Kupferspirale abgeraten hat. Erfahrungen von Freundinnen oder Familienmitgliedern scheinen eine große Rolle bei der Wahl einer Spirale zu spielen.

Zusammenfassung und Fazit der Interviews:

Die befragten Frauen, die die Kupferspirale hatten oder haben, waren durchgehend zufrieden, auch wenn sie selbst oder Freundinnen teilweise auch schlechte Erfahrungen damit gemacht hatten (Verrutschen, Einwachsen). Die Hormonfreiheit wird als besonderer Gewinn / Steigerung der Lebensqualität betrachtet. Auch die Hormonspirale wird überwiegend positiv bewertet, wobei sich die Frauen durchgehend nicht ganz sicher waren, wie stark der Körper durch die Hormone (weiter) belastet wird und welche langfristigen Konsequenzen das haben könnte. Insgesamt bestehen auf der einen Seite Ängste vor dem Einsetzen, Verrutschen, Verwachsungen, Entfernen und den hierbei möglicherweise entstehenden Schmerzen. Auf der anderen Seite werden „Ruhe über mehrere Jahre“ und die hiermit einhergehende Sicherheit vor einer Schwangerschaft und Spontanität beim Sex als lebensqualitätssteigernd bewertet. Um sicher zu sein, dass die Spirale korrekt sitzt, sind den meisten Frauen die Nachkontrollen alle 6 bis 12 Monate wichtig.

Auch wenn die Befragung keinen Anspruch auf Repräsentativität oder Vollständigkeit der gewonnenen Informationen erheben kann, lieferte sie doch Hinweise auf die Wahrnehmungen und Erfahrungen von Frauen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und weiterer in diesem Bericht untersuchten Aspekte. Die Ergebnisse der Betroffenenbefragung können die Interpretation der Ergebnisse der Nutzenbewertung unterstützen und relevante Aspekte für die weiteren Berichtsteile aufzeigen. Sie sind in diesem Bericht in

besonderem Maße wichtig, da es ein Anliegen der Antragstellerin dieses Berichtsthemas war zu erfahren „wie die verschiedenen Begleit- und Nebenwirkungen der Kupfer- und Hormonspiralen von Frauen erlebt und bewertet werden“.

Limitationen / Stärken der Interviews:

- Eingeschränktes Bild durch kleine / nicht repräsentative Stichprobe.
- Auch wenn die Befragung weder repräsentativ noch vollständig war, erlauben die Ergebnisse doch den Schluss, dass eine erweiterte Befragung von Frauen (bis zur Sättigung) weitere wertvolle Einblicke in die Präferenzen und Erfahrungen von Frauen unterschiedlicher Hintergründe und Altersgruppen geben könnte.
- In Bezug auf die Bewertung von Endpunkten durch die Frauen (z.B., dass die Amenorrhoe von einigen als positiv gewertet wird, anderen aber eher Sorge bereitet) legen die Ergebnisse der Interviews eine vorsichtige / nicht wertende Interpretation der Aussagen zu einigen patientenrelevanten Endpunkten (primär den blutungsbezogenen Endpunkten) nahe.
- Die Aussagen der Patientinnen zur Beratung durch ihre Ärztinnen und Ärzte lassen vermuten, dass eine strukturierte Befragung von Gynäkologinnen und Gynäkologen durchaus sinnvoll wäre, um herauszufinden, warum diese, wie von den befragten Frauen berichtet, ggf. nicht oder nicht ausgewogen über alle verfügbaren Verhütungsmethoden informieren.

5 Ergebnisse: Nutzenbewertung

5.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Alle Suchstrategien, Suchzeiträume und Trefferzahlen der umfassenden Informationssuche sind im Anhang A10 dokumentiert.

Die Informationsbeschaffung in den bibliografischen Datenbanken ergab für die Fragestellung 8 relevante RCTs (Rowe 2016 [14], Rezk 2019 [15], Sivin 1994 [16], Laporte 2020 [17], Anderson 1994 [18], Todd 2020 [19], Kakaire 2015 [20], Ramazanzadeh 2012 [21]) mit insgesamt 10.372 eingeschlossenen Frauen (siehe Abschnitte A3.2 und A9.1.1).

5 dieser RCTs wurden mit gesunden Frauen im Alter zwischen 18 und 43 Jahren durchgeführt, die mindestens 1 vorangegangene Schwangerschaft hatten [14-18], 2 RCTs schlossen Frauen im Alter von 18 bis 49 Jahren mit HIV-Infektion und mindestens 1 Schwangerschaft [19,20] und 1 RCT schloss 20 bis 35-jährige Frauen mit Dysmenorrhoe und mindestens 1 vorangegangenen Schwangerschaft [21] ein. Die beiden Studien an mit HIV infizierten Frauen wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil aus klinischer Sicht das Vorhandensein einer HIV-Infektion keinen Einfluss auf die schwangerschaftsverhütende Wirkung oder die Nebenwirkungen der Spiralen haben sollte. Im Hinblick auf die ausgewerteten Endpunkte wird daher von einer Übertragbarkeit ausgegangen.

Es wurden keine systematischen Übersichten als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung in den Studienregistern ergab für die Fragestellung 8 relevante randomisierte kontrollierte Studien. 3 dieser Einträge konnten bereits eingeschlossenen RCTs zugeordnet werden [21-23]. Bei 5 weiteren Studien, deren geplantes Ende jeweils länger als 12 Monate zurückliegt, bleibt der Status unklar [24-28]. Ergebnispublikationen sind daher in den kommenden Jahren zu erwarten. Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Teilnehmerinnenzahlen dieser Studien (N = 50 bis 232) ist jedoch nicht von einer relevanten Änderung der Gesamtaussage des vorliegenden Berichts auszugehen. Die letzte Suche fand am 27.01.2022 statt.

5.2 Charakteristika, der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign

Alle Studien wurden mit Frauen durchgeführt, die mindestens eine Schwangerschaft in der Vorgeschichte hatten (vergleiche Tabelle 13). Das mediane Alter der Frauen lag zwischen 26,5 und 31,4 Jahren (vergleiche

Tabelle 14). In 5 der 8 eingeschlossenen RCTs hatten die Frauen keine Begleiterkrankungen, in 2 eine HIV-Infektion und in einer Studie eine Dysmenorrhoe. Die Teilnehmerinnenzahlen

lagen in einer Spannweite von 140 bis 3.836 (Median: 516,5). Die 3 größten Studien wurden mit gesunden Frauen, multizentrisch und international durchgeführt. Die beiden Studien mit Frauen mit HIV-Infektion wurden in Südafrika und Uganda durchgeführt, die restlichen 3 in Ägypten, Brasilien und im Iran. Die Nachbeobachtungszeiten bewegten sich zwischen 3 Monaten und 10 Jahren, wobei die 3 größten Studien auch am längsten nachbeobachteten.

Die Interventionsbehandlung bestand in 7 der 8 eingeschlossenen Studien aus einer Kupferspirale mit 380 mm² Oberfläche. In einer der Studien [18] betrug die Oberfläche 200 mm². Die Vergleichsbehandlung war jeweils eine Hormonspirale mit 52 mg Levonorgestrel (Abgabemenge 20 µg/Tag). In den beiden Studien, die Frauen mit HIV-Infektionen behandelten, wurde zusätzlich eine antivirale Therapie verabreicht. In den restlichen 6 Studien ist keine Begleitmedikation angegeben.

5.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus allen 8 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht dieser Daten. Die Endpunkte können zu den 6 Endpunktgruppen „Schwangerschaft und Ausstoßung“, „Auswirkungen auf die Regelblutung“, „Schmerzen“, „Entzündungen und weitere Beschwerden“, „Gründe für eine Entnahme“, sowie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zusammengefasst werden. Weitere Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien berichtet jedoch nicht als patientenrelevant erachtet wurden, da sie entweder nicht vorab als Endpunkte spezifiziert oder mittels nicht validierter Fragebögen erhoben wurden, werden als „ergänzende Endpunkte“ berichtet (Akzeptanz, Zufriedenheit und sexuelle Erregbarkeit). Aus diesen Endpunkten wurde kein Nutzen oder Schaden abgeleitet.

Sowohl die gesichtete qualitative Forschung als auch die Betroffenenbefragung legen nahe, dass Frauen die Begleit- und Nebenwirkungen der Spiralen sehr unterschiedlich wahrnehmen. Beispielsweise nehmen manche Frauen den Rückgang oder das Ausbleiben der Monatsblutungen positiv wahr, während andere dies als beängstigend und unnatürlich erleben. Aus diesem Grund vermeiden wir in den entsprechenden Endpunktgruppen die Begriffe „Nutzen“ und „Schaden“ und quantifizieren stattdessen das Auftreten (selteneres / häufigeres Auftreten).

5.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für alle 8 Studien als hoch eingestuft. Dies lag in erster Linie an der nicht durchgeführten Verblindung der Studienteilnehmerinnen und des medizinischen Personals. Auch blieb in 5 der 8 Studien unklar, ob die Berichterstattung unabhängig von der Kenntnis der Ergebnisse erfolgte. In 2 Studien war eine ergebnisunabhängige Berichterstattung eindeutig nicht gegeben. In 5 Studien wurden weitere Aspekte identifiziert, die auf ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial hinwiesen.

Da bereits das endpunktunabhängige Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wurde, wurden die endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale nicht separat bewertet, sondern als hoch eingestuft.

5.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In der vorliegenden Nutzenbewertung erschien eine quantitative Ergebnissynthese (Metaanalyse) der Daten nicht sinnvoll. Für keinen der eingeschlossenen Endpunkte lag eine ausreichende Homogenität in der Auswertung und Darstellung der Ergebnisse in den 8 eingeschlossenen Studien vor. Gründe dafür waren die heterogene Operationalisierung der Endpunkte (z. B. sehr unterschiedliche Gründe für die Herausnahme der Spiralen), die unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträume (1-7 Jahre), die verschiedenen berichteten Ergebnisse (z.B. absolute Zahlen pro 100 Frauen versus Zahlen pro 100 Kontrazeptionsjahre / Personenjahre) und die hinter diesen Ergebnissen liegenden unterschiedlichen Analyseverfahren, die dazu führten, dass berichtete Prozentzahlen meist nicht mit den absoluten Häufigkeiten übereingebracht werden konnten (beispielsweise Ergebnisse von unterschiedlichen Überlebenszeitanalysen, siehe Tabelle 11). Außerdem fehlten in den meisten Publikationen Angaben zur Streuung der berichteten Raten beziehungsweise der Differenzen dieser Raten. Da man bei keinem der Endpunkte zudem von einer gleichmäßigen Verteilung des Eintretens der Ereignisse über die Beobachtungszeiträume ausgehen konnte (Proportional Hazards Annahme verletzt; vergleiche dazu z.B. Tabelle 49 und Tabelle 50 für einige Endpunkte) erschien eine Berechnung von Ereignisraten für einen bestimmten Zeitraum (z.B. 1 Jahr) nicht sinnvoll.

Aufgrund der großen Zahl der Endpunkte werden diese im Folgenden zusammenfassend in 7 Endpunktgruppen dargestellt. Eine detaillierte Darstellung der Beleglage für jeden Endpunkt findet sich in Tabelle 2. Die Ableitung der Beleglage erfolgte basierend auf den Ergebnissen der einzelnen Studien entsprechend den Vorgaben der Allgemeinen Methoden des IQWiG [8]. Ein Hinweis konnte bei mäßiger Ergebnissicherheit, heterogener Studienlage und Vorliegen von 2 oder mehr Studien nur dann erreicht werden, wenn homogene oder deutlich gleichgerichtete Effekte vorlagen (vgl. Tabelle 6). Ein Anhaltspunkt konnte entweder bei Vorliegen einer Studie mit statistisch signifikantem Effekt, oder bei 2 oder mehr Studien,

heterogener Studienlage und Vorliegen von mäßig gleichgerichteten Effekten erreicht werden (vgl. Tabelle 6).

5.5.1 Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Schwangerschaft und Ausstoßung“

Von den 4 Endpunkten dieser Endpunktgruppe („Schwangerschaft / alle“, „Schwangerschaft / intrauterin“, „Schwangerschaft / ektopisch“ und „Ausstoßung der Spirale“) zeigte sich nur bei einem („Schwangerschaften / alle“) ein Anhaltspunkt für eine etwas weniger effektive Verhütung mit Kupferspiralen im Vergleich zu Hormonspiralen (siehe Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 18, Tabelle 19).

Ergebnisse zum Endpunkt „Schwangerschaften / alle“ lieferten 5 Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015). Eine metaanalytische Synthese war aufgrund der Heterogenität der Studien, Messzeitpunkte und Operationalisierungen nicht sinnvoll. Alle Studien berichten konsistent häufigere Schwangerschaften in der Gruppe der Kupfer- im Vergleich zur Gruppe der Hormonspirale. 2 der 5 eingeschlossenen Studien berichten signifikante Unterschiede zugunsten der Hormonspirale. Richtung und Effekte sind daher entsprechend den Methoden des IQWiG mäßig konkludent [8]. Es kann bei Betrachtung der Beleglage auf Einzelstudien-Ebene ein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den Spiralen für den Endpunkt „Alle Schwangerschaften“ abgeleitet werden (häufigeres Auftreten von Schwangerschaften in der Gruppe der Kupferspirale).

Für die drei weiteren Endpunkte dieser Endpunktgruppe, „Schwangerschaften (intrauterin)“ (2 Studien, nicht konkludent; Tabelle 17), „Schwangerschaft (ektopisch)“ (4 Studien, nicht konkludent; Tabelle 18) und „Ausstoßung der Spirale (Expulsion)“ (6 Studien, nicht konkludent, gegenläufig; Tabelle 19), konnten hingegen keine Anhaltspunkte oder Hinweise abgeleitet werden.

5.5.2 Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Auswirkungen auf die Regelblutung“

In dieser Endpunktgruppe wurden 6 Endpunkte zusammengefasst („Auswirkungen auf die Regelblutung / alle“, „Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe)“, „reduzierte Regelblutung (Hypomenorrhoe)“, „verstärkte Regelblutung (Hypermenorrhoe, Menorrhagie)“, „unregelmäßiger Zyklus“ und „Scheidenausfluss“). Eine metaanalytische Synthese war aufgrund der Heterogenität der Studien, Messzeitpunkte und Operationalisierungen nicht sinnvoll. Die Ableitung der Beleglage erfolgte daher qualitativ. Für 3 der 6 Endpunkte konnte ein Anhaltspunkt für einen Unterschied der Spiralen abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe)“ lagen Ergebnisse aus 5 Studien vor (Rowe 2016, Sivin 1994, Anderson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015; Tabelle 21). Sie wurden als „mäßig konkludent“ bewertet. Es konnte ein Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten bei der Kupferspirale abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „reduzierte Regelblutung (Hypomenorrhoe)“ lagen Ergebnisse aus einer Studie mit signifikantem Ergebnis vor (Rowe 2016; Tabelle 22). Es konnte daher ein Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten bei der Kupferspirale abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „verstärkte Regelblutung (Hypermenorrhoe, Menorrhagie)“ lagen Ergebnisse aus 5 Studien vor (Rowe 2016, Rezk 2019, Sivin 1994, Todd 2020, Kakaire 2015; Tabelle 23). Sie wurden als „mäßig konkludent“ bewertet. Es konnte daher ein Anhaltspunkt für ein häufigeres Auftreten bei der Kupferspirale abgeleitet werden.

Für die 3 Endpunkte „Auswirkungen auf die Regelblutung / alle“ (4 Studien, gegenläufige Ergebnisse; Tabelle 20), „unregelmäßiger Zyklus“ (3 Studien, nicht konkludent; Tabelle 24) und „Scheidenausfluss“ (3 Studien, nicht konkludent, gegenläufig; Tabelle 25) konnten hingegen keine Anhaltspunkte oder Hinweise abgeleitet werden.

5.5.3 Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Schmerzen“

In dieser Endpunktgruppe wurden 3 Endpunkte zusammengefasst („Alle Schmerzen“, „Regelschmerzen (Dysmenorrhoe)“ und „Schmerzen beim Einsetzen der Spirale“; Tabelle 26, Tabelle 27, Tabelle 28). Wegen der oben beschriebenen Heterogenität der Auswertung und Darstellung der Ergebnisse konnten auch für diese Endpunkte keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Für alle 3 Endpunkte zeigten sich keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den Spiralen. Es kann bei Betrachtung der Beleglage auf Einzelstudien-Ebene kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Vorteil einer der Spiralen abgeleitet werden: „Alle Schmerzen“: 6 Studien, nicht konkludent, gegenläufig; „Regelschmerzen (Dysmenorrhoe)“: 3 Studien, nicht konkludent; „Schmerzen beim Einsetzen der Spirale“: 1 Studie, nicht signifikant.

5.5.4 Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Entzündungen und andere Beschwerden“

In dieser Endpunktgruppe wurden 3 Endpunkte zusammengefasst („Entzündungen im Bauchraum“, „Entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust“ und „Andere Beschwerden, möglicherweise hormonell bedingt“). Wegen der oben beschriebenen Heterogenität der Operationalisierungen, Auswertungen, Nachbeobachtungszeiträume und Auswertungen der Ergebnisse konnten auch für diese Endpunkte keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Für einen der Endpunkte konnte ein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den Spiralen abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „Andere Beschwerden, möglicherweise hormonell bedingt“, unter den zum Beispiel Akne, Übelkeit, Depression oder Gewichtsveränderungen fallen, lagen Ergebnisse aus 4 Studien vor (Sivin 1994; Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015; Tabelle 31). Sie wurden als „mäßig konkludent“ bewertet. Es konnte ein Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten bei der Kupferspirale abgeleitet werden. Eine Ausnahme bilden hier allerdings die

Unterkategorien dieses Endpunkts, Anämie, Gewichtszunahme und Akne, die bei der Kupferspirale statistisch signifikant häufiger auftraten.

Für die Endpunkte „Entzündungen im Bauchraum“ (1 Studie nicht signifikant) und „Entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust“ (2 Studien, nicht konkludent) zeigten sich keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den Spiralen (siehe Tabelle 29, Tabelle 30). Es kann also kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Vorteil einer der Spiralen abgeleitet werden.

5.5.5 Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Gründe für eine Entnahme“

In dieser Endpunktgruppe werden die Ergebnisse zu 8 Endpunkten zusammengefasst („möglicherweise hormonelle Gründe“, „spiralenbedingte oder andere Gründe“, „andere, nicht-spiralenbedingte Gründe“, „entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust“, „andere Beschwerden (möglicherweise auch hormonell bedingt)“, „Menstruationsprobleme“, „Schmerzen“ und „Planung einer Schwangerschaft oder anderer persönliche Gründe“). Wegen der oben beschriebenen Heterogenität der Operationalisierungen, Auswertungen, Nachbeobachtungszeiträume und Analyse der Ergebnisse konnten auch für diese Endpunkte keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Für einen der 8 Entnahmegründe konnte ein Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten bei der Kupferspirale abgeleitet werden.

Der Endpunkt „andere, nicht-spiralenbedingte Gründe“ wurde in einer Studie gemessen (Rowe 2016; Tabelle 32). Entnahmen traten bei Kupferspiralen statistisch signifikant seltener auf, sodass hier ein Anhaltspunkt abgeleitet werden konnte.

Für die weiteren 7 Endpunkte zeigten sich keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den Spiralen (siehe Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 35, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 39): „möglicherweise hormonelle Gründe“ (2 Studien, nicht konkludent) „spiralenbedingte oder andere Gründe“ (3 Studien, nicht konkludent), „entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust“ (3 Studien, nicht konkludent), „andere Beschwerden (möglicherweise auch hormonell bedingt)“ (3 Studien, nicht konkludent), „Menstruationsprobleme“ (4 Studien, nicht konkludent, gegenläufig), „Schmerzen“ (3 Studien, nicht konkludent, gegenläufig) und „Planung einer Schwangerschaft oder anderer persönliche Gründe“ (3 Studien, nicht konkludent, gegenläufig). Es kann also kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Vorteil einer der Spiralen abgeleitet werden.

5.5.6 Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)“

Dieser Endpunkt wurde in 1 Studie untersucht (Ramazanzadeh 2012). Es zeigte sich für keine der 8 Subskalen des SF36 ein nachweisbarer Unterschied zwischen den Spiralen (siehe Tabelle

40). Es konnte kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für den Vorteil oder Nachteil einer der Spiralen abgeleitet werden.

5.5.7 Ergebnisse zur Endpunktgruppe „Ergänzende Endpunkte“

Die „ergänzenden Endpunkte“ wurden in den Studien entweder nicht vorab als Endpunkte spezifiziert oder mittels nicht validierter Fragebögen erhoben. Aus diesen Endpunkten wurde daher kein Nutzen oder Schaden abgeleitet.

Für 3 der 8 ergänzenden Endpunkte zeigte sich ein häufigeres Auftreten bei der Kupferspirale: „Anfrage um Entnahme“, „Entnahme vor Studienende“, und „Spirale nicht akzeptabel“ (Tabelle 41, Tabelle 42, Tabelle 45). Für 2 weitere Endpunkte zeigte sich ein selteneres Auftreten bei der Kupferspirale: „Weiterempfehlung der Spirale“, „Zufriedenheit und Akzeptanz“ (Tabelle 43, Tabelle 44). Zwei weitere ergänzende Endpunkte zeigten keine klaren Unterschiede: „Sexuelle Erregbarkeit“, „Geplante Schwangerschaften nach Entfernung der Spirale“ (Tabelle 46, Tabelle 47). Als „ergänzender Endpunkt“ wurde der Vollständigkeit halber außerdem aus den 2 Studien, an denen Frauen mit HIV-Infektion teilnahmen, die HI-Viruslast berichtet, bei der keine Gruppenunterschiede berichtet wurden (siehe Tabelle 48).

Insgesamt zeigt sich bei den o.g. ergänzenden Endpunkten eine tendenziell negativere Bewertung der Kupferspiralen durch die Frauen.

5.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Ergebnis (aus Perspektive der Kupferspirale)	Nutzaussage
Schwangerschaft und Ausstoßung		
Schwangerschaften (alle)	häufiger	↘
Schwangerschaften (intrauterin)	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Schwangerschaft (ektopisch)	kein Unterschied	↔
Ausstoßung der Spirale (Expulsion)	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Auswirkungen auf die Regelblutung		
alle	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓*
Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe)	seltener	↗*
reduzierte Regelblutung (Hypomenorrhoe)	seltener	↗*
verstärkte Regelblutung (Hypermenorrhoe, Menorrhagie)	häufiger	↘
unregelmäßiger Zyklus	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Scheidenausfluss	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Schmerzen		
Alle (Subkategorien Rücken-, Unterleib- und Kopfschmerzen)	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Regelschmerzen (Dysmenorrhoe)	kein Unterschied	↔
Schmerzen beim Einsetzen der Spirale	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Entzündungen und andere Beschwerden		
Entzündung im Bauchraum	kein Unterschied	↔
Entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Anderer Beschwerden (möglicherweise hormonell bedingt)	seltener (Ausnahmen: Anämie/Gewichtszunahme/Akne)	↗
Gründe für eine Entnahme		
möglicherweise hormonelle Gründe	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
spiralenbedingte oder andere Gründe	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
andere, nicht-spiralenbedingte Gründe	seltener (7,54 %)	↗
entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust	kein Unterschied	↑↓
andere Beschwerden (möglicherweise auch hormonell bedingt)	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Menstruationsprobleme	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Schmerzen	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Planung einer Schwangerschaft oder anderer persönliche Gründe	kein klarer Unterschied: widersprüchliche Studienergebnisse	↑↓
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	kein Unterschied	↔
↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis * Diese Endpunkte werden von Frauen unterschiedlich bewertet. Daher kann einem Unterschied kein Nutzen oder Schaden zugeordnet werden.		

Tabelle 3: Ergebnisse zu ergänzenden Endpunkten

Endpunkt	Ergebnis (aus Perspektive der Kupferspirale)
Anfrage um Entnahme der Spirale	häufiger
Entnahme der Spirale vor Studienende	häufiger
Weiterempfehlung der Spirale	seltener
Zufriedenheit und Akzeptanz	seltener
Spirale nicht akzeptabel	häufiger
Sexuelle Erregbarkeit	kein klarer Unterschied
Geplante Schwangerschaften nach Entfernung der Spirale	kein klarer Unterschied
Messbare HI-Viruslast	kein klarer Unterschied

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Die Recherche in Studienregistern lieferte 5 bereits vor mehr als 12 Monaten abgeschlossene RCTs, deren Ergebnisse bisher nicht veröffentlicht wurden. Der Status dieser Studien wurde daher als unklar bewertet. Das geplante Enddatum von 3 der 5 Studien liegt schon mehr als 5 Jahre zurück, sodass hier nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse noch berichtet werden. Der Publikationsbias bzw. die Wahrscheinlichkeit, dass durch die Ergebnisse dieser Studien die Beleglage, wie sie sich im aktuellen Bericht zeigt, deutlich verändert würde, erscheint eher gering, denn alle 5 Studien schlossen insgesamt nur 576 Teilnehmerinnen ein. In den Protokollen zeigten sich auch keine Hinweise auf Endpunkte, die im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt worden wären. Vielmehr wurden teilweise Subgruppen untersucht (Einsetzen der Spirale unmittelbar nach Termination oder Entbindung), die für die vorliegende Fragestellung nur von zweitrangiger Bedeutung wären. Lediglich eine der Studien untersucht die Hormonspirale Jadess, die mit einer täglichen Abgabe von 13,5 µg/Tag eine deutlich niedrigere Dosis als jene in den hier eingeschlossenen Studien aufweist. Die hier dargestellten Ergebnisse von 8 RCTs mit über 10.000 Teilnehmerinnen können daher als hinlänglich robust betrachtet werden.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Zusammenfassend kann von eher geringfügigen Unterschieden zwischen Kupfer- und Hormonspiralen ausgegangen werden. Beide Spiralen sind effektiv in ihrer empfängnisverhütenden Wirkung; dieser Nutzen wird vom jeweils zu erwartenden Schaden nicht übertroffen. Der Anhaltspunkt zugunsten der Effektivität der Hormonspirale zur Empfängnisverhütung erscheint quantitativ eher gering zu sein. Was die Nebenwirkungen anbelangt, konnten keine eindeutigen Vorteile einer der beiden Spiralen festgestellt werden. Auch die Gründe der Entnahme waren bei beiden Spiralen annähernd gleichverteilt.

Die Bewertung vieler der Nebenwirkungen und Entnahmegründe hängt stark von den individuellen Präferenzen und der jeweiligen Lebenssituation der Frauen ab. So kann beispielsweise das Ausbleiben der Regelblutung von manchen Frauen als unangenehm und verunsichernd wahrgenommen werden, während andere dieses eher als Vorteil sehen.

6 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

6.1 Interventionskosten

Die Interventionskosten für die beiden Spiralen teilen sich auf in die Kosten der Spiralen selbst (Tabelle 51) und in die ambulanten Kosten des Einsetzens einschließlich einmaligem Einsetzen, einmaliger Herausnahme und mehrerer Nachkontrollen (siehe Tabelle 52 bis Tabelle 57). Die durchschnittlich anfallenden Kosten pro Jahr für die einzelnen Frauen sind zusätzlich in Tabelle 58 dargestellt.

Für beide Arten von Spiralen ist für unter 22-jährige Frauen eine Erstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) vorgesehen (siehe § 24a SGB V zur Empfängnisverhütung sowie die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch [29]). Frauen ab dem 22. Lebensjahr müssen die Kosten der Spirale und für das Einsetzen / Herausnehmen selbst tragen. Alle Kosten sind in den Tabellen in Absatz A4.1 separat für Frauen unter 22 Jahren (GKV-erstattet) bzw. ab 22 Jahren (Selbstzahler) separat dargestellt.

Während es sich bei der Kupferspirale um ein Medizinprodukt handelt, ist die Hormonspirale ein Arzneimittel. Als Quelle für die Kostenbestimmung diente für beide Spiralen die Lauer-Taxe [30]. Als Quellen für die Mengengerüste dienten für die Kupferspiralen die Angaben der roten Liste [31] beziehungsweise die Produktinformationen der jeweiligen Hersteller und für die Hormonspiralen die Angaben in den Fachinformationen [32]. Die empfohlene Nutzungsdauer der verschiedenen Spiralen variiert nach diesen Informationen zwischen 3 und 6 Jahren (vgl. Tabelle 51); daher wurde davon ausgegangen, dass im jeweiligen Zeitraum die Kosten für die Spirale nur einmal anfallen, die Kosten für die Nachkontrollen jedoch mehrmals.

Sofern die Hormonspirale zu Lasten der GKV verordnet wird, kommt bei der Bepreisung der in der Lauer-Taxe dokumentierte Hersteller- und der Apothekenrabatt zur Anwendung, da es sich um ein Arzneimittel handelt. Der Apothekenabgaberrabatt ist gemäß Vereinbarung zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband (DAV) seit 2015 auf 1,77 Euro festgeschrieben. Der Herstellerrabatt variiert je nach Produkt (siehe Tabelle 4).

Frauen unter 22 Jahren müssen gemäß §61 SGB V für beide Spiralen eine Zuzahlung von 10 % des Apothekenabgabe-Preises, mindesten 5 Euro und maximal 10 Euro, selbst tragen. Eine Erstattung der Spiralen durch die GKV kann auch von Frauen beansprucht werden, die aus medizinischen Gründen eine Kontrazeption mit der Spirale erhalten sollen. Beispielsweise wenn sie Medikamente einnehmen, bei denen die Einnahme einer oralen Verhütung kontraindiziert ist. Die Erstattung der Spirale muss jedoch immer – auch von Frauen unter 22 Jahren - individuell bei der Krankenkasse beantragt werden. Nach dem 22. Geburtstag müssen Frauen die Kosten für die Spiralen in voller Höhe selbst tragen.

Für die Berechnung der durchschnittlichen Kosten der Kupferspirale wurden beispielhaft aus der Vielzahl der angebotenen Produkte (einschließlich Kupferkette und Kupferperlenball) einige wenige ausgewählt, die in Deutschland häufig eingesetzt werden. Die Auswahl erfolgte in Abstimmung mit den beteiligten klinischen Experten. Bei den Hormonspiralen wurden alle auf dem Markt befindlichen Produkte erfasst. Zwar sind in der Lauer Taxe keine Generika gelistet, jedoch bieten verschiedene Generika-Hersteller die erfassten Originalprodukte zu jeweils denselben Preisen und unter Anwendung derselben Rabatte an.

Für die Bepreisung der ambulanten Leistungen, die im Rahmen des Spiraleinsatzes und der Nachkontrollen anfallen, wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) genutzt [33], sofern die Spiralen zu Lasten der GKV verordnet wurden. Für die Bepreisung der ambulanten Leistungen für Frauen ab dem 22. Geburtstag wurde die Gebührenordnung für Ärzte (GoÄ) mit variierenden Abrechnungssätzen zu Grunde gelegt [34]. In diesem Fall handelt es sich um Wahl- beziehungsweise Igel-Leistungen, die von den Frauen selbst bezahlt werden müssen. Mit Hilfe der klinischen Experten erfolgte eine Schätzung der über EBM oder GoÄ im Rahmen eines Spiraleinsatzes abrechenbaren Leistungen. Hierbei wurde zum einen davon ausgegangen, dass die jeweils gewählte Spirale innerhalb der empfohlenen Liegedauer einmal eingesetzt wird und einmal herausgenommen wird, und die diesbezüglichen oder während der Liegedauer anfallenden Kosten einmalig anfallen. Zum anderen variieren die tatsächlich abgerechneten Leistungen je nach Praxis, Frau und Spirale – daher wurde eine Kostenspanne gebildet, in deren Rahmen sich die ambulanten Kosten bewegen können. Zu beachten ist hierbei für die Selbstzahlerinnen, dass die Sätze gemäß GoÄ in einfacher bis 2,3-facher Höhe abgerechnet werden können. Eine Abrechnung des 3,5-fachen Satzes ist gemäß Auskunft der klinischen Experten nicht realistisch und wurde daher nicht berücksichtigt. Auch die unterschiedlichen GoÄ Sätze sind in den geschätzten Spannen abgebildet. Einzig die erste Ultraschall-Nachkontrolle nach Einsetzen wird auch für die Frauen, die 22 Jahre oder älter sind, durch die GKV erstattet [35]. Weitere Ultraschall-Untersuchungen zur Prüfung der Lage der Spiralen, die nach Empfehlung der Gynäkologinnen und Gynäkologen alle 6 bis 12 Monate erfolgen sollten, müssen durch die Frauen grundsätzlich selbst gezahlt werden. Für die Berechnungen wurde angenommen, dass diese Kosten durchschnittlich viermal in 5 Jahren anfallen.

Im Ergebnis liegen die Kosten einer Kupferspirale beziehungsweise -kette selbst bei einer empfohlenen Tragedauer von 5 Jahren zwischen 30 und 190 Euro. Hormonspiralen liegen im Vergleich zu den kupferhaltigen bei einer Liegedauer zwischen 3 und 6 Jahren zwischen 130 und 210 Euro (Tabelle 51).

Die ambulanten Kosten für das Einsetzen/Herausnahme der Spiralen liegen für Frauen unter 22 Jahren basierend auf einer EBM Abrechnung durch die GKV zwischen 80 und 130 Euro. Für Selbstzahlerinnen ab 22 Jahren liegen diese Kosten basierend auf GoÄ Abrechnung zwischen

100 und 300 Euro (siehe Tabelle 54). Hinzu kommen die ungefähr jährlich anfallenden Nachkontrollen. Diese liegen, je nachdem, ob es sich um eine GKV-erstattete oder eine Selbstzahler-Leistung handelt, zwischen 20 und 40 Euro beziehungsweise zwischen 20 und 50 Euro.

Wenn man die Kosten der Spiralen und die ambulanten Kosten zusammenfasst und diese auf Kosten pro Jahr und Frau herunterrechnet, ergibt sich, basierend auf den verschiedenen Annahmen, Preisen und Gebühren das in Tabelle 4 zusammengefasste Bild.

Tabelle 4: Vergleich der Kosten pro Frau und Jahr für Kupfer- und Hormonspiralen im Vergleich (in Klammern: Eigenanteil der Kosten, den die Frauen selbst tragen müssen)

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen im gebärfähigen Alter < 22 Jahre (grundsätzlich GKV erstattet)	Frauen im gebärfähigen Alter ≥ 22 Jahre (grundsätzlich Selbstzahler)
Kupferhaltige Systeme / IUP	ca. 40 – 105 € pro Jahr ^a (Eigenanteil: ca. 15 – 35 €)	ca. 45 – 150 € pro Jahr ^a (Eigenanteil: ca. 40 - 140 €)
Hormonhaltige Systeme / IUP	ca. 60 – 120 € pro Jahr ^a (Eigenanteil: ca. 20 - 35 €)	ca. 60 – 170 € pro Jahr ^a (Eigenanteil: ca. 60 – 160 €)
IUP: Intrauterinpeessar a: Die Zahlen aus Tabelle 58 wurden zur verbesserten Übersicht auf den nächsten 5er / 10er gerundet.		

Hierbei ist für die kupferhaltigen Systeme zu beachten, dass die Kosten einfacher Kupferspiralen eher am unteren Ende und neuere Systeme (z.B. Kupferperlenball) eher am oberen Ende der berichteten Kostenspanne liegen. Es ist zudem unklar, welche konkreten Vorteile die neueren Systeme im Vergleich zu Kupferspiralen aufweisen, die die höheren Kosten erklären könnten. Bei Betrachtung des Vergleichs von Kupfer- zu Hormonspirale ist zudem zu beachten, dass die in Tabelle 4 gezeigten Spannen die große Heterogenität in den Preisen und ambulanten Kosten der jeweiligen Spiralen unter unterschiedlichen Abrechnungsgegebenheiten, bei unterschiedlichen Frauen und in unterschiedlichen Praxissettings reflektieren.

6.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

6.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien identifiziert werden: Trussell 2009 [36] und Mavranouzouli 2008 [37].

6.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 60 zusammengefasst. Bei beiden Studien handelt es sich um Kosten-Effektivitäts-Modellierungen unter Nutzung eines Markov-Modells. Ziel der US-amerikanischen Studie Trussell 2009 war die Schätzung der vergleichenden Kosten-Effektivität von insgesamt 16 Verhütungsmethoden

(einschließlich Kupfer- und Hormonspirale) sowie keine Verhütung aus der Perspektive einer Krankenversicherung bei Modellierung über 5 Jahre. Die Studie wurde finanziert mit Unterstützung durch die Firma Bayer Healthcare Pharmaceuticals, USA. Im Ergebnis über alle eingeschlossenen Interventionen berichtet die Studie, dass die Kupferspirale, die Sterilisation des Mannes und die Hormonspirale die vergleichsweise kosteneffektivsten Kontrazeptionsmöglichkeiten in den USA sind. Sensitivitätsanalysen zeigen einen starken Einfluss der Kosten der jeweiligen Verhütungsmethode, der Kosten einer unerwünschten Schwangerschaft und des Modellierungszeitraums in Bezug auf die vergleichende Kosteneffektivität der Alternativen.

Die Studie Mavranezouli 2008 zielte darauf ab, die Kosteneffektivität vier langfristiger Verhütungsmethoden (Hormon-, Kupferspirale, Hormon-Implantat und Depot-Injektion) aus der Perspektive des Nationalen Gesundheitsdienstes (National Health Service, NHS) für England und Wales miteinander zu vergleichen. Darüber hinaus wurden die langfristigen Methoden auch mit einer kurzfristigen oralen Verhütungsmethode (Pille), einer bleibenden (weibliche Sterilisation) und keiner Verhütung verglichen. Die Modellierung erfolgte hier variabel über 1 bis 15 Jahre, um herauszufinden, wie sich die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse über die Zeit verändern. Die Modellierung von Mavranezouli 2008 war vorbereitender Teil der Erstellung einer klinischen Leitlinie bezüglich lang wirksamer Kontrazeptionsmöglichkeiten, die von NICE in Auftrag gegeben worden war. Im Ergebnis über alle Interventionen zeigte sich auch hier – wie in Trussell 2009 –, dass alle langfristigen Verhütungsmethoden weniger kosten und effektiver sind als die orale Verhütung mit der Pille und diese daher dominieren. In den Modellierungen, die über 5 Jahre hinausgingen, zeigte sich darüber, dass die weibliche Sterilisation die langfristigen Verhütungsmethoden über den längeren Zeitraum dominiert. Die kosteneffektivsten Optionen in der Modellierung waren die Kupferspirale und das Hormon-Implantat (letzteres ist ein etwa 3-4 cm langes dünnes Kunststoffstäbchen, das unter die Haut in den Oberarm gesetzt wird, und kontinuierlich über drei Jahre Hormone freigibt). Sensitivitätsanalysen zeigten, dass besonders die Abbruchraten bei den einzelnen Verhütungsmethoden die relative Kosteneffektivität der langfristigen Methoden maßgeblich beeinflussen.

6.2.3 Ergebnisse: gesundheitsökonomische Evaluation

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 64 dargestellt. Die ermittelten Kosten pro Frau und die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse werden jeweils entsprechend der in der Studie dargestellten Währung und dem entsprechenden Indexjahr angegeben. Um die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien leichter vergleichen zu können, wurden die Kostenangaben von Mavranezouli 2008 auf das Jahr 2007 inflationiert (das heißt, das Indexjahr von Trussell 2009). Zusätzlich wurden die Kostenangaben beider Studien in Euro konvertiert. Für die Umrechnung wurden die Angaben zum Consumer Price Index (CPI) [28] und zur Umrechnungsrate (Exchange rate) der Organisation for Economic Co-operation and

Development (OECD) herangezogen und das Online-Umrechnungstool verwendet (CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter v.1.4 [ioe.ac.uk]; CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter v.1.4 [ioe.ac.uk])

Die Ergebnisse (Incremental Cost-Effectiveness Ratios, ICERs) der beiden eingeschlossenen Modelle [36,37] hinsichtlich der hier im Fokus stehenden Kupfer- und Hormonspirale (Tabelle 35) sind im Kontext aller jeweils modellierten Verhütungsmethoden zu sehen. Trussell 2009 schlussfolgern zum einen, dass im Vergleich zum Verzicht auf Verhütung jede Verhütungsmethode in Bezug auf die Kosten-Effektivität überlegen ist. Die effektivsten Verhütungsmethoden sind gemäß Trussell 2009 die weibliche/männliche Sterilisation (98,8 – 100 % Effektivität), das Hormon-Implantat (100 % Effektivität) und die intrauterinen Verhütungsmethoden (Kupferspirale: 99,6 % Effektivität, Hormonspirale: 99,8 % Effektivität). Zudem sind die Spiralen neben der männlichen Sterilisation die kostengünstigsten Verhütungsmethoden. In der Gesamtschau dominiert die Kupferspirale (preiswerteste Alternative) in der Modellierung über 5 Jahre alle anderen Verhütungsmethoden außer der Hormonspirale, der männlichen/ weiblichen Sterilisation und dem Implantat. Während der berechnete ICER der männlichen Sterilisation und der ICER der Hormonspirale im Vergleich zur Kupferspirale als niedrig gewertet werden, gehen die weibliche Sterilisation und das Implantat jeweils mit einem mehr als dreifach höheren ICER einher. Beide Spiralen werden im Fazit der 5-Jahres-Modellierung neben der männlichen Sterilisation als kosteneffektivste Verhütungsmethoden herausgearbeitet.

In der Studie von Mavranouzouli dominieren beide Spiralen und das Implantat ebenfalls die oralen Kontrazeptiva (das heißt, sie sind effektiver und kostengünstiger). Im Vergleich untereinander ist auch hier die Kupferspirale wieder die kostengünstigste Verhütungsmethode. In der Modellierung über 5 Jahre wird im Vergleich zur Kupferspirale die Hormonspirale durch das Implantat zwar erweitert dominiert, das heißt, dessen ICER liegt über dem des Implantats. Beide Spiralen werden neben dem Implantat jedoch in der Gesamtschau als kosteneffektive Verhütungsmethoden aus Sicht des NHS herausgearbeitet, auch wenn das Implantat vergleichsweise besser abschneidet als die Hormonspirale. Es wird hervorgehoben, dass die langfristigen Verhütungsmethoden bei längerer Anwendung eine bessere Kosteneffektivität aufweisen und daher insbesondere im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva aus NHS-Perspektive zu bevorzugen sind.

Im Vergleich der Studien zeigt sich, dass der ICER der Hormon- im Vergleich zur Kupferspirale in der Studie von Trussell (USA) etwa dreimal so hoch war wie bei Mavranouzouli (UK). Grund hierfür sind die entsprechend höheren inkrementellen Kosten in den USA im Vergleich zum UK, insbesondere verursacht durch die Preise der Hormonspirale und der höheren ambulanten Kosten, bei gleicher inkrementeller Effektivität (2 zusätzlich vermiedene Schwangerschaften pro 1.000 Frauen).

Mit 2 zusätzlich vermiedenen Schwangerschaften pro 1.000 Frauen pro Jahr (0,2 %), die eine Hormon- im Vergleich zur Kupferspirale erreichen kann, ist der inkrementelle Nutzen, den die Modelle ihrer Berechnung zugrunde legen, im Rahmen der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung (vergleiche Abschnitt 5.5.1). Die Kostendaten, die in das US-amerikanische Modell von Trussell [36] eingehen, sind zum einen nicht transparent und für einen Vergleich nicht geeignet aufbereitet. Zum anderen sind die US-amerikanischen Kostendaten per se nicht auf den deutschen Kontext übertragbar. Die Kostendaten aus England [37] sind hingegen eingeschränkt übertragbar. Die jährlichen Kosten pro Frau für die Hormon- beziehungsweise Kupferspirale bei Mavranezouli liegen etwa am oberen Ende der von uns berechneten (geschätzten) Spanne der Interventionskosten pro Frau und Jahr und sind daher grundsätzlich vergleichbar. Jedoch beruhen die Kostenschätzungen (Preis- und Mengengerüste) auf sehr unterschiedlichen Quellen und Schätzungen und beziehen sehr unterschiedliche Aspekte ein (z. B. werden die Kontrolluntersuchungen über die gesamte Tragedauer bei Mavranezouli nicht einbezogen). Sie sind somit nicht direkt vergleichbar mit unseren Berechnungen der Interventionskosten.

Insgesamt kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch im deutschen Kontext aufgrund der langen Nutzungsdauer, der hohen Effektivität und vergleichsweise geringen Kosten ebenfalls eine gute inkrementelle Kosteneffektivität der Hormon- und kupferfreisetzenden Systeme besteht. Insbesondere im Vergleich zu den oralen Kontrazeptiva, sowie auch im Vergleich zur Kondomnutzung, die in Deutschland derzeit laut BZgA-Studie [6] zu den am meisten eingesetzten Verhütungsmethoden gehören.

7 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

7.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Die Prüfung ethischer Aspekte im Vergleich der beiden Empfängnisverhütungsmittel Kupfer- und Hormonspirale hat zunächst ergeben, dass die beiden Methoden keine relevanten Unterschiede aufweisen. Hinsichtlich des zu erwartenden Nutzens, den sie beide zeigen, insbesondere der Vermeidung von Schwangerschaften, sind sie sehr ähnlich. Die Nutzung beider Spiralen geht zudem mit potenziellem Schaden und Beschwerden einher, die sich in ihrer Art unterscheiden, im Ergebnis aber ebenfalls vergleichbar sind. Die potenziellen Schäden übersteigen dabei aber nicht den erwartbaren Nutzen. Die Spiralen zeigen beide Auswirkungen auf die Autonomie. Sie weisen außerdem keine unterschiedlichen gerechtigkeitsethischen Auswirkungen auf und sie sind aus gesundheitsökonomischer Sicht beide vergleichsweise kosteneffektive Interventionen. Zur Bewertung im Detail siehe Tabelle 67.

Auch wenn beide Spiralen aus ethischer Sicht vergleichbar abschneiden, zeigen sie vor allem in ihren möglichen Nebenwirkungen Unterschiede. Damit lag der Fokus der Betrachtung darauf, welche Auswirkungen diese Unterschiede vor allem in Hinblick auf die Autonomie im Sinne selbstbestimmter Entscheidungen zwischen Kuper- und Hormonspirale haben.

Im Einzelnen:

Die Näherung an die ethischen Aspekte der Fragestellung der Empfängnisverhütung im Vergleich von Kupferspirale und Hormonspirale orientierte sich an den medizinethischen Prinzipien Wohltun („beneficence“), nicht schaden („nonmaleficence“), Achtung der Autonomie und Gerechtigkeit [38,39]. Vor diesem Hintergrund wurden die beiden zu vergleichenden Spiralen in Hinblick auf „erwarteten Nutzen“, „potenziellen Schaden und Belastungen“, „Auswirkungen auf die Autonomie“, „gerechtigkeitsethische Auswirkungen“ und „erwartete Effizienz“ [40,41] gegenübergestellt und bewertet.

Die orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE führte zu 4 verwertbaren Treffern. Außerdem konnte eine in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie auch für die Betrachtung ethischer Aspekte herangezogen werden. Die in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossenen Studien lieferten keine zusätzlichen ethischen Argumente. Gleiches gilt für die Recherche in der Datenbank ETHMED, die orientierende Recherche nach einschlägigen Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien und die Suche nach interessensabhängigen Informationsquellen.

Für die Aspekte „erwarteter Nutzen“ und „potenzieller Schaden und Belastungen“ wurde zusätzlich auf die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung zurückgegriffen, für die erwartete Effizienz auf die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Bewertung. Schließlich wurden die Synthesen aus den Gesprächen mit den Spiralen-Nutzerinnen herangezogen.

Die folgende Beschreibung der wesentlichen Ergebnisse fokussiert sich auf die ethischen Aspekte „erwarteter Nutzen“, „potenzieller Schaden und Belastungen“ und „Auswirkungen auf die Autonomie“.

Erwarteter Nutzen: In der Gesamtschau zeigen sowohl die Kupferspirale als auch die Hormonspirale den erwarteten Nutzen: Beide Spiralen erfüllen ihren Zweck, indem sie Schwangerschaften verhindern. Der in der Nutzenbewertung gezeigte Unterschied in der Effektivität wurde als gering eingestuft. Daneben berichteten Frauen in den Befragungen (vergleiche Abschnitt 4) und auch die qualitative Forschung [42], dass die Langzeitwirkung dieser Verhütungsmittel weitere Vorteile hat; etwa die hierdurch bewirkte Unabhängigkeit vom individuellen Sexual- und Verhütungsverhalten, das Sicherheitsgefühl bei der Verhütung, sowie die Sorgenfreiheit und Unbeschwertheit – und das für einen langen Zeitraum.

Potenzieller Schaden und Belastungen: Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien berichten eine Vielzahl von Schadens-Endpunkten. Diese reichen vom unbeabsichtigten Verlust der Spirale (Expulsion) und Verletzungen oder Entzündungen über Schmerzen, Probleme mit Blutungen, Stimmungsschwankungen sowie Haut- und Haarproblemen bis hin zu Belastungen, die dadurch entstehen, dass der Partner den Faden der Spirale beim Geschlechtsverkehr als störend empfindet (vergleiche Tabelle 2). Zusammenfassend ergibt sich ein sehr heterogenes Bild der „Schadenslandschaft“, sodass es nicht möglich ist, der einen oder anderen Spiralenart ein höheres oder niedrigeres Schadenspotenzial zu attestieren.

Im Ergebnis bleibt festzustellen, dass die Nutzung beider Spiralen mit potenziellem Schaden und Belastungen verbunden ist. Bei Schäden wie intrauterinen oder ektopischen Schwangerschaften, Schmerzen und Entzündungen zeigen die Studien aus der Nutzenbewertung keine eindeutigen Unterschiede; weder in der Häufigkeit des Auftretens, noch in der Häufigkeit darauf zurückgeführter vorzeitiger Entfernung der Spiralen (Tabelle 2, siehe auch [43]). Die Interpretation der Ergebnisse wird zusätzlich durch das hohe Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Studien erschwert.

Auf der Hand liegend, aber dennoch erwähnenswert ist, dass sich hormonabhängige potenzielle Schäden und Belastungen deutlich der einen Spirale zuschreiben lassen. Frauen, die Wert auf die Vermeidung dieser Nebenwirkungen legen oder allgemein auf die Zuführung von Hormonen verzichten wollen, sind mit der Kupferspirale besser versorgt. Im Gegensatz zur Kupferspirale bringt die Hormonspirale hormonbedingte Nebenwirkungen als potenziellen Schaden mit sich. Das gilt in erster Linie für die Auswirkungen auf die Blutungen. Während es bei der Kupferspirale zunächst zu verstärkten Blutungen kommen kann, ist unter der Hormonspirale mit einer geringeren oder ganz ausbleibenden Blutung zu rechnen (siehe Abschnitt 5.5.2). Alle drei Vorkommnisse – Amenorrhoe, Hypomenorrhoe und Hypermenorrhoe – laufen unter „potenzielle Schäden und Belastungen“, jedoch können sie von

Frauen ganz unterschiedlich bewertet werden: Eine Frau ist beunruhigt, wenn ihre Blutung ausbleibt und sie zum Beispiel Stimmungsschwankungen nicht mehr zuordnen kann. Eine andere Frau dagegen sieht im Ausbleiben der Blutung einen Vorteil (vergleiche Abschnitt 4). Und auch andere potenzielle Schäden lassen sich so den Spiralen zuordnen (z. B. „Gründe für eine Entnahme“; siehe Tabelle 67).

Auswirkungen auf die Autonomie: Zunächst einmal gilt für beide Spiralen gleichermaßen, dass sie eine langfristige Fortpflanzungskontrolle ermöglichen. Eine Frau, die sich absichtsvoll, in Kenntnis der notwendigen Informationen, aus freiem Willen und ohne externen Einfluss entscheidet, – das sind die Bedingungen für die dem Prinzip der Autonomie dienenden selbstbestimmten Entscheidung nach Beauchamp und Childress [44] – handelt selbstbestimmt und damit autonom. Insofern hat die Empfängnisverhütung mit Kupfer- und Hormonspirale eine (fortpflanzungs-)autonomiefördernde Wirkung.

Einige Aspekte sind geeignet, die Fortpflanzungsautonomie einzuschränken. Das gilt jeweils für beide Spiralen.

- Relevant für die selbstbestimmte Entscheidung ist der aus der qualitativen Forschung stammende Aspekt des „Vergessens der eingesetzten Spirale“ [45]: Während der Aspekt des "Vergessens" deutliche Vorteile zum Beispiel im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva hat, an deren Einnahme die Frauen täglich denken müssen, gibt es auch einen Nachteil. Mit dem Vergessen entfällt die absichtsvolle Entscheidung für die (Fortführung der) Fortpflanzungskontrolle. **Empfehlung:** Dieser Sorge könnte beispielsweise durch Nachfragen im Rahmen der regelmäßigen frauenärztlichen Kontrollen entgegengewirkt werden.
- Ferner relevant ist der in der qualitativen Forschung wie auch in der Befragung der Spiralen-Nutzerinnen aufgebrachte Aspekt der „Angst vor Schmerzen beim Einsetzen/Entfernen der Spirale“ (vergleiche Abschnitt 4 und [43]). Wenn diese Angst das Einsetzen/die Entnahme der Spirale verzögert, fehlt es am freien Willen für die Initiierung beziehungsweise das Fortsetzen der Langzeitverhütung, und das schränkt die Fortpflanzungskontrolle ein. **Empfehlung:** Es ist zu prüfen, ob ein schmerzfreies Einsetzen / Entnehmen (zum Beispiel unter Narkose) ermöglicht werden kann.
- Genauso problematisch ist, wenn die Sorge vor entstehenden Kosten das Einsetzen oder die Entfernung der Spirale verzögert oder wenn externe Einflüsse, etwa eine entsprechende ärztliche Beratung, das Einsetzen oder die Entfernung verzögert. **Empfehlung:** Durch Kostenregelungen ist sicherzustellen, dass in jedem Fall das fachgerechte Einsetzen beziehungsweise die fachgerechte Entfernung der Spirale möglich ist, um so die Fortpflanzungsautonomie zu wahren und außerdem Verletzungen durch selbständige Entnahme der Spirale zu vermeiden.

Unter Rückgriff auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung und der Schadensendpunkte, genauer gesagt, der hormonabhängigen, ist ein weiterer Aspekt in der ethischen Betrachtung besonders hervorzuheben:

- Die Kenntnis der notwendigen Informationen als Grundlage für eine selbstbestimmte Entscheidung: Argumente aus der qualitativen Forschung zeigen, dass es sich bei der Wahl des Verhütungsmittels um eine präferenzsensitive Entscheidung handelt [46]. Das stützt die Erkenntnisse aus der Nutzenbewertung und der Befragung der Spiralen-Nutzerinnen, in der deutlich wurde, dass dieselben Wirkungen einer Spirale, zum Beispiel bei der Hormonspirale das Ausbleiben von Blutungen, von einigen Frauen vorteilhaft, von anderen dagegen nachteilig erlebt werden.
- Wo Präferenzen maßgeblich für Entscheidungen sind, ist der Informationsstand über Nutzen, Schaden und Belastungen entscheidend [47]: Je besser informiert die Frau ist, desto besser kann sie ihre Präferenzen mit den zu erwartenden Folgen abstimmen und auf dieser Basis selbstbestimmt entscheiden, ob sie eine Spirale als Verhütungsmittel möchte und wenn ja, welche.

Die Erkenntnisse aus der Befragung der Spiralen-Nutzerinnen und auch die Hinweise unserer klinischen Experten deuten darauf hin, dass die Informationsvermittlung durch Frauenärztinnen / -ärzte nicht immer den Ansprüchen für eine selbstbestimmte Entscheidung genügt (vergleiche Abschnitt 4). Wenn Informationen über die Möglichkeiten der Langzeitverhütung durch Kupfer- oder Hormonspirale in Abgrenzung beispielsweise zur Verhütung mit oralen Kontrazeptiva fehlen, wenn evidenzbasierte Informationen zu beiden Spiralen fehlen oder wenn eine medizinisch unbegründet lenkende Beratung zugunsten der einen oder anderen Spiralen erfolgt, läuft dies dem Anspruch an eine die Selbstbestimmung stützende Informationsgrundlage zuwider. Das kann dazu führen, dass eine Frau von Nebenwirkungen der gewählten Spirale überrascht ist, damit unzufrieden ist und sich für eine vorzeitige Entnahme der Spirale entscheidet. Das bedeutet, dass vermeidbar zwei invasive, möglicherweise mit Schmerzen verbundene Eingriffe erfolgen, Einsetzen und Entnahme der Spirale. Darüber hinaus sind die Kosten zu tragen, sofern die Frau älter als 21 Jahre ist.

Empfehlung: Eine – unabhängig von der dem Eingriff vorausgehenden Aufklärung – umfassende Information und Beratung über den zu erwartenden Nutzen genauso wie über potenziellen Schaden und Belastungen ist geeignet, damit Frauen eine fundierte und selbstbestimmte Entscheidung über die Wahl des Verhütungsmittels treffen, die ihren Präferenzen entsprechen. So kann nicht zuletzt vermieden werden, dass nach Einsetzen Nebenwirkungen eintreten, mit denen die Frau nicht gerechnet hat und die – vermeidbar – zum vorzeitigen Entfernen der Spirale führen. Erforderlich für die selbstbestimmte Entscheidung über die Fortpflanzungskontrolle ist also die korrekte (evidenzbasierte) und verständlich aufbereitete Informationen zu den Spiralen. Solche Informationen könnten zum Beispiel als evidenzbasierte Entscheidungshilfe angeboten werden, auf die Frauenärztinnen /

-ärzte zur Vorbereitung des Behandlungsgesprächs verweisen. Die Entscheidung für oder gegen die Kupfer- oder Hormonspirale sollte – unabhängig von dem Aufklärungsgespräch, das vor dem Eingriff ohnehin erfolgen muss – in ein ärztliches Beratungsgespräch im Sinne des Shared Decision Making eingebettet sein.

7.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Die orientierenden Recherchen und Funde aus den systematischen Recherchen ergeben keine Studien, die sich spezifisch den Unterschieden der beiden hier untersuchten Methoden bezüglich sozialer Aspekte widmeten. Gleichwohl lassen sich Aspekte identifizieren, die aufgrund der unterschiedlichen Charakteristika der beiden Methoden Auswirkungen auf die Zufriedenheit und Lebensqualität und damit auch auf die Auswahl und Nutzung beziehungsweise Nutzungsdauer haben könnten.

7.2.1 Zugang, Leistbarkeit und Nutzerinnencharakteristika

Zwei identifizierte Arbeiten aus den Vereinigten Staaten von Amerika beschreiben Programme, die durch Informationskampagnen und finanzielle Unterstützung die Nutzung der langwirksamen intrauterinen Verhütungsmethoden (LARC) erhöhen wollen [48-50]. Eine der beiden Arbeiten fokussiert ihre Interventionen auf jüngere Frauen aus sozial schwächeren Verhältnissen [49]. Beide Arbeiten zeigen hohe Nutzungsraten und Zufriedenheitswerte mit beiden Arten der Spirale. Beide Arbeiten sind nichtrandomisierte vergleichende Interventionsstudien und damit den im vorliegenden Bericht eingeschlossenen RCTs unterlegen. Darüber hinaus bleibt fraglich, ob die jeweiligen Studiensettings und Ergebnisse auf Deutschland übertragbar sind. Die Probleme mit hohen Schwangerschafts- und Abortraten bei minderjährigen Frauen aus sozial prekären Verhältnissen finden sich in Deutschland nur in deutlich milderer Form. Die finanzielle Hürde der privat zu leistenden Zahlungen bei Anwendung der Spirale wurde jedoch auch in den Betroffeneninterviews angesprochen. Auch das Informationsdefizit, welches in den beiden Studien durch Informationskampagnen verbessert werden sollte, ist in Deutschland durchaus vorhanden [5].

Da der Großteil der Kosten für die langwirksamen Verhütungsmethoden schon beim Einsetzen anfällt, ist es für sozial / ökonomisch schlechter gestellte Frauen daher möglicherweise ansprechender, auf ad-hoc Verhütungsmethoden wie die Kondome oder orale Kontrazeptiva zurückzugreifen, deren Kosten über die Zeit verteilt anfallen. Es scheint aus sozialen Gründen sinnvoll, Frauen frühzeitig darauf hinzuweisen, dass die Kosten für die Spiralen zwar überwiegend zu Beginn anfallen, dann aber auch eine Verhütung für 3 bis 6 Jahre sicherstellen und dass die Spiralen damit eine vergleichsweise kostengünstige Verhütungsmethode bei hoher Verhütungssicherheit darstellen.

Für Deutschland deutet die Befragung der Spiralen-Nutzerinnen an (vergleiche 4), dass die Kosten kein grundsätzlicher Hinderungsgrund für die Entscheidung für eine Spirale sind.

Gerade bei jüngeren oder minderjährigen Frauen könnte dies aber dennoch der Fall sein. Die Erstattung jeglicher Verhütung über die GKV für unter 22-jährige ist daher aus sozialer Sicht eine wichtige Grundlage, jüngeren Frauen die freie Entscheidung zwischen Verhütungsmöglichkeiten zu ermöglichen. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die sich mit den sozioökonomischen Aspekten der Verhütung in Deutschland oder mit den Präferenzen der Frauen zu diesen Aspekten auseinandersetzen. Aus den nicht-repräsentativen Befragungen der klinischen Sachverständigen und der Nutzerinnen im Projekt ergaben sich aber erste Anzeichen dafür, dass jungen Frauen unter 22 Jahren in Deutschland nur sehr selten die Spiralen als Verhütungsmethoden angeboten werden.

7.2.2 Werte, Einstellungen und Präferenzen

Eine Studie in 14 europäischen Ländern untersucht die Charakteristika und Präferenzen von Frauen, die sich für langwirksame reversible Kontrazeptiva (LARC) entschieden haben. Hier zeigt sich, dass die überwiegende Mehrheit der Frauen über 30 Jahre alt ist. Als wichtigstes Argument für die Verwendung von LARC wird der Komfort genannt [51]. Die Arbeit entstammt dem europäischen Versorgungskontext, hat aber die Limitation, dass die Daten bereits 16 Jahre alt sind.

Die Tatsache, dass Teenager bei der Verschreibung und Nutzung von Spiralen tendenziell unterrepräsentiert sind, ist auch Ausgangspunkt einer Studie aus den USA, die auf Basis von Versicherungsdaten von über 90.000 Frauen die Risiken und Nebenwirkungen unterschiedlicher intrauteriner Methoden (IUD) vergleicht [52]. Die Autoren vermuten, dass bei amerikanischen Ärztinnen und Ärzten Vorbehalte gegenüber der Nutzung von Spiralen bei Teenagern bestehen, und zu der deutlich selteneren Anwendung führen könnten. Sie zeigen anhand der Routinedatenanalyse, dass weder bezüglich der Komplikations- noch bezüglich der Abbruchraten deutliche Unterschiede zwischen jüngeren (20 – 24-jährigen) und älteren (25 – 44-jährigen) Frauen bestehen [52]. Auch hier stellt sich die Frage nach der Übertragbarkeit. Die orientierenden Recherchen lieferten keine vergleichbare Arbeit aus Deutschland oder Europa. Die Befragung der BZgA zeigt aber ebenfalls, dass die Nutzung von Spiralen in Deutschland eher gering ist [6].

In der erwähnten BZgA Befragung aus dem Jahr 2019 hatten besonders Frauen zwischen 18 und 29 Jahren eine eher kritische Einstellung zu hormonellen Verhütungsmethoden [53]. 48 % der Befragten stimmte der Aussage zu, dass eine Verhütung mit Hormonen „negative Auswirkungen auf Körper und Seele“ hat. Nur 33 % waren der Meinung, dass die Pille auch für sehr junge Mädchen geeignet sei, und 55 % lehnten die Aussage ab, man könne die Pille über Jahre hinweg unbedenklich anwenden. Auch in der im Vorfeld dieses Berichtes durchgeführten nicht-repräsentativen Befragung von Spiralen-Nutzerinnen wurde insbesondere von den Frauen unter 35 Jahren der Wunsch nach einer hormonfreien Kontrazeption geäußert.

Zudem bestätigt auch unsere Befragung die hormonkritische Haltung insbesondere jüngerer Frauen.

Eine Gemeinsamkeit der Arbeiten, die zu diesem Themenspektrum identifiziert wurden, ist die Feststellung, dass Missverständnisse, Vorbehalte und Informationsdefizite auf Nutzerinnenseite, sowie auf professioneller Seite einer Anwendung dieser effektiven Verhütungsmethoden entgegenstehen könnten. Beispielsweise zeigt eine Befragung von über 2.000 Ärzten und Ärztinnen in den USA, dass bei 16 – 18 % der Befragten Missverständnisse und Informationsdefizite bezüglich der Spiralen in der Anwendung bei adipösen Frauen vorliegen. Interessant erscheint auch die Feststellung, dass die Rate der Missverständnisse in jenen Institutionen, in denen sie angeboten werden, geringer ist [54].

Einen relevanten Einflussfaktor auf die Nutzung von Spiralen stellen auch kulturelle und religiöse Rahmenbedingungen dar. Ein identifizierter Aufsatz zeigt beispielsweise das Problem auf, dass in den USA in katholischen Gesundheitseinrichtungen Spiralen aus religiösen Gründen kaum bis gar nicht angeboten werden und auch keine Information über sie angeboten wird [55]. Beispielsweise findet man auf 97% der Webseiten von nicht-religiösen Einrichtungen in den USA Information zu diesen Methoden. Im Gegensatz dazu findet man diese nur bei 4% der katholischen Einrichtungen. Auch hier ließen sich keine vergleichbaren Daten aus Deutschland identifizieren. Dieses Beispiel steht pars pro toto für verschiedene kulturelle und religiöse Faktoren, die positive oder negative normative Einflüsse auf die Verhütung und die angewendeten Methoden haben können. Weniger relevant scheinen diese Einflüsse jedoch für die Wahl zwischen Hormon- und Kupferspiralen zu sein.

Zwei identifizierte Übersichtsarbeiten befassen sich mit den Wünschen, Einstellungen und Präferenzen von Frauen in Bezug auf langwirksame reversible Kontrazeptiva (LARC). Eine der Arbeiten schließt 30 qualitative Studien ein und identifiziert 5 Schlüsselthemen, die für Nutzerinnen relevant sind [56]:

- Einfluss der jeweiligen Methode auf Blutungen (z.B. stärkere Regelblutung)
- Einfluss auf den Körper (z.B. Gewichtszunahme)
- methodenspezifische Charakteristika (z.B. Methode des Einsetzens)
- allgemeine Charakteristika (z.B. Effektivität, Nebenwirkungen)
- Überzeugungen und Missverständnisse

Als wichtigste positive Eigenschaft wird das „fit and forget“ beschrieben, also die Tatsache, dass nach dem Einsetzen dieser Methoden die Aufmerksamkeit nicht mehr dauerhaft dem Thema Verhütung gewidmet werden muss. Die Langzeitwirkung und die Effektivität sind weitere positiv wahrgenommene Eigenschaften. Als negativ werden irreguläre Blutungen,

Schmerzen beim Einsetzen und bei der Entnahme, Gewichtszunahme und ein Fremdkörpergefühl genannt. Als Limitation dieser Arbeit muss in Betracht gezogen werden, dass die Suchen im Jahr 2015 durchgeführt wurden und die Daten der eingeschlossenen Studien entsprechend noch älter sein müssen. Dennoch erscheinen viele dieser Argumente auch 10 Jahre nach ihrer Erfassung weiterhin Gültigkeit zu besitzen.

Die Arbeit von Morison und Eagar ist ebenfalls eine systematische Übersicht von 54 qualitativen Studien (scoping review), allerdings mit einem Fokus auf reproduktive Gerechtigkeit [57]. Sie kommt zu dem Schluss, dass in den vorhandenen Studien 3 Limitationen vorliegen:

- instrumentalistischer und individualistischer Fokus
- mangelnde Berücksichtigung diverser Blickwinkel (z.B. Verhütung bei nicht-binären Personen)
- unkritischer Fokus auf junge Frauen

Die Autorin und der Autor fordern für zukünftige Arbeiten auf diesem Gebiet eine bessere theoretische Fundierung, eine Erweiterung des Blickwinkels über „dominante Gruppen“ hinaus (sexuelle und Genderminoritäten) und auf soziale und kulturelle Faktoren.

7.2.3 Information, Shared Decision Making

In qualitativen Studien [54] und in den Betroffenenbefragungen zu diesem Bericht wurden ebenfalls Vorbehalte von Ärztinnen und Ärzten gegen die Kupferspirale angesprochen. Einige der befragten Spiralen-Nutzerinnen berichteten, dass ihre Ärztinnen und Ärzten die Kupferspirale kritisch sahen und die Patientinnen hierzu nicht wirklich beraten wollten. Eine Ursache für diese Vorbehalte könnte die bisher nicht systematisch und klar aufbereitete Evidenz zum Vergleich der Kupferspiralen mit anderen Verhütungsmethoden sein. Voraussetzung für die Nutzung von Spiralen ist jedoch, dass diese Möglichkeiten den Patientinnen im Beratungsgespräch vorgestellt werden.

In eine ähnliche Richtung läuft die Argumentation eines Artikels von Mann et al. [58]. Die Arbeit untersucht Informationskampagnen in den USA zur Anwendung von langwirksamen reversiblen Kontrazeptiva (LARC) mit einem Fokus auf die vermittelten visuellen Botschaften in über 100 Fällen. Sie kommt zu dem Schluss, dass in den meisten Kampagnen die LARC als die beste und vermeintlich einzige Lösung dargestellt würden und den Betrachterinnen praktisch keine Wahl ließen. Die Autoren plädieren für ausgewogene Information und finanzielle Unterstützung mit gleichzeitiger informierter Entscheidung der Nutzerinnen. Gomez et al. argumentieren in eine ähnliche Richtung [59]. Sie diskutieren die Kampagnen in den USA unter dem Blickwinkel des einseitigen Drängens in eine vorgegebene Richtung. Stattdessen fordern sie ausgewogene Information, freie Wahl der Methode und finanzielle Unterstützung, die ein Shared Decision Making (eine gemeinsame Entscheidung) zwischen

Gesundheitsberufen und Nutzerinnen, ermöglicht. Auch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) im Vereinigten Königreich fordert qua Richtlinie eine „frauenzentrierte Kontrazeption“. Eine informierte Entscheidung sollte unter Berücksichtigung der Lebenssituation, Werte und Präferenzen der jeweiligen Frau getroffen werden [60].

Weitere Arbeiten, die im Rahmen der orientierenden Recherchen identifiziert wurden, beschreiben die Qualität erforderlicher Informationen [61,62], die Entwicklung und Evaluation von konkreten Informationen in Form von Webseiten [63], interaktiven Entscheidungshilfen [64] oder spezifischen Informationen zum Einsatz von Spiralen nach Schwangerschaftsabbrüchen [65].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass auch bei diesem Gesundheitsthema soziale und kulturelle Faktoren eine wichtige Rolle spielen, die bei geplanten Informationsmedien oder -kampagnen berücksichtigt werden sollten. Die bereitgestellte Information sollte sich dabei einerseits an die Nutzerinnen richten. Andererseits sollten auch die Ärztinnen und Ärzte und das medizinische Personal informiert werden, um Missverständnisse zu vermeiden und Vorurteile abzubauen. Die vorliegende Arbeit ist nach unserem Kenntnisstand bisher die erste systematische Übersicht, die vorhandene RCTs zu dieser Frage zusammenführt. Damit wird sie auch im professionellen Bereich einen Beitrag zu besserer Information leisten. Information für Nutzerinnen und medizinisches Personal sollte vollständig, aktuell und ausgewogen sein, damit informierte Entscheidungen und damit eine frauenzentrierte Kontrazeption möglich werden.

7.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

Definitionen und Voraussetzungen

Zu prüfen sind die rechtlichen Aspekte bei der Frage, ob sich Frauen im Hinblick auf ihren Wunsch nach einer Empfängnisverhütung die Hormonspirale oder die Kupferspirale einsetzen lassen sollten.

Laut Protokoll stellt die zu prüfende Intervention das Einsetzen der Kupferspirale versus das Einsetzen der Hormonspirale im Hinblick auf Nebenwirkungen dar. Das Ziel beider Interventionen ist primär die Empfängnisverhütung. Die Nutzenbewertung hat ergeben, dass das Ziel der Empfängnisverhütung bei beiden Spiralen in etwa gleichermaßen gut erreicht werden kann und sich die Nebenwirkungen zum Teil unterscheiden. Die frauenärztliche Intervention ist bei beiden Spiralen dieselbe, es werden beide durch qualifiziertes fachärztliches Personal in die Gebärmutter eingesetzt.

7.3.1 Patientinnenautonomie I - wirksamer Vertragsschluss

Aus zivilrechtlicher Sicht findet die Patientenautonomie ihren Ausdruck in dem Abschluss eines Behandlungsvertrags, für die Bundesrepublik Deutschland geregelt im sogenannten

Patientenrechtegesetz in den §§ 630a ff BGB [66]. Mit diesen Rechtsnormen hat der deutsche Gesetzgeber die Rechte und Pflichten der Parteien im Rahmen einer Behandlung festgeschrieben. Vor dem Einsetzen einer Spirale – egal welcher der beiden – wird ein zivilrechtlich wirksamer Behandlungsvertrag zwischen der Frauenärztin / dem Frauenarzt mit der Frau zustande kommen, mit der Folge, dass die Vorgaben des Patientenrechtegesetzes greifen. Ein wirksamer Behandlungsvertrag setzt gleichermaßen die Geschäfts- und Einwilligungsfähigkeit der Frauen voraus [66].

Dieser Behandlungsvertrag zur Empfängnisverhütung unterscheidet sich im Hinblick auf den Vertragsschluss bei den beiden Spiralen nicht. Nach ständiger Rechtsprechung handelt es sich bei diesem Behandlungsvertrag über eine Verhütungsmaßnahme um einen Vertrag mit Schutzwirkung für Dritte; das heißt, auch dritte, nahestehende Personen (beispielsweise Ehemann, Lebenspartner), sind von seiner Schutzwirkung umfasst [67]. Es bietet dem geschützten Dritten unter Umständen eigene Ansprüche gegen den / die behandelnde Ärztin / Arzt aus Vertragspflichtverletzungen. In diesem Urteil wird eine Schwangerschaft, die durch das fehlerhafte Implantieren einer subdermalen Verhütungsmethode entstanden ist als „Schaden“ deklariert, der nicht nur bei der schwangeren Frau, sondern auch beim unterhaltspflichtigen Mann beglichen werden muss [68].

Für einen wirksamen Vertragsschluss bedarf es der Geschäftsfähigkeit der Frauen, ungeachtet, welche Spirale sie sich einsetzen lässt. Geschäftsfähigkeit ist die Fähigkeit, Rechtsgeschäfte selbstständig vollwirksam vorzunehmen. In der Regel unproblematisch ist das bei erwachsenen und geschäftsfähigen Frauen, die selbst Vertragspartnerinnen sind. Bei Frauen unter 16 Jahren bedarf es möglicherweise in Einzelfällen der Zustimmung der Vertretungsberechtigten.

Für privat krankenversicherte Jugendliche gilt, dass nur der Hauptversicherte den Antrag auf Kostenübernahme stellen und den Behandlungsvertrag schließen kann (§ 192 VVG, § 192 Rz 128; [69]). Das ist in der Regel der Vater oder die Mutter der Jugendlichen.

7.3.2 Patientinnenautonomie II – informierte Zustimmung (informed consent)

Gemäß § 630d Abs. 1 Satz 1 Bürgerliches Gesetzbuch (BGB; [66]) und § 8 MBO Ärztinnen und Ärzte [70] ist vor Durchführung einer medizinischen Maßnahme, insbesondere eines Eingriffs in den Körper oder die Gesundheit, die oder der Behandelnde verpflichtet, die Einwilligung der Patientin einzuholen. Eingriffe ohne eine vorherige Einwilligung verwirklichen unter Umständen den Tatbestand einer rechtswidrigen Körperverletzung gemäß § 223 oder § 229 StGB (§ 6 Rz.2,25ff [67]).

Entscheidend ist das Selbstbestimmungsrecht der jeweiligen Frau, die als eigenverantwortliches Subjekt über die Durchführung der Behandlung entscheiden können soll. Dies wiederum setzt voraus, dass die Frau zuvor in verständlicher Weise ordnungsgemäß

aufgeklärt und ausdrücklich sowie unmissverständlich gefragt wird, ob sie in die Maßnahme einwilligt (§ 630 d BGB, Rz.2 [66]). Bei minderjährigen Frauen unter 16 Jahren kommt es nach ständiger Rechtsprechung auf deren geistige und sittliche Reife an, die Entscheidung über das Einsetzen einer der Spiralen zu treffen.

Nach § 630e Abs. 1 BGB und ständiger Rechtsprechung ist es Pflicht der behandelnden Frauenärztinnen und Frauenärzte, die Frau über die in ihrem Fall bestehenden Behandlungsmöglichkeiten – Einsatz der Hormonspirale versus Kupferspirale – mit den jeweils unterschiedlichen Risiken, unterschiedlichen Erfolgsaussichten und insbesondere unterschiedlichen Nebenwirkungen in Kenntnis zu setzen. Ihr ist als Subjekt der Behandlung die Wahl zwischen den gleichermaßen medizinisch indizierten Behandlungsmethoden zu überlassen [71]. Die Einholung der Einwilligung ist Hauptpflicht der Frauenärztinnen und Frauenärzte [72]. Ziel der Einwilligung der Frau in die Behandlung nach ordnungsgemäßer Aufklärung ist der sogenannte „informed consent“, die informierte Einwilligung als Ausdruck des Selbstbestimmungsrechts (§ 6 Rz 1ff [67]). Je nachdem, wer aus zivilrechtlicher Sicht Partner des Behandlungsvertrags ist, ist der „informed consent“ des jeweils einwilligungsfähigen Angehörigen, der Minderjährigen oder des rechtlichen Vertreters einzuholen.

Da das Einsetzen selbst bei beiden Spiralen gleich ist, hat die Frauenärztin / der Frauenarzt daher die Frau vor allem über die unterschiedlichen (Neben-)Wirkungen der Spiralen aufzuklären. Hinzu kommt die Pflicht der Frauenärztin / des Frauenarztes zur wirtschaftlichen Aufklärung im Hinblick auf die jeweiligen zu erwartenden Kosten beider Spiralen.

Das Einsetzen der Spiralen kann mit Schmerzen verbunden sein. Nach einem Beschluss des OLG Dresden vom 07.08.2020 [73], schuldet die Ärztin / der Arzt für eine rechtswirksame Einwilligung beim Einsetzen einer Kupferspirale jedoch keine Aufklärung über damit verbundene Schmerzen, die lediglich kurzzeitig auftreten (...). Gleiches dürfte, bis es durch ein Gesetz oder ein höchstrichterliches Urteil anders entschieden wird, für Hormonspiralen gelten.

7.3.3 Patientinnenautonomie III - Datenschutz, Verschwiegenheit

Sowohl bei der Kupferspirale als auch bei der Hormonspirale unterliegen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte im Rahmen des Einsatzes als Verhütungsmittel den gleichen, nachfolgend erläuterten Regelungen des Datenschutzes. Im Rahmen der medizinischen Behandlung werden Informationen über die Patientin erhoben und gespeichert. Solche Gesundheitsdaten sind als „sensible Daten“ einzuordnen (Art. 9 DSGVO [74] [75]) und stellen demnach eine besondere Kategorie personenbezogener Daten dar. Sie sind besonders schützenswert. Als Gesundheitsdaten werden personenbezogene Daten angesehen, die sich auf die körperliche oder geistige Gesundheit einer natürlichen Person beziehen, einschließlich der Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen, und aus denen Informationen über deren Gesundheitszustand

hervorgehen (Artikel 4 Ziffer 15 DGSVO). Diese Daten dürfen nur zu den aufgelisteten Zwecken beziehungsweise im Rahmen der genannten Rechtfertigungstatbestände verarbeitet werden, zum Beispiel zur Verteidigung von Rechtsansprüchen (Artikel 9 Absatz 2 lit f DGSVO). Neben der ausdrücklichen und jederzeit widerruflichen Einwilligung der Frau sieht Artikel 9 Absatz 2 DSGVO vor, dass die Verarbeitung beispielsweise dann zulässig ist, wenn Zwecke der Gesundheitsvorsorge, der medizinischen Diagnostik, der Versorgung oder Behandlung im Gesundheits- oder Sozialbereich auf der Grundlage einer gesetzlichen Regelung oder aufgrund eines Vertrags mit einem Angehörigen eines Gesundheitsberufs dies erforderlich machen (Artikel 9 Absatz 2 lit h [75]).

Die behandelnden Frauenärztinnen und Frauenärzte unterliegen im Rahmen ihrer ärztlichen Leistungen denselben Verschwiegenheitsregelungen, ungeachtet, ob sie die Hormon- oder die Kupferspirale einsetzen. Die umfassende ärztliche Schweigepflicht ergibt sich aus § 203 StGB [76] und der Schweigepflicht aus § 9 der Musterberufsordnung der Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä [70]).

7.3.4 Market Authorization – Zulassung / Berufsausübung

Ein rechtlicher Unterschied zwischen Hormonspirale und Kupferspirale besteht in Einordnung der Spiralen als Arzneimittel beziehungsweise als Medizinprodukt und damit einhergehend der Art der staatlichen Zulassung dieser Empfängnisverhütungsmittel.

Diese Art und Weise der staatlichen Zulassung hat zwar auf die Intervention bei den Frauen keinen direkten Einfluss, ist aber das einzige Merkmal, bei dem eine – unter rechtlichen Aspekten – unterschiedliche Behandlung der beiden Spiralen gegeben ist. Für die Frauen wirkt sich diese rechtliche Unterscheidung aber weder im Abschluss des Behandlungsvertrags noch bei der Frage der Patientenautonomie oder in Bezug auf das informationelle Selbstbestimmungsrecht aus. Die einsetzende Frauenärztin / der einsetzende Frauenarzt ist jedoch verpflichtet über die unterschiedlichen Wirkweisen der Spiralen aufzuklären, die die Gründe für die unterschiedliche Einordnung der Spiralen als Arzneimittel beziehungsweise Medizinprodukt nach sich ziehen. Definitionsgemäß unterscheiden sich Arzneimittel und Medizinprodukt anhand der objektiv-wissenschaftlich zu beurteilenden bestimmungsgemäßen Hauptwirkung (§ 3 Nr. 1 MPG) [77,78].

7.3.4.1 Kupferspirale

Das Medizinproduktegesetz wurde am 26. Mai 2021 durch das Medizinprodukte-Recht-Durchführungsgesetz für alle Produkte im Anwendungsbereich der Verordnung (EU) 2017/745 abgelöst [66,79].

Die EU-Verordnung über Medizinprodukte (MDR) vom 5. Mai 2017 [80] setzt heute rechtlich neue Maßstäbe, weil sie zur Vermeidung einer Fragmentierung des EU-Binnenmarktes

gegenüber den Rechtsunterworfenen, den „Wirtschaftsakteuren“, direkte Rechtswirkung entfaltet, ohne in nationales Recht überführt werden zu müssen [78]. Sie enthält die rechtlichen Anforderungen an das erstmalige Inverkehrbringen (erstmalige Abgabe vom Hersteller an den Handel oder Endverbraucher) und die erstmalige Inbetriebnahme von Medizinprodukten (Bereitstellung zum Gebrauch) im europäischen Wirtschaftsraum. Die Begriffsbestimmung findet sich in Artikel 2 Nr. 1 MP-VO. Dort ist legaldefiniert, was man unter einem Medizinprodukt versteht [77].

Ein Medizinprodukt ist ein Instrument, ein Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, eine Reagenz, ein Material oder ein anderer Gegenstand, das dem Hersteller zufolge für Menschen bestimmt ist und allein oder in Kombination einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke erfüllen soll:

- Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten;
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensieren von Verletzungen oder Behinderungen;
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorgangs oder Zustandes;
- Gewinnung von Informationen durch die in vitro Untersuchung von aus dem menschlichen Körper – auch aus Organ-, Blut- oder Gewebespenden – stammenden Proben und
- Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper, die weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird (Artikel 2 Nr. 1 MP-VO) [77].

Die Kupferspirale ist demnach per definitionem ein Medizinprodukt.

Die Kupferspirale ist gemäß § 4 MPG Regel 13 ein Medizinprodukt der Klasse III Regel 13[81]. Bei ihr erschwert das Material, aus dem sie besteht (Kupfer), die Befruchtung und Einnistung der befruchteten Eizelle / der Blastocyste für bis zu 6 Jahre.

Als Medizinprodukt unterliegt die Kupferspirale dem Haftungsregime der MP-VO und der mit ihr zusammenhängenden Vorschriften. d.h. im Schadensfall des Produkthaftungsgesetzes und der Produzentenhaftung [77]. Zuständige Stellen für Zulassung und Überwachung der Kupferspirale sind dort festgelegt.

Im Medizinschadensfall (sollte dieser auf eine fehlerhafte Spirale selbst zurückzuführen sein, beispielsweise eine gebrochene Spirale) führt diese unterschiedliche Einordnung als Arzneimittel versus Medizinprodukt zu unterschiedlichen Anspruchsgrundlagen der Frauen auf Schadensersatz gegenüber den Herstellern der beiden Spiralen (84 ff AMG, Produkthaftungsgesetz oder Produzentenhaftung (§ 823 BGB) [77].

Dabei kann ein Schaden aus einem Medizinprodukt verschiedene Ursachen haben. Nicht jedes Problem mit einem Medizinprodukt ist auf eine Pflichtverletzung des Herstellers zurückzuführen. Reagiert eine Frau etwa allergisch auf eine Spirale oder macht die Ärztin oder der Arzt einen Fehler bei der Anwendung, haftet der Hersteller nicht. Nur wenn das Medizinprodukt selbst einen Fehler aufweist und somit dem Leben, dem Körper oder der Gesundheit der Frau schadet, liegt die Haftung primär beim Hersteller (§ 1 ProdHaftG). Dabei muss die Frau den Produktfehler nachweisen. Zentrales Element der verschuldensunabhängigen Produkthaftung ist § 3 ProdHaftG, in dem die schadensersatzbegründenden Fehler des Medizinprodukts aufgelistet sind. Weitere Voraussetzung für die Haftung des Herstellers sind das Bestehen eines Gesundheitsschadens und die Ursächlichkeit zwischen Fehler und Schaden.

7.3.4.2 Hormonspirale

Schwierig ist in der Praxis die Abgrenzung von Medizinprodukt zu Arzneimittel. Maßgebliches Abgrenzungskriterium ist insoweit die bestimmungsgemäße Hauptwirkung des Produkts. Das Medizinprodukt darf seine Hauptwirkung weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreichen. Die Begriffe pharmakologische, immunologische und metabolische Wirkung werden in der MEDDEV Guideline 2.1/3 erläutert und definieren das Arzneimittel [78,82]. Bei der Hormonspirale hat insbesondere die stetige Abgabe von Levonorgestrel die empfängnisverhütende Wirkung. Dies ist eine metabolische Wirkung, welche definiert wird als Beeinflussung der chemischen Prozesse, welche an normalen, im menschlichen Körper ablaufenden Prozessen beteiligt sind, einschließlich deren Start, Stoppen oder Änderung der Geschwindigkeit.

Im Falle von Kombinationsprodukten aus Medizinprodukt und Arzneimittel, die ein integrales Ganzes bilden, hängt die führende Rechtsgrundlage von der hauptsächlichen Wirkweise ab. [77].

Die Hormonspirale ist daher per definitionem ein Arzneimittel (§ 2 Arzneimittelgesetz [83]). Sie gibt beständig eine geringe Menge des Hormons Levonorgestrel ab und schützt ab dem Moment des Einsetzens (je nach Typ und Abgabemenge) für 3 bis 5 Jahre vor einer Einnistung einer befruchteten Eizelle / einer Blastocyste.

Als Arzneimittel unterliegt die Hormonspirale dem Haftungsregime des Arzneimittelgesetzes und damit zusammenhängender Vorschriften. Im Schadensfall gelten demnach vorrangig die §§ 84 ff AMG. Zuständige Stellen für Zulassung und Überwachung sind im AMG festgelegt. Zuständige Stellen für Zulassung und Überwachung sind dort festgelegt.

§§ 84 ff AMG normieren die Haftung für Arzneimittelschäden und nennen die Grundvoraussetzungen, unter denen ein Arzneimittelhersteller verschuldensunabhängig für Arzneimittelschäden haftet. Zwar muss die geschädigte Frau beweisen, dass die -fehlerhafte-

Hormonspirale der Grund oder zumindest mitursächlich für ihre Gesundheitsverletzung ist, es kommt ihr aber die in § 84 Abs. 2 Satz 1 AMG normierte Kausalitätsvermutung zur Hilfe [77,84].

Durch eine Reihe von europäischen Richtlinien ist in den letzten Jahrzehnten das Arzneimittelrecht in der Europäischen Union weitgehend harmonisiert worden. Als Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates wirkt die Richtlinie 2001/83/EG mittelbar, indem sie die Mitgliedstaaten der Europäischen Union verpflichtet, die Richtlinie in nationale Gesetze umzusetzen. Der Anwendungsbereich der Richtlinie wurde 2002 auf den ganzen EWR ausgedehnt. In Deutschland sind diese Richtlinien durch das Arzneimittelgesetz und untergesetzliche Verordnungen und Verwaltungsvorschriften und nationales Recht umgesetzt worden [84].

7.3.4.3 Zulassung / Approbation der einsetzenden Ärztin / des einsetzenden Arztes

Das Einsetzen beider Spiralen erfolgt als Ausübung der Heilkunde gleichermaßen durch eine Ärztin oder einen Arzt, denn Heilkunde darf nicht von jeder oder jedem ausgeübt werden (§ 2 Abs. 1 Bundesärzteordnung). Ausbildung und staatliche Prüfung normiert und überlässt in § 4 Abs. 1 Bundesärzteordnung weitere Regelungen (so beispielsweise die Approbationsverordnung für Ärzte) dem Ordnungsgeber. Die Tätigkeit als Ärztin oder Arzt bedarf der staatlichen Genehmigung einer Approbationsbehörde, die nach dem jeweiligen Landesrecht bestimmt wird.

Sollen gesetzlich krankenversicherte Frauen ambulant behandelt werden, insofern als ihnen eine der Spiralen eingesetzt werden, muss die Ärztin / der Arzt als Fachärztin / Facharzt für Frauenheilkunde als Vertragsärztin / -arzt zur Behandlung gesetzlich versicherter Frauen zugelassen sein. Die Voraussetzungen für die Zulassung regeln das SGB V, die Ärzte-Zulassungsverordnung und die Bedarfsplanungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Die Erfüllung der Voraussetzungen des § 28 Abs.1 SGB V sind Bedingung für die Erstattungsfähigkeit der ärztlichen Leistung [85,86]. Die Fachgruppe der Frauenärztinnen und Frauenärzte ist der sogenannten Bedarfsplanung (§ 99 ff SGB V) unterworfen, das heißt, für eine Zulassung als gynäkologisch tätige Vertragsärztin / Vertragsarzt muss ein Versorgungsbedarf bestehen (§ 95 Abs. 1 und Abs. 13 SGB V) [87].

7.3.5 Klinische Anwendungsstudien und Geistiges Eigentum

Im Rahmen dieses HTA-Berichtes wurden keine klinischen Studien in Auftrag gegeben oder zu seiner Erstellung gebraucht, weshalb die damit verbundenen rechtlichen Aspekte nicht zu untersuchen waren.

Die Technologie der Spiralen ist eine Erfindung, die seit langem (im Fall der Hormon- sowie der Kupferspirale) besteht und bereits als geistiges Eigentum des Erfinders geschützt sein

dürfte. Für die Fragestellung dieses HTA-Berichts spielen die Frage des Geistigen Eigentums an der Technologie der jeweiligen Spiralen für die Frauen keine Rolle.

7.3.6 Kostenerstattung im Gesundheitswesen

Gesetzlich versicherte Frauen bis zum vollendeten 22. Lebensjahr haben Anspruch auf Versorgung mit verschreibungspflichtigen empfängnisverhütenden Mitteln, das heißt, auf Übernahme der Behandlungskosten und Materialkosten (§24a Abs. 2 SGB V [88]). Konkretisiert wird der § 24 a SGB V durch die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses „Richtlinie zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch“ [89].

Eine Kostenübernahme durch die Gesetzlichen Krankenversicherungen ungeachtet der Spiralenart ist daher nur vorgesehen für Frauen, die das 22. Lebensjahr noch nicht vollendet haben (vergleiche Abschnitt 6). Diese sinnvolle Regelung führt zu der Frage nach der inneren Rechtfertigung des Ausschlusses der Versorgung mit Antikonzeptiva für Personen, die zwar älter als 22, aber finanziell bedürftig sind. Das betrifft insbesondere die Empfängerinnen von Grundsicherungsleistungen nach dem SGB II und dem SGB XII. Dazu steht die Rechtsprechung bislang auf dem Standpunkt, dass die Kosten für die »Pille« wie für Kondome aus der Regelleistung zu bestreiten sind, also nicht als einmalige Leistungen vom Grundsicherungsträger übernommen werden müssen [78].

Für alle übrigen Frauen, bei denen eine Schwangerschaftsverhütung nicht medizinisch indiziert ist, das heißt, außerhalb einer Krankenbehandlung im Sinne der Richtlinie, besteht lediglich ein Anspruch auf Übernahme der Beratungs- und Verschreibungskosten (§ 24 a Abs. 1 SGB V [88]). Dies umfasst die ärztliche Beratung, einschließlich der in der o.g. Richtlinie aufgeführten Untersuchungen und die Verordnung der empfängnisverhütenden Mittel.

Gegebenenfalls hat eine Abgrenzung im Einzelfall zwischen Empfängnisverhütung und Krankenbehandlung (beispielsweise im Fall eines genetisch bedingten erhöhten Risikos gesundheitlicher Schädigungen durch eine Schwangerschaft) zu erfolgen, um die Erstattungsfähigkeit für Frauen zu begründen [90: 8]. Wenner weist darauf hin, dass der Ausschluss des Abs. 2 unabhängig davon eingreift, mit welcher Absicht der Eintritt einer Schwangerschaft verhindert werden soll [78].

Außerhalb des GKV-Systems ist die Kostenübernahme von der jeweiligen Privatversicherung, den Allgemeinen Versicherungsbedingungen der Privatversicherung und dem individuell geschlossenen Versicherungsvertrag [69] abhängig, wobei die Muster-Allgemeinen Versicherungsbedingungen der Privatversicherung[91] eine Erstattungspflicht nicht vorsehen. Entscheidend ist die individualvertragliche Regelung.

Bei der Höhe der Kosten ist die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) als zwingendes Preisrecht ausschlaggebend. Die jeweilige Spirale ist von der privat versicherten Frau ebenfalls zu zahlen.

Hinzukommt, dass die Leistung, das heißt, das Einlegen einer Spirale zur Empfängnisverhütung – soweit es keine Krankenbehandlung ist – keine steuerfreie Leistung ist und somit die Frau zusätzlich noch die Umsatzsteuer in jeweiliger Höhe zu entrichten hat [92].

7.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

Die orientierenden Recherchen ergaben keine Hinweise auf organisatorische Aspekte, die insbesondere auf Unterschiede zwischen den beiden Spiralen hinwiesen. Teilweise überlappen sich die Aspekte zu sozialen und organisatorischen Aspekten. Zum Beispiel spielen die Qualifikation und die Meinungen/Einstellungen des medizinischen Personals eine Rolle, wenn es um das Einsetzen der Spiralen geht. Vorbehalte können zu einem deutlich zurückhaltenderen Einsatz führen [52,54,55].

Hierbei stellt sich die Frage, wie Informationen und Entscheidungshilfen die betroffenen Frauen erreichen und an welcher Stelle im Behandlungspfad diese Information erforderlich und hilfreich ist [62-64]. Das NICE gibt genaue Hinweise dazu, welche Inhalte die Information im Beratungsgespräch abdecken sollte [60]:

- Effektivität der Kontrazeptiva
- Nutzungsdauer
- Risiken und mögliche Begleit- und Nebenwirkungen
- Weitere Vorteile, die über das Ziel der Verhütung hinausgehen
- Beschreibungen des Einsetzens und der Entfernung
- Wann man sich während der Nutzungszeit professionelle Hilfe suchen sollte

8 Diskussion

8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Bei den Recherchen im Rahmen dieses Berichts wurden 16 systematische Übersichten oder HTA-Berichte identifiziert, die im Titel- und Abstractscreening relevant für die vorliegende Fragestellung erschienen (vergleiche Abschnitt A9.1.2). Im Rahmen des Volltextscreenings stellte sich jedoch heraus, dass die Fragestellungen dieser Arbeiten nicht der vorliegenden entsprachen, sodass keine herangezogen werden konnte. In den meisten dieser Arbeiten wurde der direkte Vergleich zwischen Hormon- und Kupferspirale nicht untersucht. Einige untersuchten den Vergleich intrauteriner Kontrazeptionsmethoden mit anderen Formen der reversiblen Langzeitverhütung (zum Beispiel oraler Kontrazeptiva oder subdermaler Depot-Implantate). Aus diesen Arbeiten konnte zum direkten Vergleich kein Ergebnis extrahiert werden. Andere Übersichtsarbeiten untersuchten den Zeitpunkt des Einsetzens (beispielsweise unmittelbar nach dem Geburtsvorgang, beziehungsweise nach einem Schwangerschaftsabbruch), Spiralen mit unterschiedlichen Dosismengen beziehungsweise Oberflächengrößen oder den Nutzen von Spiralen zur Notfallkontrazeption. Damit ist die vorliegende Arbeit nach unserem Kenntnisstand die erste systematische Übersicht zum direkten Vergleich von Kupfer- und Hormonspirale. Dies erscheint insofern besonders, als dass zu dieser Fragestellung im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts 8 RCTs identifiziert werden konnten. Insbesondere bezüglich der Begleit- und Nebenwirkungen der beiden Spiralen im Vergleich zueinander liefert der vorliegende Bericht daher neue Erkenntnisse.

Interessant erscheint der Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen einer Tagung des Arbeitskreis Frauengesundheit aus dem Jahr 2019. Hier waren vor allem die beiden Vorträge zur Hormonspirale (Buhse 2019 [93]) und zur Kupferspirale von Bedeutung (Florack 2019 [94]), die auf einer systematischen Sichtung der Literatur zu den beiden Spiralen basierte. Es wurde zwar kein direkter Vergleich angestellt, dafür lag ein Fokus auf Frauen unter 18 Jahren, die in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht werden konnten.

Die Arbeit zu den Hormonspiralen kommt bezüglich der Endpunkte Schwangerschaftsverhütung, Schmerzen beim Einsetzen, Ausstoßung (Expulsion) und Entzündungen zu ähnlichen Ergebnissen wie der vorliegende HTA-Bericht.

Die Arbeit von Florack 2019 [94] erweitert den Horizont der vorliegenden Arbeit insofern, als dass sie für die Begleit- und Nebenwirkungen der Spiralen auch nicht-randomisierte Studien und Übersichten von solchen Studien berücksichtigt. Eine dieser Übersichten ist die von Jatlaoui 2017 [95]. Hier werden Sicherheit, Ausstoßungsraten (Expulsion), Entzündungen und andere Nebenwirkungen bei jüngeren (≤ 25 Jahre) und älteren (> 25 Jahre) Frauen verglichen. Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen sind hinsichtlich der Begleit- und Nebenwirkungen insgesamt eher geringfügig. Nur für die Gruppe der jüngeren Frauen

beschreibt Jatlaoui (2017) ein höheres Risiko für eine Ausstoßung der Spirale im Vergleich zu den älteren Frauen. Die Ergebnisse des Reviews decken sich weitgehend mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Nutzenbewertung, wobei letztere nicht altersstratifiziert erfolgte und daher keine Rückschlüsse auf Unterschiede zwischen Altersgruppen möglich sind.

8.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien

Es wurden zwei Leitlinien identifiziert, die für den Vergleich mit dem vorliegenden HTA-Bericht herangezogen werden können. Die deutsche S3-Leitlinie zur hormonellen Empfängnisverhütung [96] und die englische Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [97].

Die deutsche S3-Leitlinie trifft primär Aussagen zur Hormonspirale. Die Kupferspirale findet in einer Empfehlung (Evidenzbasierte Empfehlung 4.E32) Erwähnung: Sie wird als effektivste Option zur Notfallkontrazeption hervorgehoben und besonders für Frauen ab einem BMI ≥ 30 kg/m² empfohlen (Evidenzgrad 1-, Empfehlungsgrad B). Die Notfallkontrazeption ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts, der auf den Vorschlag einer Bürgerin zurück geht. Die Leitlinie empfiehlt die Hormonspirale für Frauen mit Hypermenorrhoe, mit dem Ziel die Stärke und Dauer der Blutungen zu reduzieren. Der vorliegende HTA-Bericht bestätigt die blutungsreduzierende Wirkung der Hormonspirale (siehe Ergebnisse zur Amenorrhoe und Stärke der Blutungen).

Die englische NICE-Leitlinie geht auf verschiedene langwirksame reversible Verhütungsmethoden ein (einschließlich beider Spiralen, Injektionen und Hormon-Implantate) und betont deren lang andauernde Verhütungswirkung. Anders als verhaltensabhängige Methoden wie orale Kontrazeptiva oder Kondomnutzung sieht die NICE-Leitlinie in der langfristigen Verhütungswirkung große Vorteile zur Vermeidung unerwünschter Schwangerschaften. Auch die Nutzenbewertung dieses HTA-Berichts bestätigt die hohe und lang andauernde kontrazeptive Wirksamkeit beider Spiralen, mit leichten Vorteilen für Hormonspiralen. Wichtigste erste Empfehlung in der NICE-Leitlinie ist, dass Frauen, die eine Verhütung benötigen, über alle zur Verfügung stehenden Methoden der Verhütung, einschließlich langfristiger Methoden, informiert werden sollten, nicht zuletzt, um die Patientenautonomie sicher zu stellen. Die NICE-Leitlinie betont zudem, dass es für die Nutzung und Akzeptanz von Spiralen durch Frauen wesentlich ist, deren Vor- und Nachteile zu kennen einschließlich Wirksamkeit (auch nicht-kontrazeptive Wirksamkeit), Dauer der Wirksamkeit, Risiken / Nebenwirkungen, Prozess des Einsetzens und Herausnehmens, und Aufklärung darüber, was zu tun ist, wenn Probleme auftreten. Besonders über die Begleit- und Nebenwirkungen und Risiken der Spiralen sollten Frauen richtig und ausführlich aufgeklärt werden, sowie auch die nicht-verhütungsbezogenen Wirkungen kennen (zum Beispiel blutungsmindernde Wirkung der Hormonspirale (bis hin zur Amenorrhoe) und blutungssteigernde Wirkung der Kupferspirale). Die NICE-Leitlinie betont in diesem Zusammenhang

auch die Bedeutung gut informierter und ausgebildeter Ärzte und Ärztinnen, die zum einen gut geschult sein sollten, um die Frauen angemessen über die Vor- und Nachteile der Spiralen zu informieren. Zum anderen müssen sie gut ausgebildet sein, um diese einzusetzen, herauszunehmen und möglicherweise in Zusammenhang mit den Spiralen auftretenden Komplikationen und Nebenwirkungen angemessen zu erkennen und zu behandeln. Diese Empfehlungen scheinen angesichts der Ergebnisse unserer Befragung von Spiralen-Nutzerinnen und angesichts der Informationen der klinischen Sachverständigen im Projekt auch für das deutsche Versorgungssetting relevant. Die beiden nicht-repräsentativen Befragungen geben zumindest Hinweise darauf, dass Frauen in Deutschland nicht regelhaft und oft nicht ausreichend über die Spiralen als Verhütungsmöglichkeit informiert werden. Auf der anderen Seite betont die NICE-Leitlinie die Bedeutung einer informierten und freien Verhütungsentscheidung im Sinne der Patientenautonomie. Eine gut informierte und völlig freie Entscheidung prägt langfristig die Adhärenz zur gewählten Verhütungsmethode und das Wechselverhalten. Angesichts der auch in diesem HTA-Bericht bestätigten hohen Wirksamkeit und einer auch in Deutschland möglicherweise sehr guten relativen Kosteneffektivität der Spiralen wäre es auch für das deutsche Versorgungssetting wichtig, die Spiralen und andere langfristige Verhütungsmethoden regelhaft als Verhütungsmethoden zu benennen und Frauen hierüber angemessen aufzuklären, um ihnen eine freie und informierte Verhütungsentscheidung zu ermöglichen.

Die NICE-Leitlinie gibt für das Vereinigte Königreich an, dass die Inanspruchnahme langfristiger Verhütungsmethoden niedrig ist: ca. 12 % der Frauen zwischen 16 und 49 Jahren nutzen diese, im Vergleich zu 25 %, die jeweils die Pille nehmen oder Kondome nutzen. In Deutschland ist die Zahl der Nutzerinnen langfristiger Verhütungsmethoden ähnlich niedrig. Beispielsweise nutzen nur circa 10 % der Frauen zwischen 18 und 49 Jahren die Spirale - im Vergleich zu 47 % beziehungsweise 46 %, die jeweils die Pille und / oder Kondome nutzen [5]. Gleichzeitig berichtet die aktuelle BZgA-Erhebung, dass insbesondere in der jüngsten Altersgruppe eine starke Abnahme von Pillennutzerinnen zu sehen ist und dass diese Frauen Skepsis gegenüber hormonbasierten Verhütungsmethoden äußern. Vor diesem Hintergrund erscheint die Bedeutung einer guten und umfassenden Informierung und Aufklärung von Frauen bezüglich aller verfügbaren Verhütungsmethoden - wie auch von der NICE Leitlinie gefordert – auch für Deutschland wichtig.

8.3 HTA-Bericht im Vergleich zu weiteren nicht-randomisierten Studien

Die Suche zur Nutzenbewertung des vorliegenden Berichts beschränkte sich auf randomisiert-kontrollierte Studien. Diese liefern die höchste Ergebnissicherheit in Bezug auf die jeweils der Intervention kausal zuschreibbare Effekte. Gleichwohl gibt es Studientypen, die weitere relevante Informationen liefern können. Beispielsweise lassen sich durch klinische Register oder prospektive Kohortenstudien Langzeiteffekte bei einer größeren Anzahl an Untersuchungsteilnehmerinnen und -teilnehmern einschätzen. Eine im Rahmen der orientierenden

Recherchen identifizierte Übersichtsarbeit fasst die Ergebnisse solcher Studien hinsichtlich des Endpunkts Ovarialkarzinom zusammen und kommt zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz des Ovarialkarzinoms durch die Nutzung einer Spirale im Vergleich zu anderen Methoden ohne Spirale möglicher Weise um 30 % gesenkt werden kann [98]. Lediglich eine der 9 in dieser Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien schloss Frauen mit Kupferspiralen ein, 2 mit Hormonspiralen. In den restlichen 6 Studien war der Spiralentyp nicht näher spezifiziert.

Auch vergleichende Interventionsstudien ohne aktive Zuteilung zu den Interventionsgruppen oder Kohortenstudien können Hinweise auf Risiken beziehungsweise Nebenwirkungen geben, sofern sie methodisch gut durchgeführt und für potenzielle Confounder kontrolliert sind. Eine Metaanalyse solcher Studien, die der Frage der Brustkrebshäufigkeit infolge des Einsetzens einer Hormonspirale nachgeht, findet in 4 Studien keinen Zusammenhang [99].

Eine retrospektive Auswertung einer Kohorte von 10.674 Frauen an der Columbia-Universität zeigt in einer Propensity-Score-gematchten Analyse eine leicht höhere Inzidenz für höhergradige Neoplasien des Zervix mit 2,4 Fällen (Hormonspirale) versus 5,2 Fällen (Kupferspirale) pro 1.000 Probandinnenjahren [100]. Eine dänische Registeranalyse mit 60.551 Teilnehmerinnen kommt hingegen zu annähernd gleichen Inzidenzen für CIN3 oder höhere Läsionen, bei Frauen mit anfänglich unauffälliger Zytologie [101].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in nichtrandomisierten Studien eine leichte Reduktion der Inzidenz von Ovarialkarzinomen durch die Nutzung von Spiralen festzustellen ist. Ob diese protektive Wirkung von Hormon- oder von Kupferspiralen höher ist, lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht sicher ableiten. Bezüglich der Brustkreb- und der Zervix-Karzinom-Inzidenzen sind die Ergebnisse bisher weniger eindeutig.

Hervorzuheben ist auch die EURAS-Studie, die in einem multinationalen, prospektiven, nicht-vergleichenden Kohortendesign die beiden Spiralen an 61.448 Frauen bezüglich möglicher Uterusperforationen untersuchte. Bei niedrigen Inzidenzen und überwiegend benignen Verläufen wurden keine Unterschiede bezüglich dieses Risikos gefunden (1,4 pro 1.000 Einlagen von Hormonspiralen und 1,1 pro 1.000 Einlagen von Kupferspiralen [102]).

8.4 Kritische Reflexion des Vorgehens

Der vorliegende Bericht befasst sich mit der Nutzenbewertung einer Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte mit Schwerpunkt Begleit- und Nebenwirkungen. Ebenso sollen Interventionskosten, eine gesundheitsökonomische Analyse, und eine Darstellung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention (=dem Einsatz der Spiralen) verbunden sind, aufbereitet werden (vergleiche Abschnitt 2).

In der methodischen Literatur gibt es Untersuchungen, die eine Zusammenfassung von Schadensaspekten im Rahmen von systematischen Übersichten kritisch betrachten. Zum Beispiel weisen Chou et al. darauf hin, dass die Dokumentation von Schadensendpunkten in klinischen Studien sehr mangelhaft sei (Operationalisierung, Erfassung, Qualitätskontrolle) [103]. Schadensendpunkte lägen häufig nicht im primären Fokus der Studienautorinnen / -autoren oder der Reviewer, sodass sie deutlich seltener und unvollständiger erfasst würden als Nutzenendpunkte, die meist als primäre Endpunkte definiert seien. Daher liege neben dem Reportingbias häufig das Problem der zu geringen Teststärke („power“) vor, die einen aussagekräftigen Vergleich zwischen den Gruppen bezüglich der Schadensendpunkte nicht ermögliche. Dieses könne nur in den wenigsten Fällen durch Metaanalyse und ein Poolen der Schadensschätzer aus verschiedenen Studien geheilt werden, da Messmethoden und Operationalisierungen in diesen oftmals zu heterogen seien.

Auch in der vorliegenden Arbeit war eine quantitative Ergebnissynthese (Metaanalyse) der Daten nicht möglich. Gründe dafür waren die sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume (1 bis 7 Jahre), die sehr heterogene Operationalisierung der Endpunkte (zum Beispiel „hormonelle Abbruchgründe“) und die verschiedenen Analyseverfahren (time-table-Methoden versus Raten zu bestimmten Zeitpunkten).

Deutlich besser dokumentiert sind groß angelegte, prospektive, jedoch nicht randomisierte Studien [101,104]. Hier bleibt aber trotz aller Bemühungen um Adjustierung die Frage offen, ob gefundene Unterschiede kausal auf die jeweilige Spiralenart zurückzuführen sind.

Da für die Fragestellung des vorliegenden Berichts 8 RCTs identifiziert werden konnten, die zusammen über 10.000 Frauen einschlossen, konnte in einigen Fällen ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. 3 der 8 Studien schlossen jeweils über 2.500 Frauen ein, sodass innerhalb dieser Studien eine einheitliche Operationalisierung der Schadensendpunkte und dieselben Nachbeobachtungszeiten und Analysemethoden angewendet wurden. Darüber hinaus glichen wir die Ergebnisse unserer Analyse der RCTs mit jenen der großen Register ab, welche unsere Anhaltspunkte bekräftigten.

Zwei Eigenschaften der 8 eingeschlossenen Studien verdienen jedoch eine besondere Aufmerksamkeit. Soweit dies den Angaben in den Publikationen zu entnehmen war, wurden in allen 8 Studien Hormonspiralen des Typs Mirena mit Abgabe von 20 µg Levornorgestrel pro Tag eingeschlossen. Ebenso gilt für die Kupferspiralen, dass es sich in 7 von 8 Studien um die Spirale des Typs T380A (mit einer Oberfläche von 380 mm²) handelte. Kupferketten oder Kupferperlenball-Produkte wurden in die Vergleiche in den Studien nicht eingeschlossen (vgl. Abschnitt A3.2). Zu Hormonspiralen mit geringeren Hormon-Abgabemengen, zu Kupferspiralen mit geringerer Kupferabgabe und zu Kupferketten beziehungsweise Kupferperlenball-Produkten konnte in diesem HTA-Bericht keine vergleichende Studie

identifiziert werden. Die beschriebenen Ergebnisse sind daher nur für die untersuchten Produkte aussagekräftig.

Hersteller von Spiralen argumentieren, dass die neueren Hormonspiralen beziehungsweise andere Arten von Spiralen, wie Kupferperlenbälle, häufig kleiner sind, eine bessere Passform haben und weniger Hormone beziehungsweise Kupfer freigegeben. Sie sollen daher nach Angaben der Hersteller weniger Schmerzen beim Einsetzen verursachen, insbesondere bei jungen Frauen, und weniger Nebenwirkungen verursachen. Manche Hormonspiralen setzen deutlich weniger Hormone frei und sollen so weniger hormonbedingte Begleit- und Nebenwirkungen verursachen. Sie wirken aber vermutlich nicht so gut gegen Dysmenorrhoe oder Blutungsstörungen. Da Ergebnisse aus RCTs zu diesen Produkten und Darreichungsformen nicht identifiziert werden konnten, können hierzu keine evidenzbasierten Aussagen getroffen werden. Zu Hormonspiralen mit geringeren Hormon-Abgabemengen steht die Finalisierung eines kleineren RCT aus [24].

Eine zweite Besonderheit betrifft die in den RCTs eingeschlossenen Frauen. In 6 von 8 Studien war das Vorliegen mindestens einer Schwangerschaft ein Einschlusskriterium. In den beiden anderen Studien lag die mediane Parität bei 2-3. Die mediane Parität aller eingeschlossenen Studien lag zwischen 1 und 3. Das bedeutet, dass die Hälfte der eingeschlossenen Frauen bereits 1-3 Kinder geboren hatte. Die Ergebnisse der ausgewerteten Studien sind daher nur für Frauen übertragbar und aussagekräftig, die bereits schwanger waren. Das mediane Alter der Frauen lag zudem zwischen 26,5 und 31,4 Jahren (vergleiche

Tabelle 14). Ältere oder jüngere Frauen waren in den Studien unterrepräsentiert. Damit sind die Ergebnisse auch hier nur bedingt übertragbar.

Die Infektion mit HIV erscheint nach den Ergebnissen der hier eingeschlossenen Studien kein Effektmodifikator bezüglich der hier untersuchten Endpunkte (Effektivität der Verhütung, Begleit- und Nebenwirkungen) zu sein. Insofern wurden die Ergebnisse gemeinsam mit den anderen Studien betrachtet.

Weitere Studien zu jüngeren oder älteren Frauen, sowie Frauen ohne vorherige Geburten, oder auch zu neueren Spiralentypen oder Darreichungsformen wären hilfreich, um die Versprechen der Hersteller mit Evidenz zu hinterlegen.

9 Schlussfolgerung

Die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts bezog sich zum einen darauf, den Nutzen einer Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung zu untersuchen. Hierbei lag ein Schwerpunkt auf der Frage, ob sich die beiden Spiralen hinsichtlich ihrer Begleit- und Nebenwirkungen unterscheiden. Weitere Fragestellungen dieses Berichts waren die Bestimmung der Kosten und die Bewertung der Kosteneffektivität der Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale, sowie die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit den medizinischen Interventionen verbunden sind.

Insgesamt konnten zu dieser Fragestellung aus 8 randomisierten kontrollierten Studien 33 Endpunkte bewertet werden, die zu 7 Endpunktgruppen zusammengefasst wurden. Für die Endpunktgruppe „Schwangerschaft und Ausstoßung“ (4 Endpunkte) zeigte sich bei hoher schwangerschaftsverhütender Wirksamkeit beider Spiralen ein Anhaltspunkt für einen geringen Vorteil der Hormonspirale bezogen auf den Endpunkt „Schwangerschaften (alle)“. In der Endpunktgruppe „Auswirkungen auf die Regelblutung“ (6 Endpunkte) ergab sich ein Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten verschiedener Blutungsveränderungen bei Kupferspiralen (Endpunkte: „Amenorrhoe“ und „Hypomenorrhoe“). Für den Endpunkt „Verstärkte Regelblutung“ (Hypermenorrhoe beziehungsweise Menorrhagie) ergab sich ein Anhaltspunkt für ein häufigeres Auftreten bei Kupferspiralen. In der Endpunktgruppe „Schmerzen“ zeigten sich für die 3 Einzelendpunkte keine Unterschiede. In der Gruppe „Entzündungen und andere Beschwerden“ zeigte sich bei den 3 Einzelendpunkten lediglich beim Endpunkt „Andere Beschwerden“ ein Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten bei Kupferspiralen. In der Endpunktgruppe „Gründe für eine Entnahme“ wurden 8 Einzelendpunkte zusammengefasst. Bei einem („andere, nicht spiralenbedingte Gründe“) zeigte sich ein Anhaltspunkt für seltenere Entnahmen der Kupferspiralen. Für die Endpunktgruppe „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ konnte für keine der gemessenen Dimensionen ein Unterschied gefunden werden. Zusätzlich wurden Ergebnisse zu 8 ergänzenden Endpunkten extrahiert, aus denen jedoch keine Nutzensaussagen abgeleitet wurden.

Für alle 8 eingeschlossenen Studien gilt, dass sie aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung und einiger anderer methodischer Mängel ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Außerdem werden in den Studien ausschließlich Hormonspiralen mit 52 mg Levonorgestrel und überwiegend Kupferspiralen mit 300 mm² Oberfläche verwendet. Damit sind die Aussagen des Berichts nur bedingt auf Weiterentwicklungen der Spiralen übertragbar. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf jüngere (< 18 Jahre) oder ältere Frauen (> 40 Jahre), sowie Frauen, die noch kein Kind geboren haben, unklar.

Weitere Studien, die relevante Ergebnisse zum Vergleich der Spiralen oder ihrer Weiterentwicklungen liefern würden, sind in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Die Bestimmung der Kosten kommt nach den Berechnungen in diesem Bericht zu dem Ergebnis, dass diese für eine Hormonspirale für 5 Jahre insgesamt in einer Spanne zwischen 300 € und 850 € liegen und für eine Kupferspirale zwischen 200 € und 750 € (siehe Abschnitt 6.1). Diese Schätzungen schließen Nachsorgeuntersuchungen und eine Herausnahme der Spiralen ein. Die tatsächlichen Kosten innerhalb der genannten Spannen hängen vom Preis der jeweiligen Spirale, den Abrechnungsmodalitäten (insbesondere EBM vs. GoÄ) und dem Alter und der individuellen Situation der jeweiligen Patientin ab. Der Großteil der Kosten wird grundsätzlich durch die GKV erstattet, sofern eine Frau jünger als 22 Jahre ist. Frauen, die 22 Jahre oder älter sind, müssen die Kosten fast vollständig selbst tragen.

Die Analyse der Kosteneffektivität beider Spiralen ergab, dass diese im Vergleich zu anderen Verhütungsmethoden kosten-effektiv sind. Dies ist insbesondere auf die lange Anwendungsdauer und die vergleichsweise hohe Effektivität der Spiralen zurückzuführen. In den gesichteten Modellen aus den USA und dem Vereinigten Königreich war die Kupferspirale meist die kosteneffektivste Verhütungsmethode oder eine der kosteneffektivsten Methoden. Die Hormonspirale war zwar etwas teurer, dabei aber auch etwas effektiver, und damit ebenfalls kosteneffektiv. Auch für Deutschland ist davon auszugehen, dass die beiden Spiralen vergleichsweise kosteneffektive Verhütungsmethoden sind, insbesondere im Vergleich zu keiner Verhütung, Kondom- oder Pillennutzung.

Die Kosten der intrauterinen Kontrazeptionsmethoden fallen überwiegend direkt beim Einsetzen an. Jedoch ist die Frau dann auch für mehrere Jahre geschützt. Hingegen verteilen sich die Kosten anderer Verhütungsmethoden, insbesondere der Pille, über die Quartale beziehungsweise das Jahr und fallen dadurch nicht sofort ins Gewicht. Dies könnte bedeuten, dass insbesondere jüngere oder sozial / ökonomisch schlechter gestellte Frauen sich spontan eher für eine kurzfristige im Vergleich zu einer langfristigen Methode entscheiden. Dem steht entgegen, dass die Spiralen in Modellierungen eine sehr gute Kosten-Effektivität im Vergleich zu anderen Verhütungsmethoden gezeigt haben. Sie sind daher aus ökonomischer Sicht sowohl für die GKV als auch für die Frauen als Selbstzahlerinnen eine kosteneffektive Alternative.

Bei der Aufarbeitung der ethischen Aspekte, die mit den beiden medizinischen Interventionen verbunden sind, standen auf der Grundlage der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung sowie der Bestimmung der Kosten und der Bewertung der Kosteneffektivität die unterschiedlichen Begleit- und Nebenwirkungen im Mittelpunkt der Betrachtung. Hierbei lag der Fokus auf deren Auswirkungen auf die Autonomie im Sinne selbstbestimmter Entscheidungen zwischen Kupfer- und Hormonspirale.

Beide Spiralen sind geeignet, basierend auf einer selbstbestimmten Entscheidung eine langfristige Fortpflanzungskontrolle zu ermöglichen. Damit zeigen sie gleichermaßen (fortpflanzungs-)autonomiefördernde Wirkung. Für beide Spiralen gibt es Aspekte, die die Fortpflanzungsautonomie einschränken können. Zum Beispiel, wenn Frauen aufgrund externer Einflüsse, aus Angst vor Schmerzen oder auch wegen der Kosten das Einsetzen oder Entfernen der Spirale hinauszögern. Solche Aspekte können den freien Willen für die Initiierung beziehungsweise das Fortsetzen der Langzeitverhütung und damit die Fortpflanzungskontrolle einschränken.

Insbesondere die unterschiedlichen Begleit- und Nebenwirkungen führen dazu, dass die Entscheidung für die Kupfer- oder die Hormonspirale präferenzsensitiv ist. Eine selbstbestimmte Entscheidung erfordert, dass die notwendigen Informationen zu den Spiralen vorliegen. Mangelnde Informationen können beispielsweise dazu führen, dass die Frau wegen falscher Erwartungen eine Spirale vorzeitig wieder entfernen lässt. In diesem Fall sind zwei invasive, möglicherweise mit Schmerzen verbundene Eingriffe erfolgt, die vermeidbar gewesen wären. Im Sinne der selbstbestimmten Entscheidung ist daher eine umfassende Information und Beratung über den zu erwartenden Nutzen genauso wie über Begleit- und Nebenwirkungen geboten.

Bei der Aufbereitung der sozialen Aspekte, die mit den medizinischen Interventionen verbunden sind, lassen sich aus der identifizierten Literatur Fragen zum Zugang und zur Leistbarkeit dieser Verhütungsmethoden extrahieren. Die gefundenen Arbeiten weisen konsistent darauf hin, dass die Entscheidung für eine Verhütungsmethode in hohem Maße von sozialen und kulturellen Normen und Werten und individuellen Lebensumständen und Präferenzen abhängig ist („präferenzsensitive Entscheidung“). Auch die Betroffenenbefragung legt nahe, dass Frauen insbesondere die blutungsbezogenen Begleit- und Nebenwirkungen der Spiralen sehr unterschiedlich wahrnehmen und bewerten. Beispielsweise nehmen manche Frauen den Rückgang oder das Ausbleiben der Monatsblutungen positiv wahr, während andere es als beängstigend und unnatürlich erleben.

Aus diesen Gründen ist es erforderlich, Frauen und Paare in vollständiger, verständlicher und ausgewogener Weise über den Nutzen und die Begleit- und Nebenwirkungen aller verfügbarer Verhütungsmethoden zu informieren, um eine „frauenzentrierte Kontrazeption“ im Sinne eines Shared Decision Making zu ermöglichen.

Im Hinblick auf die rechtlichen Aspekte, die mit den medizinischen Interventionen verbunden sind, handelt es sich bei der Hormonspirale um ein Arzneimittel, bei der Kupferspirale hingegen um ein Medizinprodukt. Insofern gelten bei der Zulassung dieser Spiralen unterschiedliche Verfahrensnormen. Im Falle einer fehlerhaften Spirale ergeben sich unterschiedliche Anspruchsgrundlagen für Schadenersatzansprüche der Frauen.

Im Hinblick auf den Abschluss des Behandlungsvertrages, die Aufklärung und die Einwilligung in die Maßnahme unterscheiden sich die beiden Spiralen nicht.

Dass die Kosten für beide Spiralen bis zu einem Alter von 22 Jahren durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden und danach Selbstzahlerleistung sind, beruht auf sozialrechtlichen Regelungen.

Fazit zur Beantwortung des Anliegens der Themenvorschlagenden:

Der vorliegende HTA-Bericht zeigt im Ergebnis, dass die Hormon- und die Kupferspirale vergleichsweise sehr sichere und langwirksame Verhütungsmethoden sind, die sich bezüglich ihrer Wirksamkeit zur Schwangerschaftsverhütung und ihrer Begleit- und Nebenwirkungen nur geringfügig unterscheiden. Wie diese Unterschiede bewertet werden, hängt von den Werten und Präferenzen und der Lebenssituation der jeweiligen Frau ab. Da es sich bei der Wahl des Verhütungsmittels um eine präferenzsensitive Entscheidung handelt, ist eine vollständige, alle Verhütungsmethoden einbeziehende, inhaltlich korrekte und allgemeinverständliche Aufklärung erforderlich. Sie ist die Bedingung dafür, dass Frauen informierte, autonome Entscheidungen treffen können, die für sie individuell die bestmögliche Alternative darstellen. Neben Nutzen, Begleit- und Nebenwirkungen sind immer auch die Kosten, die jeweilige Erstattungssituation, die Kosteneffektivität sowie ethische, soziale und organisatorische Aspekte transparent zu adressieren.

HTA-Details

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2019 bis Juli 2020 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Empfängnisverhütung: Vergleich von Hormonspirale und Kupferspirale“ für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT21-05 ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst ein HTA-Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des vorläufigen HTA-Berichts wurden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert. Das HTA-Berichtsprotokoll in der Version 1.0 vom 21.12.2021 wurde am 22.12.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde von den externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG ein vorläufiger HTA-Bericht erstellt, der zusätzlich einem Review durch eine nicht projektbeteiligte Person unterzogen wurde. Dieser wurde in der Version 1.0 vom 06.12.2022 am 08.12.2022 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 11.01.2023 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden.

Im Anschluss an die Anhörung erstellten die externen Sachverständigen den vorliegenden HTA-Bericht, der die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben, enthält. Zudem werden die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen im Kapitel A6 „Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ des vorliegenden HTA-Berichts gewürdigt. Den HTA-Bericht hat das IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt. Das IQWiG erstellt ebenso eine allgemeinverständliche Version des Berichts (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt).

Der HTA-Bericht mit Herausgeberkommentar sowie HTA kompakt werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die zum vorläufigen HTA-Bericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten

Dokument „Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ zeitgleich mit dem HTA-Bericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im vorläufigen HTA-Bericht:

- Ethische Aspekte: Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgte unter Berücksichtigung der übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [40], orientierte sich darüber hinaus aber an dem Rahmengerüst für die ethische Bewertung von Public-Health-Maßnahmen von Marckmann [41]. Das Rahmengerüst nach Marckmann wurde für den Anwendungsbereich der vergleichenden Betrachtung zweier Interventionen erweitert.
- Da die Wirkungen der beiden Spiralen von Nutzerinnen unterschiedlich wahrgenommen und bewertet werden wurden einige der Endpunkte, die im Berichtsprotokoll als Nebenwirkungen bezeichnet wurden, im vorläufigen HTA-Bericht in Begleit- und Nebenwirkungen umbenannt.

HTA-Bericht im Vergleich zum vorläufigen HTA-Bericht

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem HTA-Berichtsprotokoll wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden im Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [8] erstellt.

A2.1 Nutzenbewertung

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

A2.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung aufgenommen.

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale (engl. non-hormonal copper-containing intrauterine device; Cu-IUD) dar. Da der Wirkmechanismus der Kupferkette und des Kupferballs (rahmenlose Intrauterinpressare) identisch ist, sollen diese ebenfalls untersucht werden.

Als Vergleichsintervention gilt die Empfängnisverhütung mit einer Hormonspirale (engl. levonorgestrel-containing intrauterine device; LNG-IUD).

Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Effektivität / ungewollte Schwangerschaft
- Nebenwirkungen beziehungsweise unerwünschte Ereignisse, wie
 - Schmerzen
 - Amenorrhoe (Ausbleiben der Regelblutung)
 - Stärke der Regelblutung
 - Bauchhöhlenschwangerschaft
 - Infektionen
 - Risiko für Mammakarzinom, Zervixkarzinom, Endometriumkarziom

- (Sub-)Fertilität
- falsche Platzierung, Perforation der Gebärmutterwand
- Verrutschen/Ausstoßen der Spirale
- Perforation des Uterus
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergänzend wird der Endpunkt Tragedauer betrachtet, da über diesen möglicherweise indirekt eine Aussage zur Wahrnehmung der Begleit- und Nebenwirkungen durch die Frauen abgeleitet werden kann. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieses Endpunktes jedoch nicht ergeben.

A2.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquellen in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und/oder Qualität vorliegen, werden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen:

- 1) RCTs
- 2) quasirandomisierte kontrollierte Studien
- 3) prospektive vergleichende Kohortenstudien

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht-randomisierten vergleichenden Studien ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können. Erforderlich sind hierfür Daten mindestens zu folgenden Confoundern: Alter, BMI, stillende Mütter, Zeitabstand zur letzten Entbindung, aktuelle oder vergangene Komorbiditäten (Infektionen, Diabetes mellitus etc.).

A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale, einer Kupferkette oder eines Kupferballes (engl. non-hormonal copper-containing intrauterine device; Cu-IUD; siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Empfängnisverhütung mit einer Hormonspirale (engl. levonorgestrel-containing intrauterine device; LNG-IUD; siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
EN5	randomisierte kontrollierte Studien (RCT), quasirandomisierte kontrollierte Studien oder prospektive vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
EN7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [105], TREND- [106], oder STROBE-Statements [107] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterien Nutzenbewertung; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Teilnehmerinnen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Teilnehmerinnen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Teilnehmerinnen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von Systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach Systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche fand am 05.10.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1

Die Selektion erfolgt durch 1 Person und wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle Systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann. Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser Systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Systematische Übersicht identifiziert werden, werden die zugrundeliegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer zweiten Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktionen werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche Systematische(n) Übersicht(en) für die Bewertung herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des HTA-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien.

A2.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Da die erste Hormonspirale mit dem heute verwendeten Wirkstoff (Levonorgestrel) in der aktuell üblichen Dosis (52 mg)

im Jahr 1996 zugelassen wurde und Vorgängermethoden entweder viel höhere Dosen oder andere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthielten, wird die Suche auf ein Publikationsdatum nach 1990 eingeschränkt.

Für den Fall, dass mindestens eine Systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter Systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen (sofern sich aus den gesichteten Studien weitere Fragen ergeben)

A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant

erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- **Studienregister**

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.1.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Je Endpunkt wird vorzugsweise der späteste Messzeitpunkt dargestellt.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.1.3.3 bis A2.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Teilnehmerinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Teilnehmerinnen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Teilnehmerinnen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

A2.1.3.2.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs und anderer vergleichender Interventionsstudien

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Teilnehmerinnen sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheberinnen / -erheber
- Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

A2.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [108] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [109]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien ggf. Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen.

Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmäler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens von Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien beziehungsweise bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren von DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [110] angewendet werden.

A2.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen aufgrund methodischer Faktoren, die bspw. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

A2.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Gruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter (unter 25; über 40)
- Gewicht
- stillende Mütter / Mütter kurze Zeit nach der Entbindung
- nullipare Frauen (= Frauen, die noch kein Kind geboren haben)

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Bspw. kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Teilnehmerinnen eingeschränkt werden.

A2.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 6 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	Heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	Mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen. Dies kann zu Einschränkungen der Nutzensaussage führen.

A2.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

A2.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

A2.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Systematische Übersicht

A2.2.2.1.1 Studientypen

In die Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [111], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

A2.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

Für die Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

A2.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 5 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EÖ: Einschlusskriterien gesundheitsökonomische Bewertung	

A2.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
- MEDLINE
- Embase
- HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
- Sichten von Referenzlisten identifizierter Systematischer Übersichten
- Ggf. Anfragen an Autorinnen und Autoren
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

A2.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 7) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

A2.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [9].

Bewertung der Übertragbarkeit

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [10].

A2.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität beziehungsweise der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

A2.3 Ethische Aspekte

A2.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monografien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten der zu untersuchenden Technologie berücksichtigt.

A2.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Informationsbeschaffung wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- ETHMED
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertreterinnen und -vertretern
- MEDLINE

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [11].

A2.3.3 Informationsaufbereitung

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [12].

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A2.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monografien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und/oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

A2.4.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Web of Science
- LIVIVO (System der ZB Med Köln)
- Cinahl (Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature)
- Google Scholar
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien (z. B. Beck-Online oder juris)

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und/oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und /oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [11].

A2.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Soziale Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (z. B. Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygamba 2016 [112] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [113] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [114] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

A2.5 Domänenübergreifende Zusammenführung

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichterstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

Für die Zusammenführung der Ergebnisse der Domänen des HTA-Berichts wird ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA erstellt [115].

A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 155 identifizierten systematischen Übersichten wurden zunächst 88 im Volltext gesichtet. 16 Davon erschienen nach genauerer Sichtung zunächst relevant (siehe Abschnitt A9.1.2), mussten aber nach genauerer Prüfung doch allesamt ausgeschlossen werden. In den meisten Fällen wurden zwar die IUDs mit anderen Verhütungsmethoden verglichen, ein direkter Vergleich der beiden Spiralen fand sich aber in den eingeschlossenen Übersichten letztlich nicht. Daher konnte keine systematische Übersicht als Basis für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1. Die letzte Suche fand am 17.12.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.1.3.

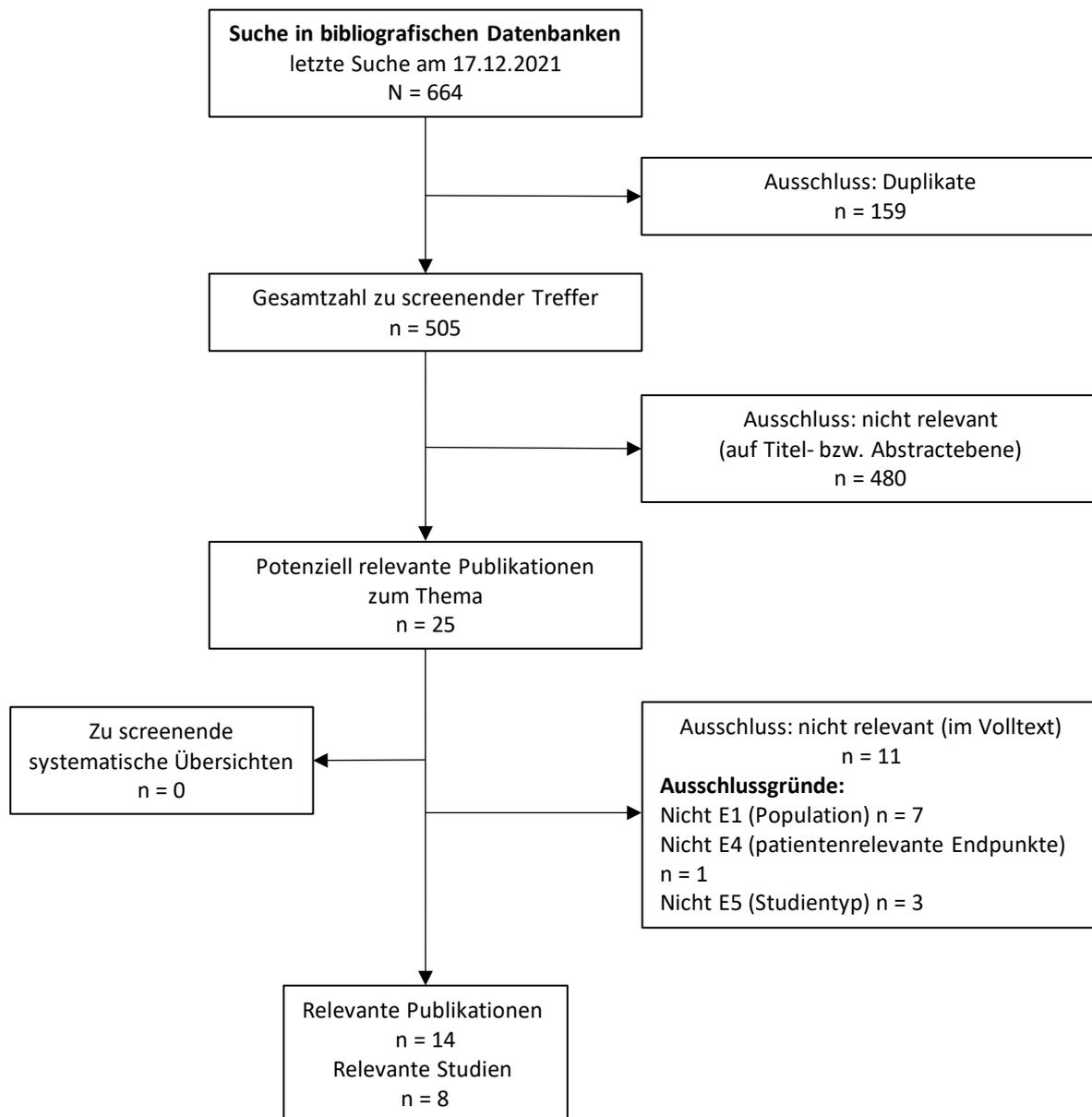


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselktion

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (vergleiche Tabelle 8).

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Studienregister ID	Geplante Teilnehmerinnenzahl	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Laporte 2020 [17]	U1111-1210-5288 [27]	140	Registro Brasileiro de Ensaio Clinicos	nein
Rezk 2019 [23]	PACTR201701001900640 [25]	300	Pan African Clinical Trials Registry	nein
Ramazanzadeh 2012 [21]	IRCT138903013881N2 [26]	160	Iranian Registry of Clinical Trials	nein

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A10.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 12.12.2021 statt.

A3.1.2.2 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 8 relevante Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Sonstige Dokumente
Studien zu allen Frauen ohne Komorbiditäten			
Rowe 2016	ja [14]	nein	nein
Rezk 2019	ja [15,23]	ja [27]	nein
Sivin 1994	ja [16,116,117]	nein	nein
Laporte 2020	ja [17,22]	ja [25]	nein
Andersson 1994	ja [18,118-120]	nein	nein
Frauen mit HIV-Infektion			
Todd 2020	ja [19]	nein	nein
Kakaire 2015	ja [20,121]	nein	nein
Frauen mit Dysmenorrhoe			
Ramazanzadeh 2012	ja [21]	ja [26]	nein

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 10 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie (Stadt / Land)	Dokumentart, ggf. Studienregister ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Istanbul / Türkei	NCT01805817 [122]	RCT	120	laufend (12/2013)
Vermont / USA	NCT00584610 [123]	RCT	50	laufend (07/2012)
Barcelona / Spanien	NCT02957292 [24]	RCT	108	laufend (09/2020)
Ismailia / Ägypten	PACTR202009852042130 [124]	RCT	66	laufend (08/2020)
Kampala / Uganda	PACTR201910683607569 [125]	RCT	232	laufend (12/2020)

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Eingeschlos- sene Frauen N	Intervention Kupfer- spirale	Vergleich Hormon- spirale	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Auswertungsmethode ITT/PP Biometrische Analyse(n)	Relevante Endpunkte ^a
Studien zu allen Frauen ohne Komorbiditäten								
Rowe 2016	RCT	3.836	1.914	1.922	Brasilien, Chile, China, Ungarn, Slowenien, Mongolei, Philippinen, Thailand, Tunesien (insgesamt 20 Zentren in 9 Ländern, davon 11 Zentren in China) Rekrutierung von Mai 1993 bis Oktober 1998	7 Jahre	Aus der Publikation geht nicht hervor, welche Analyse (ITT oder PP) für Nutzen- und Schadenendpunkte angewandt wurde. Kumulative Abbruchraten wurden mittels der „life table method“ mit 30-tägigen Zeitintervallen berechnet (entspricht der Kaplan-Meier- Methode)	berichtete Endpunkte: Raten der Schwangerschaft, Verlust der Spirale: Ausstoßung, Abbruch aufgrund von Problemen mit Blutungen (Amenorrhoe, reduzierte Regelblutung, verstärkte Regelblutung), Schmerzen, Entzündung im Bauchraum, „hormonelle“ Gründe ^b , Ende der Lebens- dauer der Spirale, andere, spiralen-bedingte und nicht spiralen-bedingte Gründe der Entnahme

Studie	Studien- design	Eingeschlos- sene Frauen N	Intervention Kupfer- spirale	Vergleich Hormon- spirale	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Auswertungsmethode ITT/PP Biometrische Analyse(n)	Relevante Endpunkte ^a
Rezk 2019	RCT	330	165	165	Menoufia University Hospital, Schibin al- Kaum, Ägypten 15. Dezember 2016 bis 31. August 2017	6 Monate	Per protocol Analyse Kategoriale Variablen wurden als Raten analysiert (Prozente). Kontinuierliche Variablen wurden als Mediane mit Interquartilbereichen dargestellt.	primär: Menstruationsverände- rungen: unregelmäßiger Zyklus, starke Blutungen; Veränderungen der Uterusarterien-Doppler- Indizes sekundär: unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen, Scheiden- ausfluss, Brustspannen, Unterleibsschmerzen, Rückenschmerzen Akzeptanz: Bitte um Entfer- nung; Follow up-Compliance, Weiterempfehlung, Gesamtzufriedenheit

Studie	Studien- design	Eingeschlos- sene Frauen N	Intervention Kupfer- spirale	Vergleich Hormon- spirale	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Auswertungsmethode ITT/PP Biometrische Analyse(n)	Relevante Endpunkte ^a
Sivin 1994 ^c	RCT	2.246	1.121	1.125	7 Kliniken für Familienplanung: Singapur (Singapur), Brasilien (Campinas, Salvador), Ägypten (Kairo), Kalifornien (Los Angeles), Dominikanische Republik (Santo Domingo), Chile (Santiago) 1981 bis 1992	10 Jahre	Aus der Publikation geht nicht hervor, welche Analyse (ITT oder PP) für Nutzen- und Schadenendpunkte angewandt wurde. „Actuarial life table“-Analysen nach den Tietze Konventionen wurden angewendet, die durch Jain und Sivin modifiziert wurden [126].	berichtete Endpunkte: Häufigkeit von Beschwerden, medizinisch relevante Zustände, Abbruchraten: Menstruationsmuster und -probleme: Amenorrhoe, Schmierblutung, Menorrhagie, Dysmenorrhoe, Prämenstruelles Syndrom, Zwischenblutungen, nicht-menstruelle Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane: (u.a.) Unterleibs-/ Unterbauchschmerzen, Leukorrhoe, Beckenentzündung und Endometritis, Myome; andere medizinische Zustände (u.a.) Haut-/Haarprobleme, Juckreiz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Fortsetzung der Empfängnisverhütung und Wirksamkeit: Kontinuitätsrate, Schwangerschaften, Eileiterschwangerschaften

Studie	Studien- design	Eingeschlos- sene Frauen N	Intervention Kupfer- spirale	Vergleich Hormon- spirale	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Auswertungsmethode ITT/PP Biometrische Analyse(n)	Relevante Endpunkte ^a
Laporte 2020 ^d	RCT	140	70	70	Brasilien, Mai 2018 bis Mai 2019	90 Tage	Unklar, ob ITT oder PP; im Text nicht beschrie- ben Kategoriale Variablen wurden als Raten analysiert (Prozente).	primär: Ausstoßung (Expulsion, total und partiell)
Andersson 1994 ^{e,f}	RCT	2.758	937	1.821	Insgesamt 12 Kliniken ^g in: Finnland (4 Kliniken), Schweden (4 Kliniken), Dänemark (2 Kliniken), Ungarn (1 Klinik) und Norwegen (1 Klinik); ab November 1982	5 Jahre	Aus der Publikation geht nicht hervor, welche Analyse (ITT oder PP) für Nutzen- und Schaden- endpunkte angewandt wurde. „Actuarial life table“- Analysen nach Tietze und Levit [127]. Unter- schiede wurden mit Mantel-Cox (log-rank) Methoden analysiert.	berichtete Endpunkte: Schwangerschaften, Nebenwirkungen: Rücken- schmerzen, Unterleibs- schmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Depression, Menstruationsprobleme, Akne, Brustspannen Abbruchraten nach Gründen: Expulsion, Probleme mit Blutungen, Amenorrhoe, Schmerzen, Becken- entzündung, hormonelle Nebenwirkungen ^b , andere medizinische oder persönliche Gründe

Studie	Studien- design	Eingeschlos- sene Frauen N	Intervention Kupfer- spirale	Vergleich Hormon- spirale	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Auswertungsmethode ITT/PP Biometrische Analyse(n)	Relevante Endpunkte ^a
Frauen mit HIV-Infektion								
Todd 2020	RCT	199	101	98	Südafrika Oktober 2013 bis Dezember 2016	2 Jahre	Es werden ITT- und as-treated-Analysen für die primären und sekundären Nutzen- und Schaden-Endpunkte durchgeführt. Auswertungen werden nach unterschiedlichen Charakteristika (u.a. baseline Viruslast) der Studienteilnehmerinnen adjustiert. Für die Viruslast-Endpunkte: Analyse von Differenzen mit GLM-/GEE-Modellen Für den Abbruch der Behandlung: Kaplan-Meier-Analysen; Cox (log-rank) Methoden Für andere Nebenwirkungen: Chi-square/ Fishers exact test zur Analyse der Differenzen	primär: Anteil Frauen mit HIV und nachweisbarer genitaler Viruslast zu verschiedenen Zeitpunkten sekundär^h: nachweisbare Veränderungen der Viruslast im Blutplasma, Komplikationen/Nebenwirkungen, Akzeptabilität der Behandlung gemessen über Abbruch der Behandlung

Studie	Studien- design	Eingeschlos- sene Frauen N	Intervention Kupfer- spirale	Vergleich Hormon- spirale	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Auswertungsmethode ITT/PP Biometrische Analyse(n)	Relevante Endpunkte ^a
Kakaire 2015 ⁱ	RCT	703	349	354	Uganda (1 Klinik) Sep 2013 bis Dez 2014	1 Jahr	ITT-Analyse des primären Endpunktes Analysen mittels Kaplan- Meier-Methode; Ein- Jahres kumulative Event- Risiken oder letzter Kontaktzeitpunkt.	primär: Abbruch der Behandlung sekundär: Komplikationen/Nebenwirkun- gen: ganze oder teilweise Ausstoßung der Spirale, starke Menstruationsblutungen, Beckenentzündung, Unter- leibsschmerzen, Amenorrhoe, hormonelle Nebenwirkungen weitere Endpunkte^j: Akzeptabilität (patienten- berichtete Gründe für Akzeptabilität/Nicht- Akzeptabilität)
Frauen mit Dysmenorrhoe								
Ramazanzad eh 2012	RCT	160	80	80	Iran 2006 bis 2007	6 Monate	Aus der Publikation geht nicht hervor, welche Analyse (ITT oder PP) für Nutzen- und Schadenendpunkte angewandt wurde. Kategoriale Variablen wurden als Raten analysiert (Prozente).	primär: Dysmenorrhoe sekundär: Zufriedenheit mit der Spirale, HrQoL (SF-36)

Studie	Studien- design	Eingeschlos- sene Frauen N	Intervention Kupfer- spirale	Vergleich Hormon- spirale	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Auswertungsmethode ITT/PP Biometrische Analyse(n)	Relevante Endpunkte ^a
<p>HIV: Human Immunodeficiency Virus; HrQoL: Health-related Quality of Life (gemessen mit dem SF-36 Fragebogen); N: Anzahl randomisierter beziehungsweise eingeschlossener Patientinnen, RCT randomisiert kontrollierte Studie</p> <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Jegliche als „hormonell“ bezeichnete Gründe, die zu einer Entnahme der Spirale führten, unter anderem: Unterleibsschmerzen, Übelkeit, Gewichtsverlust oder -zunahme, Dysfunktion der Leber, Ekzem/Dermatitis, Akne, Chloasma, Hirsutismus, Hitzewallungen, Schwindel, Angst/Nervosität, Depression, Müdigkeit, verminderte Libido, Kopfschmerzen, Adnexe, Eierstockzysten, Brustschwellungen, Brust-Empfindlichkeit, Brustschmerzen und bösartiger Tumor der Brust.</p> <p>c: Es wurden 3 Publikationen zu 1 Studie eingeschlossen (Sivin 1994, Sivin 1991, Sivin 1990), von denen Sivin 1994 am umfassendsten berichtet. Sie wurde daher der Extraktion zugrunde gelegt. Wo zusätzlich Informationen aus früheren Publikationen herangezogen wurden, ist das angegeben.</p> <p>d: Es wurden 2 Publikationen zu 1 Studie eingeschlossen (Laporte 2020 und Marangoni 2020), von denen Laporte 2020 am umfassendsten berichtet. Sie wird daher der Extraktion zugrunde gelegt. Wo zusätzlich Informationen aus Marangoni 2020 herangezogen sind, ist das angegeben.</p> <p>e: Es wurden 4 Publikationen zu 1 Studie eingeschlossen (Andersson 2001, Rönnerdag 1999, Andersson 1994 und Toivonen 1991), von denen Andersson 1994 am umfassendsten berichtet. Sie wird daher der Extraktion zugrunde gelegt. Wo zusätzlich Informationen aus früheren Publikationen herangezogen sind, ist das angegeben.</p> <p>f: Die Teilnehmerinnen wurden im Verhältnis 1:2 auf die Gruppen Kupferspirale und Hormonspirale randomisiert, um so verlässlichere Ergebnisse für seltene Nebenwirkungen der zu dem Zeitpunkt neuen Hormonspirale zu erhalten (Toivonen 1991).</p> <p>g: Die Angaben schwanken zwischen 10 (Andersson 2001) und 14 Kliniken (Toivonen 1991). Die Zahlen zur Studienpopulation stimmen aber überein.</p> <p>h: Die in den Methoden genannten sekundären Endpunkte weichen von den berichteten Komplikationen / Nebenwirkungen ab. Primärer Endpunkt wurde getauscht (wegen der Änderung einer Leitlinie).</p> <p>i: Es wurden 2 Publikationen zu 1 Studie eingeschlossen (Kakaire 2015 und Kakaire 2016), von denen Kakaire 2015 am umfassendsten berichtet. Sie wird daher der Extraktion zugrunde gelegt. Wo zusätzlich Informationen aus Kakaire 2016 herangezogen sind, ist das angegeben.</p> <p>j: aus Kakaire 2016 extrahiert</p>								

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Kupferspirale	Hormonspirale	Begleittherapie
Rowe 2016	TCu380A (Paragard), Finishing Enterprises, Niagara, NY, USA (380 mm ² Oberfläche aus Kupfer)	Mirena, 52-mg Levonorgestrel (LNG), Leiras Pharmaceutical, Turku, Finland	k.A.
Rezk 2019	Copper T-380 IUD, DPK, Egypt	Mirena, Bayer HealthCare, Berlin, Germany	k.A.
Sivin 1994	Copper TCu 380A IUD, Outokumpu Oy, Puri, Finland (380 mm ² Oberfläche aus Kupfer, 310mm ² davon Kupferdraht mit Silberkern)	LNG 20 IUD, Leiras Pharmaceutical, Turku, Finnland (mit 60 und mit 46 mg LNG insgesamt beladen; beide 20 µg/d)	k.A.
Laporte 2020	Copper TCu 380A IUD, Pregna, Mumbai, Indien	Mirena, Leiras Pharmaceutical, Turku, Finnland	k.A.
Andersson 1994	Nova-T, Leiras OY, Turku, Finnland (200 mm ² Oberfläche aus Kupfer, Kupferdraht mit Silberkern)	LNG 20 IUD, Leiras OY, Turku, Finnland (20 µg/d; ca. 15 µg/d nach 5 Jahren)	k.A.
Todd 2020	Nova-T Copper T-380, Bayer Pharmaceuticals, Deutschland SMB Copper T-380A, SMB Corporation, Indien	Mirena, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, USA	antiretrovirale Therapie
Kakaire 2015 und 2016	Optima TCu 380A, Injeflex, Sao Paulo, Brazil	Bayer Oy, Turku, Finland	87.9 % antiretrovirale Therapie 82.2 % Clotrimazol-Prophylaxe
Ramazanzadeh 2012	Copper T380A IUD	Mirena, Schering, Berlin, Germany (20 µg/d)	k.A.

Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Rowe 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 16 bis 40 Jahre ▪ mindestens eine Schwangerschaft mit ≥ 20 Wochen Gestation, oder Entbindung eines Fötus ≥ 500 g ▪ Wunsch nach Teilnahme und Spirale als alleinige Kontrazeption ▪ sexuell aktiv ▪ gesunde, informierte Frauen ▪ in der Lage, in den vorgesehenen Nachsorgeintervallen zur Verfügung zu stehen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beckenentzündungen oder Abszesse im Bauchraum seit der letzten Schwangerschaft ▪ Entbindung oder Abort vor weniger als 6 Wochen ▪ ektopische Schwangerschaft in der Vergangenheit ▪ kürzlich sexuell übertragbare Erkrankungen ▪ nicht diagnostizierte Blutungen im Genitaltrakt ▪ Malformationen des Genitaltrakts ▪ bekannte oder vermutete Erkrankungen des Genitaltraktes ▪ Fibrome der Gebärmutter, die mit Menstruationsbeschwerden einhergehen ▪ Anämie ▪ Blasenmole in der letzten Schwangerschaft (blasenförmige Fehlbildung in der Plazenta)
Rezk 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen, die zweimal oder öfter geboren haben (multiparös) ▪ normaler Menstruationszyklus ▪ Wunsch nach einer lang wirkenden reversiblen Empfängnisverhütung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nulliparität ▪ Schwangerschaft ▪ nicht diagnostizierte Gebärmutterblutungen ▪ genitale Infektionen im vorangegangenen Monat ▪ medizinische Störungen und jede Kontraindikation für die Verabreichung von Gestagenen oder Einsetzen der Spirale
Sivin 1994	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 bis 38 Jahre ▪ mindestens eine vorherige Schwangerschaft ▪ ohne gesundheitliche Probleme ▪ ohne Kontraindikationen für die Verwendung von LNG- oder Cu-IUDs ▪ Wunsch nach Empfängnisverhütung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beckenentzündung (PID) nach der letzten Schwangerschaft ▪ Eileiterentzündung nach der letzten Schwangerschaft
Laporte 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 bis 43 Jahre ▪ zum Zeitpunkt der Rekrutierung in mindestens der 37. Woche schwanger ▪ für geplanten Kaiserschnitt in der Klinik ▪ gesund 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontraindikationen gegen die IUDs nach WHO-Kriterien ▪ bereits mehrere Schwangerschaften ▪ Placenta praevia ▪ Membranruptur über 24 h ▪ Fieber während der Geburt ▪ Blutung nach der Geburt ▪ Fehlbildungen Urogenitaltrakt ▪ Fibrom der Gebärmutter ▪ Anämie ▪ aktuelle Infektionen des unteren Genitaltraktes

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Andersson 1994	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 bis 38 Jahre ▪ mindestens eine vorherige Schwangerschaft ▪ ohne gesundheitliche Probleme ▪ Frauen mussten vor Studieneinschluss einer Abtreibung im Fall einer Schwangerschaft zustimmen, da noch keine Erkenntnisse zu den teratogenen Risiken der Behandlungen vorlagen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige ektopische Schwangerschaft ▪ stillend ▪ Gebrauch injizierbarer Steroidhormone zur Empfängnisverhütung innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss
Todd 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 bis 40 Jahre ▪ mindestens 6 Monate nach Entbindung ▪ nicht schwanger und eine Schwangerschaft ist in den nächsten 30 Monaten nicht geplant ▪ HIV-Infektion ▪ Wunsch nach Verhütung mit IUD ▪ bei Durchführung einer antiretroviralen Therapie: Viruslast im Blutplasma (plasma viral load, pVL) muss in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss unter 1.000 Kopien/mL gelegen haben ▪ Nicht-Durchführung einer antiretroviralen Therapie auf Grund der CD4 Lymphozytenzahl (gemäß Leitlinie). Änderung dieser Leitlinie führt dazu, dass Frauen im Studienverlauf auf eine antiretrovirale Behandlung wechselten. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontraindikation gegen IUD ▪ ektopische Schwangerschaft in der Vergangenheit ▪ Sterilisation ▪ Neoplasien
Kakaire 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 bis 49 Jahre ▪ mindestens 4 Wochen nach Entbindung ▪ HIV-Infektion ▪ Wunsch nach langfristiger Verhütung (Vermeidung einer Schwangerschaft für mindestens ein Jahr) ▪ keine andere Kontrazeption bei Studieneinschluss ▪ normale Menstruation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uterine oder zervikale Anomalien ▪ unbehandelte zervikale Infektionen ▪ Beckenentzündung (PID) in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn ▪ chronische Erkrankungen ▪ Genitale Blutungen unbekannter Ursache ▪ Unverträglichkeit von IUD-Inhaltsstoffen ▪ HIV+ ohne antiretrovirale Therapie
Ramazan-zadeh 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 bis 35 Jahre ▪ mindestens 1 Schwangerschaft ▪ Dysmenorrhoe (leicht, mittel, schwer) ▪ normale Menstruationsblutungen ▪ normaler Pap-Abstrich in den letzten 6 Monaten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ irreguläre Menstruation ▪ aktuelle Schwangerschaft ▪ Neoplasie des Uterus oder der Ovarien ▪ Brustkrebs (auch bei nahen Verwandten) ▪ uterine Anomalien, Myome ▪ psychische Probleme ▪ Chronisch systemische Erkrankungen ▪ Beckenentzündung (PID) ▪ Kontraindikation für Hormontherapie ▪ Polygamie der Probandin oder ihres Partners ▪ Einnahme von kardiovaskulären Medikamenten

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Mediane Parität (Spanne/IQR/ MW (SD))	Studien-/ Therapieabbrucher n (%)
Rowe 2016				
Kupferspirale	1.914	29,9 (4,95)	1 (0 - 7) ^a	539 (28,2) ^b
Hormonspirale	1.922	29,8 (5,12)	1 (0 - 10) ^a	323 (12,8) ^b
Rezk 2019				
Kupferspirale	165	29,5 (3,67)	2,56 (1,05)	11 ^c (k.A.)
Hormonspirale	165	30,1 (3,39)	2,46 (0,81)	13 ^c (k.A.)
Sivin 1994				
Kupferspirale	1.121	26,7 (0,1) ^d	2,40 (0,04) ^d	k.A. (16,4) ^{d,e}
Hormonspirale	1.125	26,6 (0,1) ^d	2,44 (0,04) ^d	k.A. (11,4) ^{d,e}
Laporte 2020				
Kupferspirale	70	k.A.	k.A.	6 ^c
Hormonspirale	70	k.A.	k.A.	4 ^c
Andersson 1994				
Kupferspirale	937	30,3 (4,9)	1,7 (0,9)	133 (14) ^c
Hormonspirale	1.821	30,3 (5,0)	1,8 (0,9)	115 (6,3) ^c
Todd 2020				
Kupferspirale	98	31,4 (4,6)	2 (1, 3)	13 (13) ^{c,f}
Hormonspirale	101	31,4 (4,9)	2 (1, 3)	12 (12) ^{c,f}
Kakaire 2015 und 2016				
Kupferspirale	349	30,6 (6,2)	3 (1,6)	11 (3,2)
Hormonspirale	354	29,4 (6,3)		20 (5,7)
Ramazanzadeh 2012				
Kupferspirale	80	26,5 (4,37)	1,5 (1,85)	k.A.
Hormonspirale	80	26,5 (4,25)	0,8 (1,68)	k.A.
<p>k.A.: keine Angaben; IQR: interquartile Range; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Frauen; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p> <p>a: 9 Frauen waren entgegen den Einschlusskriterien nullipar (Abort, ektopische Schwangerschaft, keine Schwangerschaft in der Vergangenheit, fehlende Information.) Diese Frauen wurden in den Analysen belassen.</p> <p>b: Studienabbrucherinnen (Lost to follow-up/Released from follow-up) zum Ende des 7. Jahres.</p> <p>c: Lost to follow-up.</p> <p>d: Daten aus Sivin 1990.</p> <p>e: Abweichende Angabe in Sivin 1991: Kupferspirale 16,2 %, Hormonspirale 11,5 %.</p> <p>f: Weitere Patientinnen werden zu verschiedenen Zeitpunkten als „verzogen“ berichtet (1 Frau in der Gruppe mit Kupferspirale und 3 in der Gruppe mit Hormonspirale). Es ist aber unklar, ob diese in die Auswertung einbezogen werden konnten oder in der LTFU-Gruppe enthalten sind. Andere Frauen werden als „nicht mehr in das 24 Monats-Follow-Up einbezogen, da Studienende erreicht“ berichtet. Für letztere (7 Frauen in der Gruppe mit Kupferspirale und 9 in der Gruppe mit Hormonspirale) wurden jedoch teilweise Daten zum primären Endpunkt per Telefon nachträglich erhoben.</p>				

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin	Behandelnde Personen			
	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein	hoch / niedrig
Rowe 2016	ja	ja	unklar	nein	unklar	ja	hoch
Rezk 2019	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch ^a
Sivin 1994 ^b	ja	ja	nein ^c	nein	unklar	nein ^d	hoch
Laporte 2020	ja	ja	unklar	nein	unklar	nein	hoch
Andersson 1994	unklar	unklar	nein	nein	nein	ja	hoch
Todd 2020	ja	ja	ja	nein ^e	ja	nein	hoch
Kakaire 2015 und 2016	ja	ja	ja	unklar	nein	nein	hoch
Ramazanzadeh 2012	unklar	unklar	ja	nein ^f	unklar	nein ^e	hoch

a: In der Studie wurden ausschließlich subjektive Endpunkte erhoben.

b: Es liegen die Angaben aus Sivin 1990 zugrunde.

c: Den Frauen wurde nicht mitgeteilt, welche Spirale sie erhalten haben. Aber die Verblindung kann wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume maximal für die ersten 5 Jahre der Studie angenommen werden, denn nach 5 Jahren wurden die 46 mg-Hormonspiralen entfernt, nach 7 Jahren die 60 mg-Hormonspiralen und nach spätestens 10 Jahren die Kupferspiralen. Da hier die 7-Jahres-Daten zugrunde gelegt wurden, kann nicht von einer Verblindung ausgegangen werden.

d: Unklarer Patientenfluss wegen voneinander abweichenden Angaben in den Publikationen Sivin 1990/1991/1994. Außerdem ungleiche Nachbeobachtungszeiten; die resultieren zum einen aus der Zeitspanne des Einschlusses der Studienteilnehmerinnen von 1981-1986 (Sivin 1990) sowie aus der Art der Intervention (Entfernung der unterschiedlichen Spiralen nach 5, 7 und 10 Jahren). Sivin 1994 gibt die Ereignisraten zum Teil bezogen auf 100 Kontrazeptions-Jahre an, so dass (nur) bei diesen Angaben das Problem der ungleichen Nachbeobachtung nicht besteht. In den 3 Publikationen weichen Angaben teilweise voneinander ab.

e: Patientinnenfluss unklar.

f: Verblindung aller an der Studie Beteiligten außer den Ärztinnen und Ärzten, die die Spirale eingesetzt haben.

A3.2.3 Bewertung des Endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials

Da das Verzerrungspotenzial aller 8 eingeschlossenen Studien bereits auf Studienebene als hoch bewertet wurde, überträgt es sich auf die jeweiligen endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale [10]. Diese werden daher im Folgenden nicht für jeden Endpunkt gesondert dargestellt (vergleiche dazu Abschnitt 5.4).

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Endpunkt Schwangerschaft (alle)

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen.

Tabelle 16: Ergebnisse – Schwangerschaft (alle)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %- KI]	p-Wert
		N	%		N	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	33	2,45	1.884	7	0,53	1,91	[0,97; 2,86]	sig.
Nicht-chinesische Zentren	811	6	1,44	822	1	0,29	1,15 ^a	k.A.	k.A. ^b
Sivin 1994 (5 Jahre)									
	1.121	10	1,4 ^c	1.125	6	1,1 ^c	0,3 ^{a,c}	k.A.	n.s.
Andersson 1994 (5 Jahre)									
	937	35	3,74	1.821	5	0,27	3,46 ^a	k.A.	<0,001 ^d
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
	98	3	2,1 ^e	101	1	0,6 ^e	1,5 ^e	k.A.	0.26
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
	338	3 ^f	0,9	334	2	0,6	0,3 / IRR: 1,6	[0,18; 18,64]	0,66
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; n.s.: nicht signifikant; sig.: signifikant; IRR: incidence rate ratio a: eigene Berechnung b: p-Wert für Interaktion zwischen chinesischen und nicht-chinesischen Zentren nach IUD-Typ. c: n- und Prozent-Angabe aus Sivin 1990 für die 5-Jahres-Auswertung; die Prozentangabe stimmt mit der aus Sivin 1994 für die 7-Jahresauswertung überein.									

d: p-Wert für die Brutto-Schwangerschafts-Raten nach 5 Jahren angegeben.

e: bezieht sich auf 100 Personenjahre. Die Konfidenzintervalle für diese Werte wurden ebenfalls berichtet. Hormonspirale: [0,1; 4,6]; Kupferspirale: [0,7; 6,5]

f: Diese drei Schwangerschaften enthielten zwei ektopische Schwangerschaften und einen unvollständigen Schwangerschaftsabbruch, bei dem von dem vorherigen Ausstoßen der Spirale ausgegangen werden kann.

A3.3.2 Endpunkt Schwangerschaft (Intrauterin)

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 2 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 17: Ergebnisse – Schwangerschaft (Intrauterin)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	30	2,20	1.884	7	0,53	1,67	[0,76; 2,57]	k.A.
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
	98	0	0	101	1	0,6 ^a	-0,6 ^a	k.A.	k.A.
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen									
a: bezieht sich auf 100 Frauenjahre									

A3.3.3 Endpunkt Schwangerschaft (ektopisch)

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 4 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 18: Ergebnisse – Schwangerschaft (ektopisch)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Alle Frauen									
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	3	0,25	1.884	0	0	0,25	[-0,04; 0,55]	k.A.
Sivin 1994 (7 Jahre)									
	1.121	2	0,18 ^{a,b}	1.125	0	0	0,18 ^a	k.A.	k.A.
Andersson 1994 (5 Jahre)									
	937	7	0,75 ^a	1.821	1	0,05 ^a	0,69 ^a	k.A.	k.A.
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
	98	2	2,04 ^a	101	0	0	2,04 ^a	k.A.	n.s. ^a
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen									
a: eigene Berechnung									
b: entspricht 0,5 per 1.000 Kontrazeptions-Jahre (Sivin 1994) (abweichend Sivin 1990: 0,6). Sivin 1994 hat für die Berechnung 3.416 Kontrazeptions-Jahre zugrunde gelegt, Sivin 1990 hat 3.189 Kontrazeptions-Jahre zugrunde gelegt. Der Unterschied beruht auf den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten (5 resp. 7 Jahre).									

A3.3.4 Endpunkt Ausstoßung der Spirale (Expulsion)

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 6 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 19: Ergebnisse – Ausstoßung der Spirale (Expulsion)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %- KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Alle Frauen									
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	129	8,84	1.884	104	8,18	0,66	[-1,58; 2,91]	k.A.
Nicht-chinesische Zentren	811	49	0,09	822	35	0,06	0,03 ^a	k.A.	k.A. ^b
Sivin 1994 (7 Jahre ^c)									
	1.121	k.A.	1,8	1125	k.A.	2,9	-1,1 ^a	k.A.	<0,01
Andersson 1994 (5 Jahre) ^d									
	937	k.A.	6,7	1.821	k.A.	5,8	0,9 ^a	k.A.	n.s.
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
	98	k.A.	5,6 ^c	101	k.A.	0,6 ^c	5 ^a	k.A.	≤ 0,001
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
	338	10	3,0	334	18	5,4	-2,4 / IRR: 0,6	[0,24; 1,32]	0,16
Frauen unmittelbar nach Entbindung									
Laporte 2020									
(90 Tage)	64	22 ^e	34,4 ^e	66	12 ^e	18,1 ^e	16,3 ^e	k.A.	n.s.
(1 Jahr) ^f	61	24	39,3 ^e	63	14 ^e	22,2 ^e	17,1 ^e	k.A.	
HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; n.s.: nicht signifikant; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; IRR: incidence rate ratio									
a: eigene Berechnung									
b: n.s. p-Wert für Interaktion zwischen chinesischen und nicht-chinesischen Zentren nach IUD-Typ.									
c: Inzidenzraten pro 100 Kontrazeptionsjahre									
d: kumulative Brutto-Rate									
e: eigene Berechnung; Raten; Per-Protocol-Analyse (konservative Schätzung)									
f: aus Marangoni 2020									

A3.3.5 Endpunkt Auswirkungen auf die Regelblutung; alle

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht

zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 4 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 20: Ergebnisse – Auswirkungen auf die Regelblutungen; alle

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	181	13,76	1.884	540	39,21	-25,45	[-28,83; -22,08]	sig.
Nicht-chinesische Zentren	811	94	21,60	822	144	28,34	-6,74 ^b	k.A.	k.A. ^a
Rezk 2019 (6 Monate)									
	154	79	51,3	152	42	27,6	23,7 ^b	k.A.	<0,001
Sivin 1994 (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
	1.121	k.A.	3,0	1.125	k.A.	5,9	-2,9	k.A.	<0,001
Andersson 1994									
3 Monate	937	k.A.	22,2	1.821	k.A.	32,1	-9,9 ^b	k.A.	<0,001
5 Jahre	937	k.A.	18,8	1.821	k.A.	6,3	12,5 ^b	k.A.	<0,001
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; sig.: signifikant									
a: p-Wert nicht signifikant für Interaktion zwischen chinesischen und nicht-chinesischen Zentren nach IUD-Typ.									
b: eigene Berechnung									

A3.3.6 Endpunkt Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe)

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen.

Tabelle 21: Ergebnisse – Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %- KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rowe 2016									
Alle Zentren (7 Jahre)	1.871	5	0,52	1.884	323	26,10	-25,59	[-28,24; -22,94]	sig.
Nicht-chinesische Zentren (7 Jahre)	811	0	0,00	822	78	15,56	-15,56 ^a	k.A.	k.A. ^b
Sivin 1994^c									
	1.121	k.A.	2,5	1.125	k.A.	16,1	-13,6 ^b	k.A.	<0,001
Andersson 1994 (Amenorrhoe für mindestens 90 Tage)									
nach 12 Monaten	937	k.A.	2,7	1.821	k.A.	16,8	-14,1	k.A.	k.A.
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
	98	11	11,2	101	49	48,5	-37,3 ^b	k.A.	<0,001
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
	338	11	3,3	334	66	19,8	-16,5 ^b IRR: 0,2	[0,08; 0,33]	<0,001
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; IRR: incidence rate ratio; sig.: signifikant a: p-Wert für Interaktion zwischen chinesischen und nicht-chinesischen Zentren nach IUD-Typ. b: eigene Berechnung c: Inzidenzraten pro 100 Kontrazeptions-Jahre									

A3.3.7 Endpunkt reduzierte Regelblutung (Hypomenorrhoe)

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 1 Studie berichtet Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 22: Ergebnisse –reduzierte Regelblutung (Hypomenorrhoe)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	44	3,65	1.884	139	12,53	-8,88	[-11,25; -6,51]	sig.
Nicht-chinesische Zentren	811	17	4,64	822	41	10,56	-5,92 ^a	k.A.	k.A. ^b
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; sig.: signifikant									
a: eigene Berechnung									
b: P < 0,0001 ^a p-Wert für Interaktion zwischen chinesischen und nicht-chinesischen Zentren nach IUD-Typ.									

A3.3.8 Endpunkt verstärkte Regelblutung (Hypermenorrhoe, Menorrhagie)

In 5 der 8 Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 5 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 23: Ergebnisse– verstärkte Regelblutung (Hypermenorrhoe, Menorrhagie)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	131	9,91	1.884	78	5,96	3,95	[1,74; 6,17]	sig.
Nicht-chinesische Zentren	811	76	17,31	822	25	5,12	12,19 ^a	k.A.	k.A. ^b
Rezk 2019									
nach 3 Monaten	154	34	22,08 ^a	152	6	3,95 ^a	18,13 ^a	k.A.	k.A.
nach 6 Monaten	154	9	5,84 ^a	152	5	3,27 ^a	2,57 ^a	k.A.	k.A.
Sivin 1994 (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
	1.121	k.A.	8,0 ^c	1.125	k.A.	5,0 ^c	3 ^a	k.A.	<0,001
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
	98	28	28,6	101	5	5,0	23,6 ^a	k.A.	<0,001
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
	338	125	37	334	65	19,5	17,5 ^a / IRR 2,0	[1,47; 2,73]	<0,001
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; IRR: incidence rate ratio; sig.: signifikant a: eigene Berechnung b: P < 0.0001 p-Wert für Interaktion zwischen chinesischen und nicht-chinesischen Zentren nach IUD-Typ. c: Inzidenzraten pro 100 Kontrazeptions-Jahre.									

A3.3.9 Endpunkt unregelmäßiger Zyklus

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 3 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 24: Ergebnisse – unregelmäßiger Zyklus

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rezk 2019									
nach 3 Monaten	154	18	11,69 ^a	152	22	14,47 ^a	-2,78 ^a	k.A.	k.A.
nach 6 Monaten	154	8	5,19 ^a	152	9	5,92 ^a	-0,73 ^a	k.A.	k.A.
Sivin 1994 (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
	1.121	k.A.	2,9	1.125	k.A.	2,6	0,3	k.A.	n.s.
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
Zwischenblutungen	98	22	22,4	101	23	22,8	-0,4 ^a	k.A.	1,00
unregelmäßiger Zyklus / starke Blutungen	98	13	13,3	101	8	7,9	5,4 ^a	k.A.	0,25
Menstruationstörungen	98	5	5,1	101	7	6,9	-1,8	k.A.	0,77
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen a: eigene Berechnung									

A3.3.10 Endpunkt Scheidenausfluss

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 3 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 25: Ergebnisse – Scheidenausfluss

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rezk 2019 (6 Monate)									
	154	48	31,2	152	62	40,8	-9,6 ^a	k.A.	0,008
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
	98	10	10,2	101	5	5	5,2 ^a	k.A.	0,19
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
	338	13	3,8	334	12	3,6	0,2 ^a IRR: 1,1	[0,47; 2,69]	0,78
HR: Hazard Ratio; IRR: incidence rate ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen a: eigene Berechnung									

A3.3.11 Endpunkt Schmerzen (alle)

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 4 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 26: Ergebnisse – Schmerzen (alle)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	96	7,37	1.884	76	6,09	1,28	[-0,78; 3,33]	k.A.
Nicht-chinesische Zentren	811	67	15,8	822	48	9,98	5,82 ^a	k.A.	k.A. ^b

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rezk 2019 (6 Monate)									
Kopfschmerzen	154	48	31,2	152	36	23,7	7,5 ^a	k.A.	0,142
Unterleibsschmerzen	154	77	50	152	30	19,7	30,3 ^a	k.A.	<0,001
Rückenschmerzen	154	88	57,1	152	20	13,2	43,9 ^a	k.A.	<0,001
Brustspannen	154	17	11	152	28	18,4	-7,4 ^a	k.A.	0,068
Sivin 1994 (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
Becken- oder Unterleibsschmerzen	1.121	k.A.	13,7	1.125	k.A.	14,3	-0,6 ^a	k.A.	n.s.
Brustspannen	1.121	k.A.	2,0	1.125	k.A.	2,8	-0,8 ^a	k.A.	<0,05
Kopfschmerzen	1.121	k.A.	4,3	1.125	k.A.	8,3	-4 ^a	k.A.	<0,001
Andersson 1994									
Rückenschmerzen 3 Monate	937	k.A.	1,9	1.821	k.A.	3,1	-1,2	k.A.	<0,001
Rückenschmerzen 60 Monate	937	k.A.	0,3	1.821	k.A.	1,0	-0,7	k.A.	n.s.
Unterleibsschmerzen 3 Monate	937	k.A.	1,8	1.821	k.A.	10,5	-8,7	k.A.	n.s.
Unterleibsschmerzen 60 Monate	937	k.A.	2,7	1.821	k.A.	2,0	0,7	k.A.	n.s.
Kopfschmerzen 3 Monate	937	k.A.	0,8	1.821	k.A.	2,8	-2	k.A.	<0,001
Kopfschmerzen 60 Monate	937	k.A.	1,0	1.821	k.A.	1,6	-0,6	k.A.	n.s.
Brustspannen 3 Monate	937	k.A.	0,2	1.821	k.A.	3,1	-2,9	k.A.	<0,001
Brustspannen 60 Monate	937	k.A.	0,7	1.821	k.A.	1,0	-0,3	k.A.	n.s.
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
Unterleib	98	30	30,6	101	29	28,7	1,9 ^a	k.A.	0,88
Brust	98	7	7,1	101	3	3	4,1 ^a	k.A.	0,21
Unterer Rücken	98	2	2	101	5	5	-3 ^a	k.A.	0,45
Kopfschmerzen	98	7	7,1	101	9	8,9	-1,8 ^a	k.A.	0,8

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
Unterleib / Becken	338	66	19,5	334	51	15,3	4,2 ^a / IRR: 1.3	[0,92; 1,97]	0,12
Rückenschmerzen	338	6	1,8	334	6	1,8	0 ^a / IRR: 1.0	[0,28; 3,88]	0,12
Kopfschmerzen	338	0	0	334	2	0,6	-0,6 ^a / IRR: 0.0	[0; 5.52]	0,26
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; IRR: incidence risk ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; n.s.: nicht signifikant; N: Anzahl ausgewerteter Frauen;									
a: eigene Berechnung									
b: n.s. p-Wert für Interaktion zwischen chinesischen und nicht-chinesischen Zentren nach IUD-Typ.									

A3.3.12 Endpunkt Regelschmerzen (Dysmenorrhoe)

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 3 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 27: Ergebnisse – Regelschmerzen (Dysmenorrhoe)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %- KI]	p-Wert
		N	%		N	%			
Sivin 1994 (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
	1.125	k.A.	1,3	1.121	k.A.	3,3	2 ^a	k.A.	<0,001
Frauen mit Dysmenorrhoe									
Ramazanzadeh 2012									
nach 1 Monat	80	15 ^a	18,8	80	29,4 ^a	36,7	17,9 ^a	k.A.	n.s.
nach 3 Monaten	80	5 ^a	6,3	80	34,6 ^a	43,2	36,9 ^a	k.A.	<0,01
nach 6 Monaten	80	2,2 ^a	2,7	80	6,9 ^a	8,6	5,9 ^a	k.A.	n.s.
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
	101	6	5,9	98	15	15,3	9,4 ^a	k.A.	0,04
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; n.s.: nicht signifikant a: eigene Berechnung									

A3.3.13 Endpunkt Schmerzen beim Einsetzen der Spirale

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 1 Studie berichtet Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 28: Ergebnisse – Schmerzen beim Einsetzen der Spirale

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effekt-maß	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		N	%			
Sivin 1994^a (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
mittelmäßig starke und starke Schmerzen	1121	k.A.	10,9 ^a _{,b}	1124	k.A.	18,7 ^a _b	-7,8 ^b	k.A.	<0,001
keine Schmerzen	1121	k.A.	41,3	1124	k.A.	34,5	6,8 ^b	k.A.	k.A.
minimale Schmerzen	1121	k.A.	47,7	1124	k.A.	46,7	1 ^b	k.A.	k.A.
mittelmäßig starke Schmerzen	1121	k.A.	9,5	1124	k.A.	15,1	-5,6 ^b	k.A.	k.A.
starke Schmerzen	1121	k.A.	1,4	1124	k.A.	3,6	-2,2 ^b	k.A.	k.A.
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; n.s.: nicht signifikant									
a: Daten aus Sivin 1990									
b: eigene Berechnung									

A3.3.14 Endpunkt Entzündung im Bauchraum

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 1 Studie berichtet Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 29: Ergebnisse – Entzündung im Bauchraum

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	2	0,21	1.884	5	0,29	-0,08	[-0,46; 0,31]	k.A.
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen									

A3.3.15 Endpunkt Entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 2 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 30: Ergebnisse – Entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Sivin 1994 (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
Erkrankungen der Geschlechtsorgane ^a									
Beckenentzündung und Endometritis	1.121	k.A.	0,7 ^b	1125	k.A.	0,7 ^b	0 ^c	k.A.	n.s.
Erkrankungen der Harnwege ^d	1.121	k.A.	k.A.	1125	k.A.	k.A.			
Erkrankungen der Brust ^e	1.121	k.A.	k.A.	1125	k.A.	k.A.			
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
Zervizitis	98	1	1	101	2	2	-1 ^c	k.A.	1,00
Aufgeblähter Unterleib	98	7	7,1	101	6	5,9	1,2 ^c	k.A.	0,78
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; n.s.: nicht signifikant a: Sivin 1994 berichtet Daten für weitere Erkrankungen der Geschlechtsorgane: Parametritis; Chlamydien im Abstrich; Actinomyces im Abstrich; Follikelzyste am Eierstock; andere Eierstöcke/Adnexe; Fibroide/Myome; vergrößerte Gebärmutter; Ektropium; Zervizitis; Pap Grad III; Pap-Abstrich der Grade IV, V; andere zervikale Vorkommnisse; Leukorrhoe; Vaginitis, Bartholinitis; Dyspareunie; Vulvitis; Juckreiz der Vulva; andere Vagina/Vulva-Vorkommnisse; postkoitale Blutungen. b: Inzidenzrate pro 100 Kontrazeptionsjahre c: Eigene Berechnung d: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselt Daten für einzelne Erkrankungen der Harnwege, die nicht signifikant sind: Dysurie; Harnwegsinfektion und andere Erkrankungen der Harnwege und Nieren. e: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselt Daten für einzelne Erkrankungen der Brust: Brustwarzenabsonderung (breast discharge); Krebs; gutartige Brustwucherungen; Erkrankungen der Brustwarzen und andere Erkrankungen.									

A3.3.16 Endpunkt Andere Beschwerden, möglicherweise hormonell bedingt

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 4 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 31: Ergebnisse – Andere Beschwerden, möglicherweise hormonell bedingt

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %- KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Sivin 1994^a (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
Probleme Haut und Haare ^b									
Akne	1.121	k.A.	0,5	1.125	k.A.	1,0	-0,5 ^c	k.A.	<0,01
Pruritus	1.121	k.A.	0,3	1.125	k.A.	0,7	-0,4 ^c	k.A.	<0,05
Haarprobleme	1.121	k.A.	0,2	1.125	k.A.	0,5	-0,3 ^c	k.A.	<0,05
allgemeine Beschwerden ^d									
Schwindel	1.121	k.A.	1,8	1.125	k.A.	2,8	-1 ^c	k.A.	<0,001
Übelkeit/ Erbrechen,	1.121	k.A.	1,4	1.125	k.A.	3,0	-1,6 ^c	k.A.	<0,001
Gewichts- zunahme	1.121	k.A.	0,4	1.125	k.A.	0,7	-0,3 ^c	k.A.	<0,05
andere Beschwerden ^e									
Anämie	1.121	k.A.	0,8	1.125	k.A.	0,4	0,4 ^c	k.A.	<0,05
Andersson 1994									
Akne 3 Monate	937	k.A.	0,4	1.821	k.A.	3,5	-3,1 ^c	k.A.	<0,001
Akne 60 Monate	937	k.A.	0,3	1.821	k.A.	1,8	-1,5 ^c	k.A.	n.s.
Übelkeit 3 Monate	937	k.A.	0,2	1.821	k.A.	2,4	-2,2 ^c	k.A.	<0,001
Übelkeit 60 Monate	937	k.A.	0	1.821	k.A.	0,3	-0,3 ^c	k.A.	n.s.
Depressionen 3 Monate	937	k.A.	0,4	1.821	k.A.	2,5	-2,1 ^c	k.A.	<0,001
Depressionen 60 Monate	937	k.A.	0,3	1.821	k.A.	0,6	-0,3 ^c	k.A.	n.s.
andere Beschwerden 3 Monate	937	k.A.	6,1	1.821	k.A.	8,7	-2,6 ^c	k.A.	<0,05

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %- KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
andere Beschwerden 60 Monate	937	k.A.	4,8	1.821	k.A.	3,6	-1,2 ^c	k.A.	n.s.
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
Akne	98	4	4,1	101	0	0	4,1 ^c	k.A.	0,06
Anämie	98	10	10,2	101	3	3	7,2 ^c	k.A.	0,05
Gewichtsverlust	98	1	1	101	2	2	-1 ^c	k.A.	1,00
Gewichtszunahme	98	13	13,3	101	11	10,9	2,4 ^c	k.A.	0,67
Übelkeit	98	6	6,1	101	7	6,9	-0,8 ^c	k.A.	1,00
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
Akne	338	16	4,7	334	17	5,1	-0,4 ^c / IRR: 1,0	[0,46; 2,06]	0,95
Gewichtsveränderungen	338	1	0,3	334	2	0,6	-0,3 ^c / IRR: 0,5	[0,09; 9,96]	0,65
Blähungen	338	1	0,3	334	1	0,3	0 ^c / IRR: 1,1	[0,01; 81,44]	0,98
Appetitverlust	338	11	3,3	334	19	5,7	-2,4 ^c / IRR: 0,6	[0,26; 41,33]	0,18
Libidoverlust	338	15	4,4	334	15	4,5	-0,1 ^c / IRR: 1,0	[0,47; 2,28]	0,92
<p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; IRR: incidence rate ratio</p> <p>a: Inzidenzrate pro 100 Kontrazeptionsjahre</p> <p>b: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für Probleme mit Haut und Haaren, nicht signifikant sind: Dermatitis, Pigmentierungsprobleme, Hautallergie, sonstige Hautprobleme.</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für allgemeine Beschwerden, die nicht signifikant sind: Depressionen, Nervosität/Ängstlichkeit, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Veränderung des Appetits, Frigidität und Fieber.</p> <p>e: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für andere Beschwerden, die nicht signifikant sind: Verdauungstrakt: Verstopfung, Schmerzen im Unterleib, Blähungen, sonstige Beschwerden im Zusammenhang mit dem Verdauungstrakt; Atmungsorgane: Erkältung, Fieber, Lungenentzündung, etc., Dyspnoe, Allergie; Kreislauf-, kardiovaskuläre, hämatologische Beschwerden: Bluthochdruck, andere Beschwerden. In jeder Gruppe ist 1 Todesfall aufgetreten: Gerinnungsstörung (Hormonspirale) und Knochenkrebs (Kupferspirale).</p>									

A3.3.17 Endpunkt Entnahme aus möglicherweise hormonellen Gründen

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 2 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 32: Ergebnisse – Entnahme aus möglicherweise hormonellen Gründen

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	4	0,36	1.884	68	5,68	-5,32	[-6,78; -3,86]	sig.
Andersson 1994 (5 Jahre) ^a									
hormonelle Gründe gesamt	937	k.A.	2,0	1.821	k.A.	12,1	-10,1 ^b	k.A.	<0,001
Depressionen	937	k.A.	0	1.821	k.A.	2,9	-2,9 ^b	k.A.	<0,001
Akne	937	k.A.	0,4	1.821	k.A.	2,3	-1,9 ^b	k.A.	<0,05
Kopfschmerzen	937	k.A.	0,2	1.821	k.A.	1,9	-1,7 ^b	k.A.	<0,01
Gewichtsveränderung	937	k.A.	0	1.821	k.A.	1,5	-1,5 ^b	k.A.	<0,01
Brustspannen	937	k.A.	0	1.821	k.A.	0,8	-0,8 ^b	k.A.	<0,05
Übelkeit/ Erbrechen	937	k.A.	0,4	1.821	k.A.	0,8	-0,4 ^b	k.A.	n.s.
Haarausfall	937	k.A.	0	1.821	k.A.	0,7	-0,7 ^b	k.A.	n.s.
andere Hautprobleme	937	k.A.	0	1.821	k.A.	0,5	-0,5 ^b	k.A.	n.s.
andere Gemütsveränderungen	937	k.A.	0,7	1.821	k.A.	1,5	-0,8 ^b	k.A.	n.s.
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; n.s.: nicht signifikant; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; IRR: incidence rate ratio; sig.: signifikant									
a: Kumulative Brutto-Abbruchrate nach 60 Monaten									
b: eigene Berechnung									

A3.3.18 Endpunkt Entnahme aus spiralenbedingten oder anderen Gründen

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind

das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 3 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 33: Ergebnisse – Entnahme aus spiralenbedingten oder anderen Gründen

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		N	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	21	1,82	1.884	28	3,29	-1,48	[-2,99; 0,04]	k.A.
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
Therapieabbruch (alle Gründe)	98	k.A.	35	101	k.A.	6	29 ^a	k.A.	0,001
Selbst gewählter Therapieabbruch	98	k.A.	k.A.	101	k.A.	k.A.	HR: 8,61	[3,03-24,4]	<0.001
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
Schwangerschaft	338	3	0,9	334	2	0,6	0,3 ^a / IRR: 1,6	[0,18; 18,62]	0,66
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen IRR: incidence rate ratio, a: eigene Berechnung									

A3.3.19 Endpunkt Entnahme aus anderen, nicht-spiralenbedingten Gründen

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 1 Studie berichtet Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 34: Ergebnisse – Entnahme aus anderen, nicht-spiralenbedingten Gründen^a

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rowe 2016 (7 Jahre)									
Alle Zentren	1.871	184	14,64	1.884	222	22,17	-7,54	[-10,93; -4,14]	sig.
Nicht-chinesische Zentren	811	161	38,82	822	195	49,07	-10,25 ^b	k.A.	k.A. ^c
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; sig.: signifikant a: Zu den nicht-spiralenbedingten Gründen gehören: der Wunsch schwanger zu werden, kein weiterer Verhütungsbedarf, Menopause und medizinische Gründe, die nicht mit der Verwendung der Spirale zusammenhängen. b: eigene Berechnung c: n.s. p-Wert für Interaktion zwischen chinesischen und nicht-chinesischen Zentren nach IUD-Typ									

A3.3.20 Endpunkt Entnahme wegen entzündlicher oder anderer Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 2 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 35: Ergebnisse – Entnahme wegen entzündlicher oder anderer Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Sivin 1994 (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
Erkrankungen der Geschlechtsorgane insgesamt ^b	1.121	k.A.	2,0	1.125	k.A.	1,6	0,4 ^a	k.A.	n.s.
Beckenentzündung und Endometritis	1.121	k.A.	0,7	1.125	k.A.	0,7	0 ^a	k.A.	n.s.

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Vaginitis, Bartholinitis	1.121	k.A.	0,7	1.125	k.A.	0,5	0,2 ^a	k.A.	n.s.
Erkrankungen der Harnwege ^d	1.121	k.A.	0,1	1.125	k.A.	<0,1	-	k.A.	n.s.
Erkrankungen der Brust ^e	1.121	k.A.	<0,1	1.125	k.A.	<0,1	-	k.A.	n.s.
Andersson 1994 (5 Jahre)^f									
Beckenentzündung ^g	937	k.A.	2,2	1.821	k.A.	0,8	1,4 ^a	k.A.	≤0,01
Frauen mit HIV									
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
Beckenentzündung	338	2	0,6	334	3	0,9	-0,3 ^a / IRR: 0,7	0,06; 6,03]	0,72
<p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; n.s.: nicht signifikant; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; IRR: incidence rate ratio</p> <p>a: eigene Berechnung</p> <p>b: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für Abbrüche wegen Erkrankungen der Geschlechtsorgane, die alle <1 liegen und nicht signifikant sind: Parametritis; Chlamydien im Abstrich; Actinomyces im Abstrich; Follikelzyste am Eierstock; andere Eierstöcke/Adnexe; Fibroide/Myome; vergrößerte Gebärmutter; Ektropium; Zervizitis; Pap-Abstrich Grad III; Pap-Abstrich Grade IV, V; andere zervikale Vorkommnisse; Leukorrhoe; Dyspareunie; Vulvitis; Juckreiz der Vulva; andere Vagina/Vulva-Vorkommnisse; postkoitale Blutungen.</p> <p>c: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für Abbrüche wegen Erkrankungen der Harnwege, die alle <1 liegen und nicht signifikant sind: Dysurie, Harnwegsinfektion sowie andere Erkrankungen der Harnwege und Nieren.</p> <p>d: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für Abbrüche wegen Erkrankungen der Brust, die alle <1 liegen und nicht signifikant sind: Brustschmerzen (Mastalgie); Brustwarzenabsonderung (breast discharge), Krebs, gutartige Brustwucherungen, Erkrankungen der Brustwarzen und andere Erkrankungen.</p> <p>f: Kumulative Brutto-Abbruchrate nach 60 Monaten</p> <p>g: Der signifikante Unterschied im Therapieabbruch aufgrund von Beckenentzündung ist vor allem auf einen signifikanten Unterschied in der jüngsten Altersgruppe zurückzuführen (≤ 25 Jahre). In den anderen Altersgruppen ist der Unterschied nicht signifikant.</p>									

A3.3.21 Endpunkt Entnahme wegen anderer Beschwerden (möglicherweise auch hormonell bedingt)

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind

das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 3 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 36: Ergebnisse – Entnahme wegen anderer Beschwerden (möglicherweise auch hormonell bedingt)

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Sivin 1994^a (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
Probleme Haut und Haare ^b	1.121	k.A.	0,0	1.125	k.A.	0,3	-0,3 ^c	k.A.	<0,01
Allgemeine Beschwerden ^d	1.121	k.A.	0,3	1.125	k.A.	0,9	-0,6 ^c	k.A.	<0,001
Allg. Beschwerden insgesamt ohne Kopfschmerzen	1.121	k.A.	0,2	1.125	k.A.	0,3	-0,1 ^c	k.A.	n.s.
andere Beschwerden ^e									
Andersson 1994 (5 Jahre) ^f									
andere medizinische Beschwerden	937	k.A.	10,6	1821	k.A.	7,7	2,9 ^c	k.A.	n.s.
Laporte 2020^g (1 Jahr)									
vermutete Infektion	61	0	0	63	1	1,5	-1,5 ^c	k.A.	k.A.
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen a: Ergebnisse pro 100 Kontrazeptionsjahre b: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für Abbrüche wegen Problemen mit Haut und Haaren, die alle <1 liegen und nicht signifikant sind: Dermatitis, Akne, Pigmentierungsprobleme, Juckreiz, Hautallergie, sonstige Hautprobleme, Haarprobleme. c: eigene Berechnung d: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für Abbrüche wegen allgemeiner Beschwerden, die alle <1 liegen und nicht signifikant sind: Schwindel, Depressionen, Nervosität/Ängstlichkeit, Übelkeit/ Erbrechen, Müdigkeit, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Veränderung des Appetits, Frigidität und Fieber. e: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für Abbrüche wegen anderer Beschwerden, die alle <1 liegen und nicht signifikant sind: Verdauungstrakt: Verstopfung, Schmerzen im Unterleib, Blähungen, sonstige Beschwerden im Zusammenhang mit dem Verdauungstrakt; Atmungsorgane: Erkältung, Fieber, Lungenentzündung, etc., Dyspnoe, Allergie; Kreislauf-, kardiovaskuläre, hämatologische Beschwerden: Bluthochdruck, andere Beschwerden, Anämie. In jeder Gruppe ist 1 Todesfall aufgetreten: Gerinnungsstörung (Hormonspirale) und Knochenkrebs (Kupferspirale). f: Kumulative Brutto-Abbruchrate nach 60 Monaten g: aus Marangoni 2020									

A3.3.22 Endpunkt Entnahme wegen Menstruationsproblemen

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 4 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 37: Ergebnisse – Entnahme wegen Menstruationsproblemen

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Sivin 1994^a (pro 100 Kontrazeptionsjahre)									
Menstruationsprobleme insgesamt	1.121	k.A.	3,0	1.125	k.A.	5,9	-2,9 ^b	k.A.	<0,001
Amenorrhoe	1.121	k.A.	0,1	1.125	k.A.	4,4	-4,3 ^b	k.A.	<0,001
Menorrhagie	1.121	k.A.	2,0	1.125	k.A.	0,7	1,3 ^b	k.A.	<0,001
Andersson 1994^c									
Probleme mit der Blutung allgemein	937	k.A.	20,9	1.821	k.A.	13,7	7,2 ^b	k.A.	≤0,01
häufige unregelmäßiger Zyklus	937	k.A.	3,9	1.821	k.A.	5,3	-1,4 ^b	k.A.	n.s.
starke Menstruationsblutung	937	k.A.	9,7	1.821	k.A.	1,3	8,4 ^b	k.A.	<0,001
verlängerte Menstruationsblutung	937	k.A.	6,5	1.821	k.A.	2,3	4,2 ^b	k.A.	<0,001
Schmierblutung	937	k.A.	2,2	1.821	k.A.	1,6	0,6 ^b	k.A.	n.s.
andere Probleme mit Menstruationsblutung	937	k.A.	0,4	1.821	k.A.	3,9	-3,5 ^b	k.A.	<0,001
Amenorrhoe	937	k.A.	0	1.821	k.A.	6,0	-6,0 ^b	k.A.	<0,001
Laporte 2020^d (1 Jahr)									
Abnormale Blutung, Schmerz	61	6	9,8 ^b	63	5	7,9 ^b	1,5 ^b	k.A.	k.A.
Frauen mit HIV									
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
Starke Blutungen	338	6	1,8	334	8	2,4	-0,6 ^b / IRR: 0,8	[0,22; 2,56]	0,65
IRR: incidence rate ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen									
a: Sivin 1994 berichtet weiter aufgeschlüsselte Daten für menstruations-problembedingte Abbrüche, die alle <1 liegen und nicht signifikant sind: Schmierblutungen, Metrorrhagie, Dysmenorrhoe, Prämenstruelles Syndrom, unbestimmte Beschwerden und spärliche Blutungen.									
b: eigene Berechnung									
c: Kumulative Brutto-Abbruchrate nach 60 Monaten									
d: aus Marangoni 2020									

A3.3.23 Endpunkt Entnahme wegen Schmerzen

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 3 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 38: Ergebnisse – Entnahme wegen Schmerzen

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Sivin 1994 (pro 100 Kontrazeptions-jahre) ^a									
Becken- oder Unterleibschmerzen	1.121	k.A.	1,5	1.125	k.A.	1,4	0,1 ^b	k.A.	n.s.
Dysmenorrhoe	1.121	k.A.	0,2	1.125	k.A.	0,1	0,1 ^b	k.A.	n.s.
Kopfschmerzen	1.121	k.A.	0,1	1.125	k.A.	0,6	-0,5 ^b	k.A.	<0,001
Andersson 1994 (5 Jahre) ^c									
Kopfschmerzen	937	k.A.	0,2	1.821	k.A.	1,9	-1,7 ^b	k.A.	<0,01
Schmerz (allgemein)	937	k.A.	5,8	1.821	k.A.	5,9	-0,1 ^b	k.A.	n.s.
Frauen mit HIV									
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
Schmerz/ Krämpfe	338	6	1,8	334	5	1,5	0,3 ^b / IRR: 1,2	[0,31; 5,09]	0,73
IRR: incidence rate ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; n.s.: nicht signifikant a: Abbruchrate pro 100 Kontrazeptions-Jahre b: eigene Berechnung c: Kumulative Brutto-Abbruchrate nach 5 Jahren									

A3.3.24 Endpunkt Entnahme wegen Planung einer Schwangerschaft und wegen anderer persönlicher Gründe

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 3 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 39: Ergebnisse – Entnahme wegen Planung einer Schwangerschaft und wegen anderer persönlicher Gründe

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Andersson 1994 (5 Jahre)^a									
Planung einer Schwangerschaft	937	k.A.	16,3	1.821	k.A.	15,2	1,1 ^b	k.A.	n.s.
andere persönliche Gründe	937	k.A.	5,9	1.821	k.A.	4,4	1,5 ^b	k.A.	n.s.
Laporte 2020^c (1 Jahr)									
	61	0	0	63	1	1,5	-1,5	k.A.	k.A.
Frauen mit HIV									
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
Beschwerden des Partners	338	6	1,8	334	4	1,2	0,6 ^b / IRR: 1,6	[0,37; 7,49]	0,51
IRR: incidence rate ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; n.s.: nicht signifikant									
a: Kumulative Brutto-Abbruchrate nach 60 Monaten									
b: eigene Berechnung									
c: aus Marangoni 2020									

A3.3.25 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 40: Ergebnisse – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Werte vor Einsetzen der Spirale			Werte nach Einsetzen der Spirale			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Frauen mit Dysmenorrhoe											
Ramazanzadeh 2012											
SF-36 Physical function											
Kupferspirale	81,44	k.A.	k.A.	99,03	k.A.	k.A.	17,59 ^a	k.A.	-3,92 ^a	k.A.	0,34
Hormonspirale	75,31	k.A.	k.A.	96,82	k.A.	k.A.	21,51 ^a	k.A.			
SF-36 Role-physical											
Kupferspirale	7,15	k.A.	k.A.	100	k.A.	k.A.	92,85 ^a	k.A.	-0,30 ^a	k.A.	k.A.

	Werte vor Einsetzen der Spirale			Werte nach Einsetzen der Spirale			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n/N	MW	SD	n/N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Hormonspirale	6,85	k.A.	k.A.	100	k.A.	k.A.	93,15 ^a	k.A.			
SF-36 Bodily pain											
Kupferspirale	64,84	k.A.	k.A.	84,65	k.A.	k.A.	19,81 ^a	k.A.	2,93 ^a	k.A.	0,62
Hormonspirale	69,00	k.A.	k.A.	85,88	k.A.	k.A.	16,88 ^a	k.A.			
SF-36 General health											
Kupferspirale	70,98	k.A.	k.A.	72,9	k.A.	k.A.	1,92 ^a	k.A.	1,27 ^a	k.A.	0,25
Hormonspirale	75,23	k.A.	k.A.	74,58	k.A.	k.A.	0,65 ^a	k.A.			
SF-36 Vitality											
Kupferspirale	84,37	k.A.	k.A.	97,35	k.A.	k.A.	12,98 ^a	k.A.	7,98 ^a	k.A.	0,49
Hormonspirale	63,73	k.A.	k.A.	68,73	k.A.	k.A.	5,00 ^a	k.A.			
SF-36 Social function											
Kupferspirale	84,37	k.A.	k.A.	97,35	k.A.	k.A.	12,98 ^a	k.A.	1,67 ^a	k.A.	0,83
Hormonspirale	85,51	k.A.	k.A.	96,82	k.A.	k.A.	11,31 ^a	k.A.			
SF-36 Role emotional											
Kupferspirale	5,09	k.A.	k.A.	98,07	k.A.	k.A.	92,98 ^a	k.A.	-1,82 ^a	k.A.	0,96
Hormonspirale	5,20	k.A.	k.A.	100	k.A.	k.A.	94,80 ^a	k.A.			
SF-36 Mental health											
Kupferspirale	68,92	k.A.	k.A.	75,46	k.A.	k.A.	6,54 ^a	k.A.	2,28 ^a	k.A.	0,56
Hormonspirale	69,96	k.A.	k.A.	74,22	k.A.	k.A.	4,26 ^a	k.A.			

a: eigene Berechnung

A3.3.26 Ergänzender Endpunkt Anfrage um Entnahme der Spirale

Tabelle 41: Ergebnisse – Anfrage um Entnahme der Spirale

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
	N	%		n	%				
Rezk 2019 (6 Monate)									
	154	32	20,8	152	20	13,2	7,6 ^a	k.A.	0,148

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen
a: eigene Berechnung

A3.3.27 Ergänzender Endpunkt Entnahme der Spirale vor Studienende/weitere Nutzung der Spirale nach Studienende

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen. 2 Studien berichten Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt.

Tabelle 42: Ergebnisse – Entnahme der Spirale vor Studienende/weitere Nutzung der Spirale nach Studienende

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten/ Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rezk 2019 (6 Monate)									
Tragen der Spirale bis mindestens Studienende	154	71	46,1	152	124	81,8	-35,7 ^a	k.A.	<0,001
Frauen mit HIV									
Kakaire 2015 (1 Jahr)									
Entnahme der Spirale vor Studienende (Therapieabbruch)	338	29	8,6	334	27	8,1	IRR: 1,1	[0,64; 1,96]	0,69
Weitere Nutzung der Spirale nach Studienende	338	309	90,5	334	307	91,9	k.A.	k.A.	0,96
IRR: incidence rate ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; a: eigene Berechnung									

A3.3.28 Ergänzender Endpunkt Weiterempfehlung der Spirale

Tabelle 43: Ergebnisse – Weiterempfehlung der Spirale

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Rezk 2019 (6 Monate)									
	154	91	59,1	152	124	81,6	-22,5 ^a	k.A.	0,001
Frauen mit HIV									
Kakaire 2016 (1 Jahr)									
	338	299	88,5	334	312	93,3	-4,8 ^a	k.A.	0,61
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen a: eigene Berechnung									

A3.3.29 Ergänzender Endpunkt Gesamtzufriedenheit und Akzeptanz

Tabelle 44: Ergebnisse – Gesamtzufriedenheit und Akzeptanz

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Rezk 2019 (6 Monate)									
	154	108	70,1	152	134	88,2	-18,1 ^a	k.A.	<0,001
Frauen mit Dysmenorrhoe									
Ramazanzadeh 2012 (6 Monate)									
	80	54,9 ^a	68,6	80	51,2 ^a	64	4,6 ^a	k.A.	n.s.
Frauen mit HIV									
Kakaire 2016 (selbstberichtete Gründe für eine hohe Akzeptabilität der jeweiligen Spirale) (1 Jahr)									
Zufriedenheit	338	283	83,7	334	302	90,4	-6,7 ^a	k.A.	0,50
Akzeptabilität gesamt, selbst berichtet	338	283	83,7	334	302	90,4	-6,7 ^a	k.A.	0,59
Nutzerfreundlich (Easy to use)	338	261	77,2	334	277	82,9	-5,7 ^a	k.A.	0,54
keine Komplikationen	338	192	56,8	334	185	55,4	1,4 ^a	k.A.	0,85
regelmäßige Menstruation	338	66	19,5	334	59	17,7	1,8 ^a	k.A.	0,61
private Gründe für hohe Akzeptabilität	338	56	17,2	334	63	18,9	-1,7 ^a	k.A.	0,63
wirksam/ effektiv	338	65	19,2	334	55	16,5	2,7 ^a	k.A.	0,44
lange wirksam	338	50	15	334	50	14,8	0,2 ^a	k.A.	0,96
Amenorrhoe	338	13	3,9	334	42	12,6	-8,7 ^a	k.A.	<0,001
muss nicht an eine Einnahme denken	338	20	5,9	334	25	7,5	-1,6 ^a	k.A.	0,45
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen a: eigene Berechnung									

A3.3.30 Ergänzender Endpunkt Spirale nicht akzeptabel

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen.

Tabelle 45: Ergebnisse – Spirale nicht akzeptabel

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Frauen mit HIV									
Kakaire 2016 (selbstberichtete Gründe für die Nicht-Akzeptabilität der jeweiligen Spirale) (1 Jahr)									
starke Blutung	338	52	15,4	334	23	6,9	8,5 ^a	k.A.	0,002
Unterbauchschmerzen	338	15	4,4	334	18	5,4	-1 ^a	k.A.	0,59
Ausfluss	338	19	5,6	334	16	4,8	0,8 ^a	k.A.	0,65
Unregelmäßiger Zyklus	338	2	0,6	334	4	1,2	-0,6 ^a	k.A.	0,41
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen a: eigene Berechnung									

A3.3.31 Ergänzender Endpunkt sexuelle Erregbarkeit

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen.

Tabelle 46: Ergebnisse – Sexuelle Erregbarkeit

Studie	Kupferspirale			Hormonspirale			Intervention vs. Vergleich		
	N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert
		N	%		n	%			
Frauen mit HIV									
Kakaire 2016 (1 Jahr)									
Libido („sexual drive“)									
Gesteigerte Libido	338	197	58,3	334	201	60,2	-1,9 ^a	k.A.	0,8
Verminderte Libido	338	36	10,7	334	43	12,9	-2,2 ^a	k.A.	0,43
Libido unverändert	338	88	26,3	334	104	30,8	-4,5 ^a	k.A.	0,34
keine Angabe	338	1	0,3	334	2	0,6	-0,3 ^a	k.A.	0,56
Sexuelle Erregung („sexual arousal“)									
Gesteigerte Erregbarkeit	338	168	49,7	334	175	52,4	-2,7 ^a	k.A.	0,69
Verminderte Erregbarkeit	338	33	9,8	334	31	9,3	0,5 ^a	k.A.	0,85
Erregbarkeit unverändert	338	133	39,3	334	124	37,1	2,2 ^a	k.A.	0,69
Keine Angabe	338	2	0,6	334	3	0,9	-0,3 ^a	k.A.	0,65
Partner spürt IUD	338	4	1,2	334	1	0,3	0,9 ^a	k.A.	0,19
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen a: eigene Berechnung									

A3.3.32 Ergänzender Endpunkt Geplante Schwangerschaften nach Entfernung der Spirale

In 5 der 8 eingeschlossenen Studien (Rowe 2016, Sivin 1994, Andersson 1994, Todd 2020, Kakaire 2015) wurden die Raten nicht mittels absoluter Häufigkeiten berechnet, sondern sind das Ergebnis unterschiedlicher Überlebenszeitanalyseverfahren (vergleiche Tabelle 11). Die Division der Frauen mit Ereignissen durch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen führt nicht zu den in den Studien berichteten Raten / Effektmaßen.

Tabelle 47: Ergebnisse – Geplante Schwangerschaften nach Entfernung der Spirale

Studie	Hormonspirale		Kupferspirale		Intervention vs. Vergleich				
	N	Frauen mit Ereignissen	N	Frauen mit Ereignissen	Differenz der Raten	[95 %-KI]	p-Wert		
		N		%				n	%
Andersson 1994^{a,b}									
12 Monate	71	k.A.	71,2	138	k.A.	79,1	-7,9 ^c	k.A.	n.s.
24 Monate	71	k.A.	79,7	138	k.A.	86,6	-6,9 ^c	k.A.	n.s.
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen									
a: Kumulative Brutto-Konzeptionsrate									
b: Daten aus der Publikation Andersson 2001									
c: eigene Berechnung									

A3.3.33 Ergänzender Endpunkt Messbare HI-Viruslast in der Interventions- vs. Vergleichsgruppe

Tabelle 48: Ergebnisse – Messbare HI-Viruslast in der Interventions- vs. Vergleichsgruppe

Studie	Kupferspirale		Hormonspirale		Intervention vs. Vergleich				
	N	Frauen mit Ereignissen	N	Frauen mit Ereignissen	Effektmaß (OR)	[95 %-KI]	p-Wert		
		N		%				n	%
Frauen mit HIV									
Todd 2020 (2 Jahre)									
messbare genitale HIV-RNA-Viruslast (primärer Studienendpunkt)									
6 Monate ^a	98	k.A.	k.A.	101	k.A.	k.A.	0,87	[0,50; 1,52]	0,62
2 Jahre ^a	98	k.A.	k.A.	101	k.A.	k.A.	0,99	[0,66; 1,48]	0,97
messbare HIV-RNA-Viruslast im Blutplasma (sekundärer Studienendpunkt)									
6 Monate ^b	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,83	[0,37; 1,86]	0,65
Patientinnen mit antiretroviraler Behandlung (n=132)									
2 Jahre ^b	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,90	[0,47; 1,73]	0,76
Patientinnen mit antiretroviraler Behandlung (n=132)									
k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; OR: (adjustierter) Odds Ratio; ITT: intention to treat									
a: basierend auf ITT-Auswertung, OR ist adjustiert nach antiretroviraler Behandlung, Alter und Viruslast zu Studienbeginn (auch die entsprechenden as-treated-Analysen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen)									
b: basierend auf ITT-Auswertung, OR ist adjustiert nach Alter und Viruslast im Blutplasma zu Studienbeginn, kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit/ohne antiretrovirale Behandlung; OR ist nur für die Gruppe mit antiretroviraler Behandlung berichtet (auch die entsprechenden as-treated-Analysen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen).									

A3.3.34 Sivin 1990: Nebenwirkungen als Abbruchgründe über 5 Jahre

Tabelle 49: Sivin 1990 – Entwicklung über 5 Jahre einiger Nebenwirkungen, die Grund für einen Abbruch waren (Rate pro 100 Kontrazeptionsjahre)

Spirale	Endpunkt	Jahr %				
		1	2	3	4	5
Hormonspirale	Expulsion	6,3	2,1	1,8	1,2	0,9
Kupferspirale		5,6	1,0	0,5	0,4	0,0
Hormonspirale	Amenorrhoe	4,5	6,6	3,6	2,5	4,3
Kupferspirale		0,2	0,1	0,0	0,0	0,0
Hormonspirale	Blutungsprobleme ^a	6,1	4,1	2,3	1,9	1,9
Kupferspirale		6,7	5,7	5,3	4,8	3,4
Hormonspirale	andere medizinische Probleme ^b	4,5	4,0	4,1	2,9	2,7
Kupferspirale		3,9	2,7	2,8	4,9	3,0

a: andere Blutungsprobleme und Spiralen-bezogene Schmerzen
b: gesundheitsbezogene Probleme, die nicht mit der Blutung und nicht mit Schmerzen zusammenhängen: Spiralen-bezogen, Infektionen der Geschlechtsorgane, hormonelle Gründe; z. B. Perforation, Verwachsung, Unbehagen des Ehemannes, PID, Akne, Haarprobleme, Depressionen u. a.

A3.3.35 Rowe 1999: Nebenwirkungen als Abbruchgründe über 5 Jahre

Tabelle 50: Rowe 1999 – Entwicklung über 5 Jahre einiger Nebenwirkungen, die Grund für einen Abbruch waren (kumulative Zahlen pro 100 Frauen)

Spirale	Endpunkt	Jahr				
		1	2	3	4	5
Hormonspirale	Expulsion	2,94	k.A.	5,21	k.A.	6,30
Kupferspirale		3,49	k.A.	5,64	k.A.	7,30
Hormonspirale	Amenorrhoe	4,31	k.A.	14,49	k.A.	22,0
Kupferspirale		0,06	k.A.	0,06	k.A.	0,6
Hormonspirale	Blutungsprobleme ^a	9,02	k.A.	22,81	k.A.	32,40
Kupferspirale		3,04	k.A.	5,84	k.A.	9,65
Hormonspirale	andere medizinische Probleme ^b	1,54	k.A.	3,39	k.A.	5,00
Kupferspirale		0,06	k.A.	0,12	k.A.	0,22
Hormonspirale	Alle Abbrüche	16,49	k.A.	38,23	k.A.	52,45
Kupferspirale		9,94	k.A.	20,48	k.A.	30,84
a: alle Blutungsprobleme: Amenorrhoe, reduzierte und verstärkte Blutung und Schmerz.						
b: gesundheitsbezogene Probleme, die nicht mit der Blutung und nicht mit Schmerzen zusammenhängen: PID, hormonelle Gründe						

A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

In Tabelle 51 werden die Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Anwendung dargestellt.

Tabelle 51: Kosten der Prüfintervention(en) und der Vergleichsintervention(en)

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung				
Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung des relevanten Vergütungskatalogs	Kosten pro Anwendung in €	Dauer der kontrazeptiven Wirksamkeit / Häufigkeit	Begründung (Quelle)	Erstattungsfähigkeit
Prüfintervention (Kupferfreisetzende Systeme/IUP)					
NOVA T (Kupferhaltiges IUP)	Lauer-Taxe (Stand 15.02.2022)	41,84 € (AVP) ^b Zuzahlung Patientin: 5 € Effektive Kosten GKV: 36,84 €	Bis 5 Jahre	Rote Liste [128]	Teilweise ^a
CU-Safe T (Kupferhaltiges IUP)	Lauer-Taxe (Stand 15.02.2022)	29,16 € (AVP) ^b Zuzahlung Patientin: 5 € Effektive Kosten GKV: 24,16 €	Bis 5 Jahre	Produktinformation.pdf [129]	Teilweise ^a
GYNEFIX (Kupferkette, intrauterines Implantat)	Lauer-Taxe (Stand 15.02.2022)	149,00 € (AVP) ^b Zuzahlung Patientin: 10€ Effektive Kosten GKV: 139 €	Bis 5 Jahre	Rote Liste (Intrauterin-pessare) [128]	Teilweise ^a
IUB (Kupferball, kupferfreisetzendes IUP)	Lauer-Taxe (Stand 15.02.2022)	193,00 € (AVP) ^b Zuzahlung Patientin: 10€ Effektive Kosten GKV: 183 €	Bis 5 Jahre	IUB Ballerine - Dr. Schittenhelm Pharma [130]	Teilweise ^a
Vergleichsintervention (Hormonfreisetzende Systeme/IUP)					
MIRENA (Intrauterin-pessar mit Hormonabgabe, Levonorgestrel 52mg)	Lauer-Taxe (Stand 15.02.2022)	210,06 € (AVP) ^b Krankenkassen-Rabatte i.H.v.: Apotheke: 1,77 € Hersteller: 30,80€ Effektive Kosten GKV: 167,49 € Zuzahlung Patientin: 10 €	Bis 6 Jahre	Fachinfo [131]	Teilweise ^a

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung				
Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung des relevanten Vergütungskatalogs	Kosten pro Anwendung in €	Dauer der kontrazeptiven Wirksamkeit / Häufigkeit	Begründung (Quelle)	Erstattungsfähigkeit
JAYDESS (intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem, Levonorgestrel 13,5 mg)	Lauer-Taxe (Stand 15.02.2022)	173,92 € (AVP) ^b Krankenkassen-Rabatte i.H.v.: Apotheke: 1,77 € Hersteller: 9,00 € Effektive Kosten GKV: 153,15 € Zuzahlung Patientin: 10 €	Bis 3 Jahre	Fachinfo [131]	Teilweise ^a
KYLEENA (intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem, Levonorgestrel 19,5 mg)	Lauer-Taxe (Stand 15.02.2022)	210,06 € (AVP) ^b Krankenkassen-Rabatte i.H.v.: Apotheke: 1,77 € Hersteller: 34,75 € Effektive Kosten GKV: 163,54 € Zuzahlung Patientin: 10 €	Bis 5 Jahre	Fachinfo [131]	Teilweise ^a
LEVOSERT (intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem, Levonorgestrel 52 mg)	Lauer-Taxe (Stand 15.02.2022)	128,44 € (AVP) ^b Krankenkassen-Rabatte i.H.v.: Apotheke: 1,77 € Hersteller: 14,83 € Effektive Kosten GKV: 101,84 € Zuzahlung Patientin: 10 €	Bis 5 Jahre	Fachinfo [131]	Teilweise ^a
<p>AVP: Apothekenverkaufspreis; IUP: Intrauterinpessar</p> <p>a: Erstattung durch die GKV vom 18. bis zum 22. Lebensjahr mit Zuzahlung durch Patientin (10 % des Abgabepreises) - gemäß Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch ([29]). Die Zuzahlung beträgt mindestens 5 € und maximal 10 €. Eine Erstattung durch die GKV kann auch von Patientinnen beantragt werden, die aus klinischen/medizinischen Gründen eine Kontrazeption mit der Spirale erhalten (sollen). Nach dem 22. Geburtstag muss die Patientin die Kosten in voller Höhe selbst tragen. Eine Erstattung für unter 22-Jährige und andere hierfür in Frage kommende Personen muss individuell bei der Krankenkasse beantragt werden.</p> <p>b: Frauen, die 22 Jahre oder älter sind zahlen den Arzneimittelpreis (AVP) in voller Höhe.</p>					

In Tabelle 52 werden erstattungsfähige Leistungen für Frauen unter 22 Jahren dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind.

Tabelle 52: Art und Anzahl der grundsätzlich erstattungsfähigen ambulanten Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) bei Frauen < 22 Jahren

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen im gebärfähigen Alter, die jünger als 22 Jahre sind, mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung, sowie Frauen, die älter als 22 Jahre sind, mit Indikation einer Verhütung				
Prüf- und Vergleichsintervention (Kupfer-/Hormonfreisetzende Systeme/IUP)					
Bezeichnung gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM)	Bezeichnung im EBM Katalog 2022	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl Anwendungen ^a	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Für Frauen unter 22 Jahren: Einlegen eines Pessars im Rahmen der Empfängnisregelung bis zum vollendeten 22. Lebensjahr	Ziffer 01830	20,05	1	EBM 2022	ja
Grundpauschale (für Versicherte bis 59. Lebensjahr) (1xpro Quartal abrechenbar)	Ziffer 08211	16,56	1	EBM 2022	ja
Beratung einschließlich Untersuchung im Rahmen der Empfängnisregelung	Ziffer 01822	12,73	1	EBM 2022	ja
Orientierende Untersuchung (Scheiden-ph)	Ziffer 32030	0,50	1	EBM 2022	ja
Weitere Abstriche/mikroskopische Untersuchung	Ziffer 01825 Ziffer 01827	2,14 3,04	1	EBM 2022	ja
Sonographie der weiblichen Genitalorgane (falls abrechenbar im Quartal)	Ziffer 33044	14,65	1 (vor dem Einlegen)	EBM 2022	ja
Zuschlag sonographische Leistung transkavitär (kann nur einmal im Quartal abgerechnet werden)	Ziffer 33090	6,42	1	EBM 2022	ja
Sonographie nach Applikation eines IUP (falls abrechenbar im Quartal)	Ziffer 01831	14,65	1 (zur Lageprüfung)	EBM 2022	ja
Einlegen, Wechseln, Entfernen des Pessars	Ziffer 08330,	6,99	1 (Entfernung)	EBM 2022	ja
Sachkosten für Einwegsets	n.a.	16,00	1	Direktkosten gynäkologische Praxis	nein
Mögliche zusätzliche Untersuchungen:					
Zuschlag Beratung Chlamydien-Screening zu Position 01822 (nur in einem Quartal abrechenbar, wenn die Ziffern 01824 und 01840 nicht anfallen)	Ziffer 01823	5,63	1	EBM 2022	ja

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen im gebärfähigen Alter, die jünger als 22 Jahre sind, mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung, sowie Frauen, die älter als 22 Jahre sind, mit Indikation einer Verhütung				
Prüf- und Vergleichsintervention (Kupfer-/Hormonfreisetzende Systeme/IUP)					
Bezeichnung gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM)	Bezeichnung im EBM Katalog 2022	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl Anwendungen ^a	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Veranlassung Untersuchung auf Chlamydia trachomatis	Ziffer 01824	5,63	1	EBM 2022	ja
Chlamydia trachomatis – Nachweis im Urin	Ziffer 01840	7,55	1	EBM 2022	ja
Varizella Zoster – Blutentnahme & Antikörper-Nachweis	Ziffer 01828 Ziffer 01833	2,14 11.94	1	EBM 2022	ja
IUP: Intrauterinpressar					
a: Bei dieser Berechnung der ambulanten Kosten wurde angenommen, dass die jeweils gewählte Spirale innerhalb der empfohlenen Liegedauer einmal eingesetzt wird und einmal herausgenommen wird, und die diesbezüglichen oder während der Liegedauer anfallenden Kosten nur einmalig anfallen. In der Realität ist es aber auch möglich, dass eine Spirale zum Beispiel ausgestoßen wird und erneut eingesetzt werden muss.					

In Tabelle 53 werden nicht erstattungsfähige ambulante Leistungen (Wahl- beziehungsweise IGEL-Leistungen) dargestellt, die bei Anwendung der Prüfindervention und der Vergleichsintervention(en) bei Frauen ≥ 22 Jahren anfallen und von den Frauen selbst getragen werden müssen.

Tabelle 53: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen ambulanten Leistungen (Wahl- beziehungsweise IGEL-Leistungen) bei Anwendung der Prüfindervention und der Vergleichsintervention(en) bei Frauen ≥ 22 Jahren

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen im gebärfähigen Alter, die 22 Jahre oder älter sind, mit Wunsch einer Schwangerschaftsverhütung				
Prüf- und Vergleichsintervention (Kupfer-/Hormonfreisetzende Systeme/IUP)					
Bezeichnung gemäß Gebührenordnung für Ärzte (GoÄ)	Bezeichnung im GoÄ Katalog 2022	Kosten pro Anwendung in € 1facher Satz ^a	Kosten pro Anwendung in € 2,3facher Satz ^a	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Beratung	Ziffer 1	4,66	10,72	GoÄ 2022	Nein
Vollständige Untersuchung einschließlich des weiblichen Genitaltrakts	Ziffer 7	9,33	21,46	GoÄ 2022	Nein
Vaginale Behandlung (auch einschließlich Einbringung von Arzneimitteln in die Gebärmutter, Ätzung des	Ziffer 1075	2,62	6,03	GoÄ 2022	Nein

Bezeichnung der Patientengruppe		Frauen im gebärfähigen Alter, die 22 Jahre oder älter sind, mit Wunsch einer Schwangerschaftsverhütung			
Prüf- und Vergleichsintervention (Kupfer-/Hormonfreisetzende Systeme/IUP)					
Bezeichnung gemäß Gebührenordnung für Ärzte (GoÄ)	Bezeichnung im GoÄ Katalog 2022	Kosten pro Anwendung in € 1facher Satz ^a	Kosten pro Anwendung in € 2,3facher Satz ^a	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Gebärmutterhalses und/oder Behandlung von Portioerosionen)					
Entnahme/Aufbereitung von Abstrichmaterial zur mikrobiologischen Untersuchung, ggf. einschließlich Fixierung	Ziffer 298	2,33	5,36	GoÄ 2022	Nein
mikroskopische Untersuchung	Ziffer 3509	5,83	13,41	GoÄ 2022	Nein
Lichtmikroskopische Untersuchung zum Nachweis von Pilzen nach Präparation mit Anfärbung / ohne Anfärbung	Ziffer 4711 (alternativ: Ziffer 4710)	6,99 (4,66)	16,08 (10,72)	GoÄ 2022	Nein
Untersuchung eines Körpermaterials (Ausschluss bakterielle Vaginose, Amintest, Scheidensekret-Untersuchung)	Ziffer 3511	2,91	6,69	GoÄ 2022	Nein
Zervikalkanalsondierung (Untersuchung von natürlichen Gängen oder Fisteln mittels Sonde oder Einführung eines Fistelkatheters - einschließlich anschließender Injektion oder Instillation)	Ziffer 321	2,91	6,69	GoÄ 2022	Nein
Erweiterung des Gebärmutterhalses durch Dehnung	Ziffer 1096	8,63	19,85	GoÄ 2022	Nein
Lokalanästhesie	Ziffer 490	3,56	8,19	GoÄ 2022	Nein
Ultraschall (Uterus)	Ziffer 410	11,66	26,82	GoÄ 2022	Nein
Ultraschallkontrolle nach Einlegen (zur Lageprüfung)	Ziffer 410	11,66	26,82	GoÄ 2022	Nein
Einlegen oder Wechsel eines Intrauterinpressars	Ziffer 1091	6,18	14,21	GoÄ 2022	Nein
Zuschlag sonograph. Leistungen transkavitär	Ziffer 403	8,74	20,10	GoÄ 2022	Nein
Zuschlag sonograph. Leistungen transkavitär (bei Ultraschall zur Lageprüfung)	Ziffer 403	8,74	20,10	GoÄ 2022	Nein

Bezeichnung der Patientengruppe		Frauen im gebärfähigen Alter, die 22 Jahre oder älter sind, mit Wunsch einer Schwangerschaftsverhütung			
Prüf- und Vergleichsintervention (Kupfer-/Hormonfreisetzende Systeme/IUP)					
Bezeichnung gemäß Gebührenordnung für Ärzte (GoÄ)	Bezeichnung im GoÄ Katalog 2022	Kosten pro Anwendung in € 1facher Satz ^a	Kosten pro Anwendung in € 2,3facher Satz ^a	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Entfernung eines Intrauterinpressars	Ziffer 1092	3,03	6,97	GoÄ 2022	Nein
Sachkosten für Einwegsets		16,00	16,00	Direktkosten gynäkologische Praxis	Nein
Mögliche zusätzliche Untersuchungen:					
Untersuchung zum Nachweis von Chlamydien	Ziffer 4541	20,40	46,92	GoÄ 2022	Nein
Venöse Blutentnahme	Ziffer 250	2,33	5,359	GoÄ 2022	Nein
Lichtmikroskopische Untersuchung im Nativmaterial zum Nachweis von Viren	Ziffer 4633	4,66	10,718	GoÄ 2022	Nein
Wasserstoffionenkonzentration ph potentiometrisch, jedoch nicht aus Blut und Urin	Ziffer 3714	2,33	5,359		
<p>IUP: Intrauterinpressar</p> <p>a: Bei dieser Berechnung der ambulanten Kosten wird davon ausgegangen, dass die jeweils gewählte Spirale innerhalb der empfohlenen Liegedauer einmal eingesetzt wird und einmal herausgenommen wird, und die diesbezüglichen oder während der Liegedauer anfallenden Kosten einmalig anfallen. Die Sätze können gemäß GoÄ in einfacher bis 2,3-facher Höhe abgerechnet werden. Eine Abrechnung des 3,5-fachen Satzes ist gemäß Auskunft der klinischen Experten nicht realistisch.</p>					

In Tabelle 54 sind die durchschnittlichen Einlegekosten für die verschiedenen Patientinnen-Gruppen basierend auf den oben genannten Positionen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) beziehungsweise der Gebührenordnung für Ärzte (GoÄ) dargestellt, die grundsätzlich abgerechnet werden können. Die tatsächliche Abrechnung der Positionen variiert je nach Patientin und Praxis. Die Berechnung der durchschnittlichen Einlegekosten in Tabelle 54 gibt daher eine Spanne an, in deren Rahmen sich die abgerechneten Einlegekosten in der Realität bewegen können.

Tabelle 54: Gesamte ambulante Einlege-Kosten für unterschiedliche Subgruppen (Frauen im gebärfähigen Alter < 22 Jahren; Frauen ≥ 22 Jahre)

Gesamte Einlege-Kosten für unterschiedliche Subgruppen (Frauen im gebärfähigen Alter < 22 Jahre; Frauen ≥ 22 Jahre)	Quelle der Berechnung	Kosten pro Anwendung in €
Gesamte „Einlege“-Kosten für Frauen < 22 Jahre oder Frauen ≥ 22 Jahre mit Indikation einer Schwangerschaftsverhütung (d.h. wenn Verhütung erstattungsfähig)	EBM-Katalog	Schätzung basierend auf EBM (siehe Tabelle 52): 80 – 130 Euro (je nach Praxis, Patientin, durchgeführten Untersuchungen, und Abrechnungsfähigkeit der einzelnen Positionen)
Gesamte „Einlege“-Kosten für Frauen ≥ 22 Jahren als Selbstzahler (Wahlleistungen)	GoÄ-Katalog	Schätzung: 100 – 300 Euro basierend auf GOÄ (siehe Tabelle 53) (je nach Praxis, Patientin, durchgeführten Untersuchungen)
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GoÄ: Gebührenordnung für Ärzte		

In Tabelle 55 sind die Kosten für die für alle Frauen erstattungsfähige Erstkontrolle mit Ultraschall nach Einlegen der Spirale dargestellt.

Tabelle 55: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung					
	Bezeichnung der Intervention	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr
Gilt für alle Frauen nach Intervention	Erste Nachkontrolle ^a	EBM	1	20 – 40 €	Erstkontrolle erfolgt einmalig	Wird für alle Frauen erstattet
a: Die Kosten wurden basierend auf den Angaben in Tabelle 52 und Tabelle 53 geschätzt. Enthalten sind die Abrechnung einer Ultraschalluntersuchung und eine Grundpauschale/Beratung.						

In Tabelle 56 werden die Zuzahlungen dargestellt, die mit der Erbringung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) sowie den zusätzlich erforderlichen Leistungen verbunden sind. Die Zuzahlung müssen nur von Frauen zwischen dem 18. und dem 22. Lebensjahr erbracht werden.

Tabelle 56: Zuzahlungen

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung, die älter als 18 Jahre sind und jünger als 22			
Bezeichnung der Zuzahlung	Einheit	Zuzahlung pro Einheit in €	Einheiten pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
Alle in Tabelle 20 benannten Interventionen	1	10 % des Abgabepreises, d.h.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zwischen 5 und 10 € bei den Kupfer-spiralen ▪ 10 € bei den Hormonspiralen 	Einmalig in 5 Jahren	Müssen gemäß § 31 Abs. 3 SGB V Zuzahlung leisten

In Tabelle 57 werden nicht erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind. Dies ist die im Abstand von 6 bis 12 Monaten empfohlene Ultraschall-Nachuntersuchung.

Tabelle 57: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung					
Bezeichnung der Intervention	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
Gilt für alle Frauen nach Intervention	Regelmäßige Folgekontrollen (ca. alle 6 – 12 Monate) ^a	EBM / GoÄ	1	Ca. 20 – 50 €	1-2	Empfehlung durch Gynäkologinnen / -logen
a: Die Kosten wurden basierend auf den Angaben in Tabelle 52 und Tabelle 53 geschätzt. Enthalten sind die Abrechnung einer Ultraschalluntersuchung und eine Grundpauschale/Beratung. Bei Frauen unter 22 Jahren wird über die GKV zwischen 20 und 40 Euro abgerechnet, bei Frauen über 22 Jahren können die Kosten über GoÄ bis ca. 50 Euro betragen.						

In Tabelle 58 werden die Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin und Jahr durch Zusammenführung der Angaben in Tabelle 51 bis Tabelle 57 dargestellt.

Tabelle 58: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin und Jahr

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patientin und Jahr in €
Frauen im gebärfähigen Alter < 22 mit Wunsch einer Schwangerschaftsverhütung oder Frauen ≥ 22 mit Indikation einer Schwangerschaftsverhütung		
Prüfintervention: Kupferfreisetzendes System/IUP	Erstattungsfähige Kosten	
	Kosten Intervention (GKV)	5 – 37 €
	Einlegekosten (je nach abgerechneten Untersuchungen, basierend auf EBM)	16 – 26 €
	zusätzlich erforderliche Leistung – erste Nachuntersuchung	4 – 8 €
	Summe erstattungsfähige Kosten	25 – 71 €
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Zuzahlungen (für Frauen ab 18 Jahren)	1 – 2 €
	Zusätzliche optionale Leistung – empfohlene Nachuntersuchungen alle 6 – 12 Monate (Annahme: 4 in 5 Jahren)	16 – 32 €
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	17-34 €
	Summe aller Kosten pro Patientin/Jahr	42 – 105 €
Vergleichsintervention: Hormonfreisetzendes System/IUP	Erstattungsfähige Kosten	
	Kosten Intervention	21 – 51 €
	Einlegekosten (je nach abgerechneten Untersuchungen, basierend auf EBM)	16– 26 €
	zusätzlich erforderliche Leistung – erste Nachuntersuchung	4 – 8 €
	Summe erstattungsfähige Kosten	41 – 85 €
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Zuzahlungen (für Frauen ab 18 Jahren)	1 – 3 €
	Zusätzliche optionale Leistung – empfohlene Nachuntersuchungen alle 6 - 12 Monate (Annahme: 4 in 5 Jahren)	16 – 32 €
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	17 – 35 €

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patientin und Jahr in €
	Summe aller Kosten pro Patientin/Jahr	58 – 120 €
Frauen im gebärfähigen Alter ≥ 22 mit Wunsch einer Schwangerschaftsverhütung		
Prüfintervention: Kupferfreisetzendes System/IUP	Erstattungsfähige Kosten	
	zusätzlich erforderliche Leistung – erste Nachuntersuchung	4 – 8 €
	Summe erstattungsfähige Kosten	4 – 8 €
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Kosten Intervention	6 – 39 €
	Einlegekosten (je nach abgerechneten Untersuchungen, basierend auf GoÄ)	20 – 60 €
	Zusätzliche optionale Leistung – empfohlene Nachuntersuchungen alle 6 -12 Monate (Annahme: 4 in 5 Jahren)	16 – 40 €
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	42 – 139 €
	Summe aller Kosten pro Patientin/Jahr	46 – 147 €
Vergleichsintervention: Hormonfreisetzendes System/IUP	Erstattungsfähige Kosten	
	zusätzlich erforderliche Leistung – erste Nachuntersuchung	4 – 8 €
	Summe erstattungsfähige Kosten	4 – 8 €
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Kosten Intervention	26 – 58 €
	Einlegekosten (je nach abgerechneten Untersuchungen, basierend auf GoÄ)	20 – 60 €
	Zusätzliche optionale Leistung – empfohlene Nachuntersuchungen alle 6 – 12 Monate (Annahme: 4 in 5 Jahren)	16 – 40 €
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	62 – 158 €
	Summe aller Kosten pro Patientin/Jahr	66 – 166 €

A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

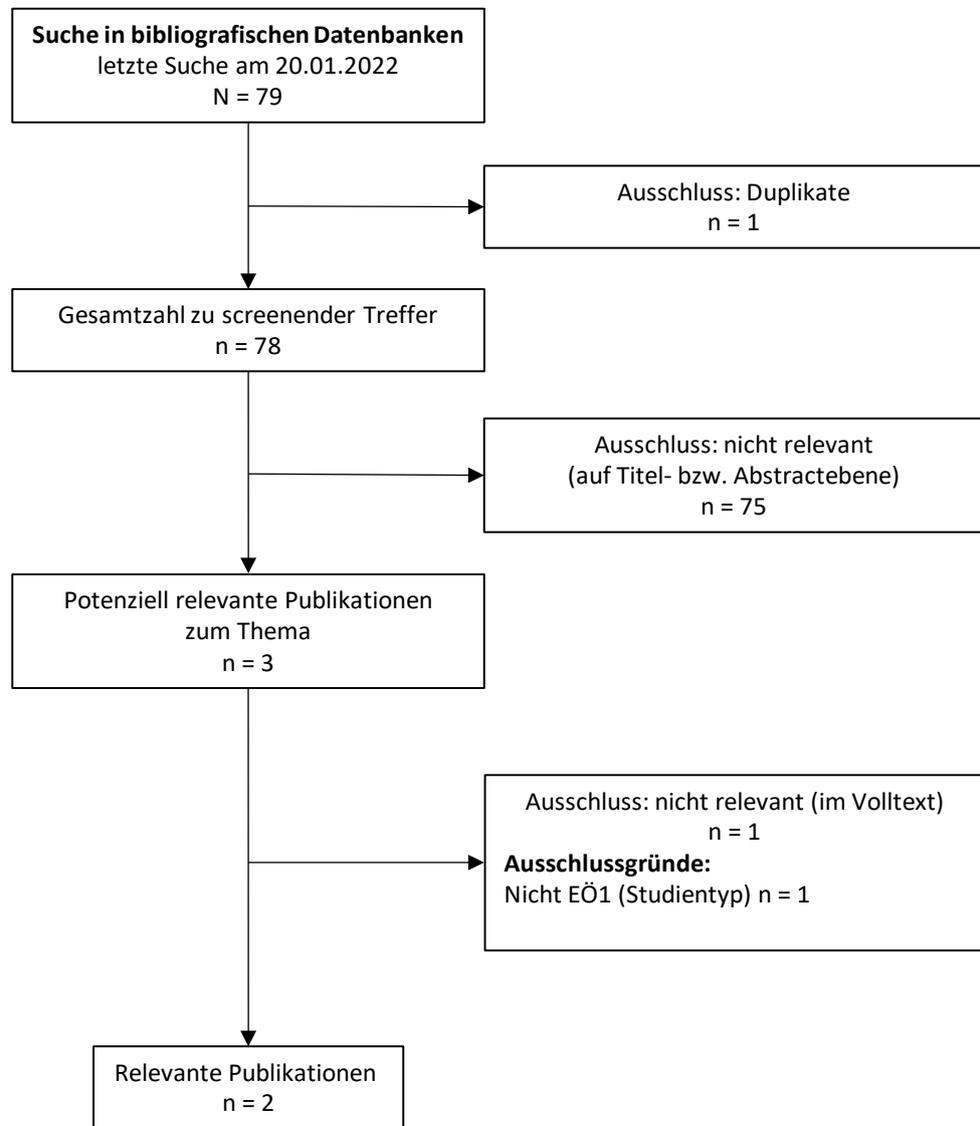


Abbildung 2: Ergebnis der der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.3. Die letzte Suche fand am 20.01.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.2.2.

A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.2.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A4.2.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 59).

Tabelle 59: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Trussell 2009	[36]
Mavranzouli 2008	[37]

A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A4.2.2.1 Studiendesign

In Tabelle 60 werden Studiencharakteristika der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien dargestellt.

Tabelle 60: Studiencharakteristika

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Studienpopulation relevante Charakteristika	Strategien		Land und Versorgungskontext	Endpunkt Kosteneffektivität	Studienfinanzierung
			Prüfintervention	Vergleichsintervention			
Trussell 2009	Kosten-Effektivitäts-Analyse; Markov-Modellierung	Frauen im gebärfähigen Alter und ihre Partner	Levonorgestrel (LNG)-20 IUD ^a	Kupfer IUD ^a	USA	inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (zusätzliche Kosten pro Prozentpunkt vermiedener Schwangerschaften)	Unterstützt durch ein Grant der Bayer HealthCare Pharmaceuticals - USA
Mavranzouli 2008	Kosten-Effektivitäts-Analyse; Markov-Modellierung	Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter	Levonorgestrel ^b IUD	Kupfer IUD ^b	UK	inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (zusätzliche Kosten pro vermiedene Schwangerschaft)	Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ist Teil der Erstellung einer Leitlinie zu langfristigen Verhütungsmethoden, beauftragt durch das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
IUD: Intrauterine Device a: In die Modellierung von Trussell 2009 wurden insgesamt 14 reversible Verhütungsmethoden (einschließlich oraler Verhütung) und 2 nicht reversible (männliche/weibliche Sterilisierung) sowie keine Verhütung als Optionen eingeschlossen. Der Fokus der Betrachtung liegt in diesem Bericht jedoch allein auf dem inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnis zwischen der Kupfer- und der Hormonspirale. b: In die Modellierung von Mavranzouli 2008 wurden insgesamt 6 Verhütungsmethoden eingeschlossen (Implantat, Injektion, Pille, weibliche Sterilisierung, Kupfer- und Hormonspirale), sowie keine Verhütung. Der Fokus der Betrachtung liegt in diesem Bericht jedoch lediglich auf den intrauterinen Verfahren (Spiralen).							

In Tabelle 61 werden die Parameter der zugrunde liegenden Modellierung dargestellt.

Tabelle 61: Modell

Studie	Modellierungs- technik	Anzahl und Art der (Gesundheits-) zustände/ Ereignisse	Zykluslänge (bei Markov-Modellen) / Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung
Trussell 2009	Markov-Modell	6 Zustände insgesamt: Verlassen der Versicherung (plan dropout) Beginn/Weiterführung einer Verhütungsmethode Versagen einer Verhütungsmethode mit 4 möglichen Zuständen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eileiterschwangerschaft ▪ Geburt ▪ Fehlgeburt ▪ Schwangerschafts- abbruch 	Zykluslänge: 1 Jahr Modellierung über 5 Jahre	Keine Veränderung der Verhütungsmethode über Modellierungszeitraum Zustandswechsel (d.h. Versagen der Verhütungsmethode oder Versicherungswechsel passieren nach der Hälfte des Zyklus (d.h. nach 6 Monaten) Jedes Versagen führt zu einem der 4 möglichen Zustände Eine erfolgreiche Schwangerschaft dauert 9 Monate Nach einer Schwangerschaft wird die Ver- hütung mit derselben Methode 2 Monate nach Geburt weitergeführt. Nach anderen Zuständen sofortige Weiterführung. Im Basisszenario gab es 0 % plan dropout. In Sensitivitätsanalysen wurde die gleiche Dropout-Rate angenommen, unabhängig von der Verhütungsmethode. Ein dropout verursacht keine Kosten mehr. Kosten für Fehlgeburten und Abbrüche fallen in voller Höhe an. Kosten für 60 % der ungewollten Schwangerschaften sind nur verschoben, („mistimed pregnancies“) 2 % derjenigen, die eine Spirale eingesetzt bekommen, benötigen im ersten Jahr ein erneutes Einsetzen.	Deterministische (eine / zwei Parameter) Sensitivitätsanalysen; Berücksichtigte Parameterarten: Kosten der Verhütungsmethoden Kosten des Versagens der Verhütungsmethoden bzw. der unerwünschten Schwangerschaften und deren Folgen Plan Dropout-Raten Aussagen zur Modellvalidierung: keine Angaben

Studie	Modellierungs- technik	Anzahl und Art der (Gesundheits-) zustände/ Ereignisse	Zykluslänge (bei Markov-Modellen) / Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung
Mavra- nezouli 2008	Markov-Modell	Zustände aus Entscheidungsbaum abgeleitet: Beginn / Weiterführung einer Verhütungsmethode Wechsel der Verhütungsmethode Versagen der Verhütungsmethode mit 4 möglichen Zuständen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eileiterschwangerschaft ▪ Geburt ▪ Fehlgeburt ▪ Schwangerschaftsabbruch 	Zykluslänge: 1 Jahr Modellierung sukzessive über 1 Jahr bis hin zu 15 Jahren (um relative Veränderungen in der Kosten-Effektivität im Zeitverlauf analysieren zu können)	In der Publikation werden Annahmen nicht separat gelistet. Die wichtigsten Annahmen (im Text) scheinen: Explizite Berücksichtigung von Abbruchraten / Wechsel der Verhütungsmethode im Modell Bei Wechsel der Verhütungsmethode: Annahme von durchschnittlichen Kosten / Wirksamkeit über alle Methoden hinweg Im Jahr eines Wechsels werden 50 % Kosten / Wirksamkeit der ursprünglichen Methode und 50 % der neuen Methode zugeschrieben. (Einige weitere Annahmen hinsichtlich der klinischen Daten befinden sich im Supplement)	Deterministische (ein/zwei Parameter) Sensitivitätsanalysen Berücksichtigte Parameterarten: Jährliche Wechsel-/ Versagensraten Kosten jeder Methode Anwendungshäufigkeit der Methoden Keine Abbruchraten Erneuerung der Spiralen alle 5 Jahre Spanne der Rate von Schwangerschaftsabbrüchen nach Versagen der Methode Jährliche Diskontierungsraten (0-6 %) Aussagen zur Modellvalidierung: keine Angaben
IUD: ntrauterine Device					

A4.2.2.2 Inputparameter

In Tabelle 62 werden die in die Analyse eingehenden Daten zum Nutzen dargestellt.

Tabelle 62: Daten zum Nutzen

Studie	primäre klinische Endpunkte [Effektmaß]	Nutzenparameter im Modell	Quellen [Zitat]
Trussell 2009	(Ungewollte) Schwangerschaften, die verhindert werden können	Durchschnittliche jährliche Wahrscheinlichkeit, nicht schwanger zu werden (abgeleitet aus den Versagensraten der Methoden)	[132] (siehe auch Tabelle 1a in [36])
Mavranouzouli 2008	(Ungewollte) Schwangerschaften, die verhindert werden können	Jährliche Wahrscheinlichkeit für das Versagen der IUD Methoden	RCT [18,133] Weitere Quellen zum Nutzen weiterer lang- und kurzfristiger Verhütungsmethoden in Tabelle III des Supplements zu [37]
IUD: Intrauterine Device			

In Tabelle 63 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Kosten dargestellt.

Tabelle 63: Daten zu Kosten

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	Kostenarten	Kostenparameter (Quellen für Mengen und Preise)
Trussell 2009	US \$ (2007)	3 % (nur Kosten)	Versicherungs- gesellschaft	direkt medizinisch	Kosten der jeweiligen Methode und hierfür ggf. notwendiger Arztbesuche (bei IUD einschließlich des Einsetzens) Kosten des Versagens einer Methode (bei eintretender Schwangerschaft gefolgt von Geburt, Eileiterschwangerschaft, Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch) Kosten für die Behandlung von Nebenwirkungen (ambulant und stationär)
Mavranouzouli 2008	British Pounds (2005)	3,5 % (Kosten und Wirksamkeit)	Nationaler Gesundheitsdienst (National Health Service, NHS)	direkt medizinisch	Kosten der jeweiligen Methode und hierfür ggf. notwendiger Arztbesuche (bei IUD einschließlich des Einsetzens) Kosten des Versagens einer Methode (bei eintretender Schwangerschaft gefolgt von Geburt, Eileiterschwangerschaft, Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch) (Mengen und Preise wurden basierend auf nationalen Kostendaten sowie Expertenmeinung ermittelt)
IUD: Intrauterine Device					

A4.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 64 dargestellt. Die ermittelten Kosten pro Frau und / oder die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse werden jeweils entsprechend der in der Studie dargestellten Währung und dem entsprechenden Indexjahr angegeben. Um die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien vergleichen zu können, werden die Kostenangaben zusätzlich (sofern notwendig) in € konvertiert und mittels des CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4 (ioe.ac.uk) auf das Jahr 2007 inflationiert beziehungsweise umgerechnet.

Tabelle 64: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität

Studie	Kostendifferenzen der Interventionen pro Patientin (Maß der Unsicherheit sofern angegeben)	Nutzendifferenz pro Patientin	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis (Maß der Unsicherheit sofern angegeben) ^a	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autorinnen / Autoren
Trussell 2009	56,6 US \$ zusätzliche Kosten pro Patientin pro Jahr (283 US \$ in 5 Jahren) / entspricht 47,4 € ^b (237 € in 5 Jahren) (keine Angabe)	0.002 zusätzlich vermiedene Schwangerschaften	28.300 US \$ pro vermiedener Schwangerschaft / entspricht 23.719 € pro vermiedener Schwangerschaft ^{b,c} (keine Angabe)	k.A.	Wenn Kosten für Hormonspirale < 300 US \$ und Kosten für Kupferspirale > 475 US \$, dann Hormonspirale kosteneffektiver als Kupferspirale	Kupfer- und Hormonspirale sind (zusammen mit der Sterilisation des Mannes) die vergleichsweise kosteneffektivsten Optionen
Mavranzouli 2008	10,2 Britische Pfund zusätzliche Kosten pro Patientin pro Jahr / entspricht etwa 13 € ^b (keine Angabe)	0.002 zusätzlich vermiedene Schwangerschaften	5.087 Britische Pfund pro vermiedener Schwangerschaft / entspricht 6.339 € ^b (keine Angabe)	k.A.	Geringere Kosten für Hormonspirale und höhere Abbrecher-Raten der Kupferspirale beeinflussen die Kosten-Effektivität zugunsten der Hormonspirale	Kupfer- und Hormonspirale sind beide kosteneffektive Optionen. Hormonspirale jedoch weniger kosteneffektiv als Implantat, das im Vergleich der 3 Optionen noch zu bevorzugen wäre.
<p>k.A.: keine Angabe</p> <p>a: Die hier berichteten Ergebnisse resultieren aus den publizierten 5-Jahres-Modellierungen. Mavranzouli 2008 berichtet weitere Modellierungs-Ergebnisse über 1-15 Jahre, die aber hier nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Ausgangswert in US \$ konvertiert in Euro und inflationiert auf das Jahr 2007; CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4 (ioe.ac.uk)</p> <p>c: Bei der Berechnung der ICERs werden in der Publikation von Trussell 2009 die 5 Jahreskosten (inkrementell) auf einen Prozentpunkt bei den jährlich vermiedenen Schwangerschaften bezogen berechnet; mit dem Ergebnis einer inkrementellen Kosten-Effektivität von 1415 US \$ pro Prozentpunkt vermiedener Schwangerschaft. Richtigerweise müssten jedoch die jährlichen Kosten in Verhältnis gesetzt werden zur Effektivität. Zwecks Vergleichbarkeit mit anderen Studien sollten hier die inkrementellen Kosten pro vermiedene Schwangerschaft berichtet werden (und nicht pro Prozentpunkt bei den vermiedenen Schwangerschaften). Um eine bessere Vergleichbarkeit mit der Modellierung von Mavranzouli 2008 herzustellen, haben wir diese Vorschläge in unseren Berechnungen des ICER umgesetzt. Hieraus erklärt sich der Unterschied zu dem von Trussell 2009 berichteten ICER.</p>						

A4.2.4 Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit**A4.2.4.1 Bewertung der Berichtsqualität**

In Tabelle 65 werden die Ergebnisse der Bewertung der Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 65: Bewertung der Berichtsqualität

Kriterium		Trussell 2009		Mavranezouli 2008		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
Hintergrund						
1	Hintergrund der Studie und Präzisierung der Studienfrage	ja	ja	ja	ja	Trussell und Mavranezouli legen beide den Fokus auf die Rolle der langwirksamen im Vergleich zu den kurzwirksamen Verhütungsmethoden
Methoden						
2	Charakterisierung der Studienpopulation und der Subgruppen	ja	nein	ja	ja	Trussell bezieht Paare und damit männliche Verhütung ein (auch Sterilisation)
3	Interventionsalternativen	ja	ja	ja	ja	Trussell bezieht männliche und weibliche Verhütungsmethoden ein, Mavranezouli nur weibliche
4	Entscheidungs-/Versorgungskontext	ja	nein	ja	ja	Im Fokus steht bei beiden Studien die Rolle der langfristigen im Vergleich zu kurzfristigen Verhütungsmethoden. Jedoch beinhalten beide auch die beiden Spiraltypen und lassen einen direkten Vergleich zu.
5	Wahl der Perspektive	ja	nein	ja	ja	Trussell: Versicherungen; Mavranezouli: Britischer Nationaler Gesundheitsdienst NHS
6	Zeithorizont	ja	ja	ja	ja	Trussell: 5 Jahre (da durchschnittliche Nutzung der meisten Methoden, dieser Zeitrahmen außerdem von größtem Interesse für Versicherer); Mavranezouli: 1 – 15 Jahre (die maximale Zeit von 15 Jahren wurde gewählt um

Kriterium		Trussell 2009		Mavranezouli 2008		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
						den vollen Nutzen-Zeitraum einer Sterilisierung der Frau abzubilden und hiermit vergleichen zu können: durchschnittliches Alter der Sterilisierung in Großbritannien – 35 Jahre, durchschnittliches Alter der Menopause – 50 Jahre)
7	Schwellenwert	nein	nein	nein (aber für UK bekannt)	nicht zutreffend	Im UK liegt der Schwellenwert für die meisten Erkrankungen bei 20.000 Britischen Pfund pro QALY
8	Nutzenparameter / klinische Parameter					
8a	Auswahl der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	ja	ja	ja	ja	Siehe Begründungen in den Anlagen der Publikationen
8b	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	ja	teilweise	ja	teilweise	Siehe Begründungen in den Anlagen der Publikationen
8c	Qualität der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	nein	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	Eine Auseinandersetzung mit der Qualität der zu Grunde liegenden Studien/Studententypen oder den Parametern selbst erfolgte nicht.
9	Nutzwerte					
9a	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzwerte	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Es handelt sich bei beiden Studien um Kosten-Effektivitäts- und nicht Kosten-Nutzwert-Analysen
9b	Erhebungsmethode und Referenzkollektiv der Nutzwerte	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	
10	Ressourcenverbrauch und Kosten					
10a	Eingehende Ressourcen und Kostenparameter	ja	teilweise	ja	teilweise	
10b	Quellen der in die Analyse eingehenden Ressourcenverbrauch und Preise	ja	teilweise	ja	teilweise	

Kriterium		Trussell 2009		Mavranezouli 2008		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
10c	Erhebungsmethode der Ressourcen und Kostenparameter	teilweise	teilweise	ja	teilweise	
10d	Währung (inkl. Umrechnung) und Indexjahr (inkl. Inflation)	ja (aber keine Umrechnung in andere Währung)	Ja (Quelle genannt)	ja (aber keine Umrechnung in andere Währung)	Ja (Quelle genannt)	
11	Modelle (sofern zutreffend)					
11a	Wahl der Modellierungstechnik	ja	nein	ja	nein	
11b	Darstellung der Modellstruktur	ja	nein	ja	nein	
11c	Zykluslänge	ja	nein	ja	nein	
11d	In das Modell einfließende Daten (z.B. Übergangswahrscheinlichkeiten, Verteilungen)	ja	teilweise	ja	teilweise	
11e	Annahmen	ja	teilweise	ja	teilweise	Bei Mavranezouli 2008 teilweise im Supplement
11f	Modellvalidierung	nein	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	
12	Diskontierung Kosten und Nutzen	ja	nein	ja	ja	Bei Trussell 2009 werden nur die Kosten diskontiert.
13	Statistische Verfahren					
13a	Methoden zur Analyse der Unsicherheit (z.B. Sensitivitätsanalysen)	ja	teilweise	ja	teilweise	Nur deterministische Einweg-/Zweiweg-Analysen
13b	Weitere analytische Methoden (z.B. Datensynthese, Umgang mit unterschiedlichen	nein	nein	nein	nein	

Kriterium		Trussell 2009		Mavranouzouli 2008		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
	Datenverteilungen, fehlenden/zensierten Daten, Extrapolationen)					
14	Ergebnisse					
14a	Ergebnisse der Analyse/ Modellierung für jede Intervention absolut und inkrementell	ja	nicht zutreffend	teilweise (inkrementelle Kosten/Nutzen müssen selbst abgeleitet berechnet werden)	nicht zutreffend	
14b	Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (uni-/ multivariat, probabilistisch)	ja (nicht probabilistisch)	nicht zutreffend	Ja (nicht probabilistisch)	nicht zutreffend	
14c	Heterogenität/ Subgruppen mit unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Kosten, Nutzenparameter oder Kosteneffektivität	nein	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	
15	Diskussion					
15a	Diskussion der Ergebnisse und Limitationen	teilweise	teilweise	teilweise	teilweise	
15b	Diskussion der Übertragbarkeit	teilweise	teilweise	teilweise	teilweise	
15c	Schlussfolgerungen	ja	ja	ja	ja	

Kriterium		Trussell 2009		Mavranouzouli 2008		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
16	Weiteres					
16a	Interessenkonflikte und Studienfinanzierung	ja	nein	ja	ja	
a: Die Studie enthält zum jeweiligen Kriterium eine kurze Erläuterung oder eine Quellenangabe.						

A4.2.4.2 Übertragbarkeit

In Tabelle 66 werden die Ergebnisse der Bewertung der Übertragbarkeit der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 66: Bewertung der Übertragbarkeit

Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext	Trussell 2009		Mavranouzouli 2008		Kommentare
	Ja	Nein	Teilweise	Unklar	
Bildet die Fragestellung der Studie exakt die Fragestellung des HTA-Berichts ab?		Nein		Nein	Trussell und Mavranouzouli legen beide den Fokus auf die Rolle der langwirksamen im Vergleich zu den kurzwirksamen Verhütungsmethoden. Der Vergleich von Hormon- und Kupferspirale ist aber enthalten.
Entspricht die Studienpopulation in der Publikation der Population der Fragestellung des HTA-Berichts? (Bezugspunkte: Patientenselektion, Baselinecharakteristika)		Teilweise		Ja	Bei Trussell waren Paare „im gebärfähigen Alter“ die eigentliche Zielgruppe und die männliche Sterilisation war eingeschlossen.
Werden die für die Fragestellung des HTA-Berichts relevanten Endpunkte in der Studienpublikation berichtet?		Teilweise		Teilweise	Bei Trussell werden auch Nebenwirkungen einbezogen für die beiden Spiralentypen, nur Amenorrhoe für die Hormonspirale.

Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext	Trussell 2009	Mavranzouli 2008	Kommentare
	Ja Nein Teilweise Unklar	Ja Nein Teilweise Unklar	
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Daten für die Effekte übertragbar auf die Fragestellung des HTA-Berichts?	Teilweise	Teilweise	Mit 2 zusätzlich vermiedenen Schwangerschaften pro 1.000 Patientinnen (0,2 %), die eine Hormon- im Vergleich zur Kuperspirale erreichen kann, ist der inkrementelle Nutzen, den die Modelle ihrer Berechnung zugrunde legen, in etwa vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Nutzenbewertung. Hier liegt der inkrementelle Nutzen der Hormon- versus Kupferspirale bei den vermiedenen Schwangerschaften zwischen etwa 0,2 und 0,3 % pro Jahr. Die Kostendaten aus den USA sind eher nicht und die Kostendaten aus England ebenfalls nur eingeschränkt auf den deutschen Kontext übertragbar.
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Kosten übertragbar auf das deutsche Gesundheitssystem (Perspektive, Versorgungskontext, Empfehlungen in Leitlinien, zusätzlich erforderliche Leistungen etc.)?	Nein	Teilweise	Trussell 2009: Die direkten medizinischen Kosten, die im US-amerikanischen System anfallen, sind nicht übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Mavranzouli 2008: Die direkten medizinischen Kosten, die in Großbritannien anfallen (und teilweise durch den NHS vergütet werden), können von den Vergütungen der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung abweichen.
Sind epidemiologische, demographische und sozioökonomische Parameter (Prävalenz und Inzidenz, genetische Varianten, Lebenserwartung, Patientenpräferenzen) übertragbar auf die Studienpopulation im HTA-Bericht?	Teilweise	Teilweise	

Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext	Trussell 2009	Mavranzouli 2008	Kommentare
	Ja Nein Teilweise Unklar	Ja Nein Teilweise Unklar	
Ist die Modellstruktur übertragbar auf die zu untersuchende Fragestellung des HTA-Berichts?	Teilweise	Teilweise	Die Modelle könnten auch auf den deutschen Kontext übertragen werden, jedoch mit verschiedenen Modifikationen.
Gibt es weitere relevante Aspekte, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des HTA-Berichts haben?	Nein	Nein	

A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A5.1 Ethische Aspekte

A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Ethische Aspekte, nach den gesucht wurde (Ein- und Ausschlusskriterien)

Die Suche nach Publikationen für die ethischen Aspekte orientierte sich an den medizinethischen Prinzipien Wohltun („beneficence“), Nichtschaden („nonmaleficence“), Achtung der Autonomie und Gerechtigkeit [38,39] in Bezug auf die vorliegende Fragestellung der Empfängnisverhütung im Vergleich von Hormonspirale und Kupferspirale. Darüber hinaus wurden bei der Recherche die ethischen Aspekte aus dem vereinfachten Fragenkatalog von Hofmann [40] und die von Marckmann [41] berücksichtigt.

Publikationen wurden eingeschlossen, wenn sie ethische Fragestellungen der Empfängnisverhütung im Vergleich von Kupferspirale und Hormonspirale untersucht haben.

Publikationen wurden ausgeschlossen, wenn sie nicht diese Fragestellung, sondern unabhängig von diesen Vergleichsinterventionen ethische Aspekte der Verhütung oder Langzeitverhütung allgemein untersuchten.

Zusammenfassende Übersicht zu einbezogenen Informationsquellen

Die Recherche zu ethischen Aspekten der Empfängnisverhütung im Vergleich von Kupferspirale und Hormonspirale erfolgte durch orientierende Recherchen nach einschlägigen Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien, durch eine orientierende Recherche in der Datenbank ETHMED, durch eine orientierende Recherche nach interessensabhängigen Informationsquellen wie Internetseiten von Interessenvertreter:innen sowie eine orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE. Außerdem wurden die in die Nutzenbewertung und die in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossenen Studien auf mögliche ethische Argumente geprüft. Schließlich wurden noch die Synthesen aus den Befragungen der Spiralen-Nutzerinnen herangezogen.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.1.

A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

In Tabelle 67 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt. Die Darstellung orientiert sich an dem Rahmengerüst für die ethische Bewertung von Public-Health-Maßnahmen von Marckmann [41], das für den Anwendungsbereich der vergleichenden Betrachtung zweier Interventionen erweitert wurde.

Tabelle 67: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten

Ethische Bewertungskriterien	Spezifizierung Kupferspirale	Spezifizierung Hormonspirale	Bewertung
1. Erwarteter Nutzen	Endpunktgruppe „Schwangerschaft“		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für eine etwas weniger effektive Verhütung der Kupferspirale 	Anhaltspunkt für eine etwas effektivere Verhütung der Hormonspirale	Der in der Nutzenbewertung zu prüfende „Nutzen“ ist – entsprechend dem Zweck der Spiralen – die Verhütung von Schwangerschaften. Beide Spiralen wirken, wie sie es sollen, schwangerschaftsverhütend. Der in der Nutzenbewertung ausgemachte Anhaltspunkt für eine etwas effektivere Empfängnisverhütung der Hormonspirale scheint quantitativ eher gering zu sein. Somit kann mit Blick auf die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung für beide Spiralen gleichermaßen von einem Nutzen der Methode „Verhütung mit Spirale“ ausgegangen werden.
	übergeordnete positive Effekte abgeleitet von sozialen Aspekten und Betroffenenbefragungen		
	Kavanaugh 2013 [42]: Einer der größten Vorteile ist für viele, die „aus dem Sinn“ oder „vergessliche“ Natur dieser Verhütungsmethode.	Die Langzeitwirkung dieser Verhütungsmethode wird von einigen Frauen als Vorteil gesehen, gleichermaßen bei beiden Spiralen. Dieser Aspekt stammt aus der qualitativen Forschung und unterstützt die Einschätzung, dass beide Methoden einen Nutzen bringen.	
Befragung der Spiralen-Nutzerinnen: Das wichtigste Ziel und damit der erwartete Nutzen der Verhütung mit einer Spirale ist die Verhütung; daneben wurden als weitere Ziele genannt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ für die nächsten Jahre nicht mehr über Verhütung nachdenken ▪ Sicherheit und Stabilität für einen längeren Zeitraum ▪ Zeit bis zu Menopause überbrücken ohne Angst vor einer Schwangerschaft ▪ Sorgenfrei, Thema abgehakt, Ruhe für die nächsten Jahre, keine Gedanken mehr über Verhütung machen – an nichts mehr denken müssen. ▪ Sicherheit – „durch die Spirale eingekauft“ 	Die übergreifenden positiven Aspekte der Langzeitverhütung mit einer Spirale gehen über die reine Empfängnisverhütung hinaus und betreffen emotionale Aspekte wie Sicherheitsgefühl, Sorgenfreiheit und Unbeschwertheit. Auch aus dieser Perspektive ist von einem Nutzen beider Spiralen für die Frauen auszugehen.		

Ethische Bewertungskriterien	Spezifizierung Kupferspirale	Spezifizierung Hormonspirale	Bewertung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unbeschwert und ungeplant Sex haben können, keine Verhütungsgespräche mehr führen müssen, sich nicht auf den Mann verlassen müssen ▪ deutliche Verbesserung in der Lebensqualität ohne Hormone „hätte ich das schon als 15-Jährige gewusst“ – keine Stimmungsschwankungen mehr. 	<p>Betroffenen-Befragung: Erwartete „Vorteile“ aus Sicht der Frauen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormone werden bei der Pille als Problem wahrgenommen, ursächlich für Stimmungsschwankungen etc. – Hoffnung, dass bei Hormonspirale weniger Hormone in den Körper gelangen und weniger hormonbedingte Begleit- und Nebenwirkungen auftreten ▪ „weniger Hormone als die Pille“, ▪ „Menstruationsrythmen / Blutungen stabilisieren“ ▪ „doppelt gesichert hält besser – d.h., wenn die Spirale verrutscht, dann habe ich immer noch die Hormone“ ▪ „weniger bis keine Blutung“ 	<p>Die Einnahme von Hormonen zur Verhütung ist für die von uns befragten Frauen ein wichtiges Thema. Frauen sahen in beiden Spiralen Vorteile, einerseits durch die hormonfreie, andererseits die zumindest als hormonreduziert wahrgenommene Verhütung. Jede Spirale hat somit Vorteile, je nach Einschätzung der Frauen. Auch diese Sicht stützt den Nutzen beider Spiralen, der hier jedoch in unterschiedlichen Aspekten gesehen wird. Wichtig ist daher die Kenntnis der unterschiedlichen Wirkungsweisen der Spiralen – hormonell und hormonfrei.</p>
<p>2. Potenzieller Schaden und Belastungen</p>	<p>Endpunktgruppe „Schwangerschaft“</p> <p>Aus den Studien wurde eine Vielzahl von Schadens-Endpunkten extrahiert, die im Folgenden entsprechend der Darstellung in der Nutzenbewertung in Domänen gruppiert sind.</p>		<p>So vielseitig die in den Studien abgebildeten Endpunkte sind, so unterschiedlich fallen sie aus: Mal öfter bei der einen, mal bei der anderen Spirale. Ein eindeutiger Trend zugunsten der einen oder anderen Spirale ist nicht feststellbar, abgesehen von den hormonbedingten Begleit- und Nebenwirkungen, die eindeutig der Hormonspirale zugeordnet werden können.</p>

Ethische Bewertungskriterien	Spezifizierung Kupferspirale	Spezifizierung Hormonspirale	Bewertung
			Übergreifend ist festzuhalten, dass beide Spiralen mit potenziellen Schäden und Belastungen einhergehen , deren Gewichtung eine persönliche Einschätzung der Frau erfordert und aber in der Gesamtschau den „Nutzen“ beider Spiralen – Verhütung von Schwangerschaften – nicht übersteigen.
	keine nachweisbaren Unterschiede bei intrauterinen und ektopischen Schwangerschaften und bei Ausstoßungen der Spirale		Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse scheint es keine messbaren spiralenbedingten Unterschiede zu geben.
	Endpunktgruppe „Probleme mit Blutungen“		
	keine nachweisbaren Unterschiede bezüglich alle Blutungen, unregelmäßiger Zyklus und Scheidenausfluss		Die Endpunkte Amenorrhoe, Hypermenorrhoe und Menorrhagie sind hormonabhängig und daher den Spiralen recht eindeutig zuzuordnen. Entsprechend ist es im Sinne einer selbstbestimmten Entscheidung wichtig, in Kenntnis dieser „Schadensendpunkte“ über die Art der Verhütung zu entscheiden – für manche Frauen ist zum Beispiel gerade die Amenorrhoe oder Hypermenorrhoe kein Nachteil, sondern vielmehr ein gewünschter Nebeneffekt (siehe auch unten, Auswirkungen auf die Autonomie).
	Anhaltspunkt für seltenerer Amenorrhoe (Ausbleiben der Regelblutung) und seltenerer Hypermenorrhoe (sehr schwache und kurze Regelblutung)	Anhaltspunkt für seltenerer Menorrhagie (zu lange und zu starke Regelblutung)	
	Endpunktgruppe „Schmerzen“		
	keine nachweisbaren Unterschiede bezüglich Schmerzen allgemein, Regelschmerzen und Schmerzen beim Einsetzen der Spirale		Der Einsatz beider Spiralen ist mit Schmerzen und somit einem potenziellen Schaden verbunden , allerdings scheint dafür die Art der Spirale keine Rolle zu spielen.
	Endpunktgruppe „Entzündungen“		
	keine nachweisbaren Unterschiede bezüglich „Entzündungen im Bauchraum“ und „entzündliche oder andere Erkrankungen der Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Brust“		Der Einsatz beider Spiralen bringt als potenziellen Schaden Entzündungen mit sich, ohne dass dabei ein Unterschied zwischen den Spiralen besteht.
	Endpunktgruppe „Andere Beschwerden, möglicherweise hormonell bedingt“		
	Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten anderer Beschwerden, die möglicherweise hormonell bedingt sind , zum Beispiel Akne,	Anhaltspunkt für ein häufigeres Auftreten möglicherweise hormonbedingter Beschwerden .	Nur der Einsatz der Hormonspirale bringt hormonbedingte Nebenwirkungen als potenziellen Schaden mit sich – das ist ein Vorteil der Kupferspirale. Frauen, die Wert auf die Vermeidung

Ethische Bewertungskriterien	Spezifizierung Kupferspirale	Spezifizierung Hormonspirale	Bewertung
	Übelkeit, Depressionen oder Gewichtsveränderungen.		dieser Begleit- und Nebenwirkungen legen, sind mit der Kupferspirale besser versorgt.
	Endpunktgruppe „Gründe für eine Entnahme“		<p>Die Ergebnisse zur Entnahme aus den verschiedenen Gründen spiegelt das ähnliche Nutzen-/Schaden-Profil beider Spiralen wieder. So wenig sich die Spiralen im Vorkommen der unterschiedlichen Begleit- und Nebenwirkungen unterscheiden, so wenig unterscheiden sich in der Zusammenschau die vorzeitigen Entnahmen der Spiralen aus diesen Gründen.</p> <p>Warum wegen nicht-spiralenbedingter Gründe häufiger die Hormon- als die Kupferspirale entnommen wurde ist, ist den Studien nicht zu entnehmen.</p> <p>Aber hinsichtlich bestimmter Wirkungen wie zum Beispiel denen auf die Blutung kommt die Entnahme vermutlich umso seltener vor, je besser die Frauen wussten, was sie zu erwarten haben. Um „überflüssige“ Entnahmen, damit überflüssige invasive Eingriffe und damit Schaden zu vermeiden, ist es daher wichtig, dass die Frauen wissen, mit welchen Wirkungen sie bei den unterschiedlichen Spiralen zu rechnen haben (siehe unten, Auswirkungen auf die Autonomie).</p>
keine nachweisbaren Unterschiede bei den unterschiedlichen Gründen für die spiralenbedingte Entnahme, zum Beispiel wegen Problemen mit der Spirale an sich, wegen Problemen mit der Blutung, Schmerzen oder entzündlichen Erkrankungen.			
Anhaltspunkt für ein selteneres Auftreten bei nicht-spiralenbedingten Gründen, nämlich: der Wunsch schwanger zu werden, kein weiterer Verhütungsbedarf, Menopause und medizinische Gründe, die nicht mit der Verwendung der Spirale zusammenhängen.	Anhaltspunkt für ein häufigeres Auftreten bei nicht-spiralenbedingten Gründen		
	Endpunktgruppe „ergänzende Endpunkte“		<p>Die Auswirkungen der Spiralen auf „andere“ und auf „weitere ergänzende Endpunkte“ nach wurden in den Studien nicht systematisch erhoben und sind insofern von geringer Aussagekraft.</p>
Kein nachweisbarer Unterschied bei sexueller Erregbarkeit, geplanter Schwangerschaft, sowie messbare HI-Viruslast (bei HIV-positiven Frauen).			
Häufigeres Auftreten bei der Anfrage um Entnahme, Entnahme vor Studienende, „Spirale nicht akzeptabel“	Häufigeres Auftreten des Endpunktes Weiterempfehlung, Zufriedenheit und Akzeptanz		
mögliche übergeordnete negative Effekte abgeleitet von den sozialen Aspekten und Betroffenenbefragungen			

Ethische Bewertungskriterien	Spezifizierung Kupferspirale	Spezifizierung Hormonspirale	Bewertung
	<p>Betroffenen-Befragung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerzen beim Einsetzen und in den Tagen nach dem Einsetzen. Anscheinend sind die Schmerzen bei der Hormonspirale etwas weniger ausgeprägt als bei der Kupferspirale. ▪ Fremdkörpergefühl: wird von einigen bemerkt (leichtes Pieken, Vorstellung eines Drahtes/Verankerung unangenehm), von anderen gar nicht wahrgenommen bzw. nur direkt nach Einsetzen ▪ Partner bemerken Faden beim Geschlechtsverkehr ▪ Angst vor Rausnehmen/Schmerzen 		<p>Die Themen Schmerzen und Fremdkörpergefühl sind für Frauen wichtig und als potenzieller Schaden und Belastung zu werten.</p>
	<p>Befragung der Spiralen-Nutzerinnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stärkere Blutungen (insbesondere im ersten Jahr), aber nicht zu stark (aber auch längere oder Zwischen-Blutungen werden berichtet) ▪ Angst vor Verrutschen/Wandern der Spirale/Ausstoßen (und damit einhergehend die Sorge, schwanger zu werden) ▪ Angst vor Verwachsen (keine Kinder mehr kriegen können) ▪ Angst vor Kupferablagerungen im Körper 	<p>Befragung der Spiralen-Nutzerinnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wegbleiben der Blutung: Rhythmus fällt weg, man kann Stimmungsschwankungen nicht mehr damit erklären ▪ bei jüngeren Frauen auch Sorge, nach dem Entfernen der Spirale erst einmal nicht schwanger werden zu können ▪ Angst vor längerfristiger Belastung durch Hormone 	<p>Die unterschiedlichen Auswirkungen der Spiralen auf die Blutung können von Frauen als vor- oder nachteilig eingestuft werden; wichtig ist das Wissen um die Auswirkungen. Die weiteren spiralenbedingt unterschiedlichen Sorgen sind als Belastungen, die mit beiden Spiralen einhergehen, zu bewerten.</p>
	<p>Matos 2021 [43] Gründe, die gegen das Verhütungsmittel Spirale – gleichermaßen Hormon und Kupfer – sprechen, waren in einer Online-Umfrage unter 1.200 Frauen Unbehagen im Zusammenhang mit dem Einsetzen und Entfernen der Spirale, die Abneigung, einen Fremdkörper in sich zu tragen und die Sorge vor Nebenwirkungen.</p>		<p>Diese aus der qualitativen Forschung stammenden Aspekte stützen die Bewertung des Schmerzes und Fremdkörpergefühls als potenziellen Schaden und Belastung.</p>

Ethische Bewertungskriterien	Spezifizierung Kupferspirale	Spezifizierung Hormonspirale	Bewertung
<p>3. Auswirkungen auf die Autonomie</p>	<p>Ferguson 2020 [45]: Die „aus dem Sinn“-Natur der Spirale wird auch als Nachteil angesehen. Manche Frauen äußern Bedenken, dass sie vergessen könnten, dass sie ein langwirksames Verhütungsmittel in sich tragen.</p>		<p>Fortpflanzungskontrolle: Die Verhütung mithilfe einer Spirale ermöglicht eine langfristige Fortpflanzungskontrolle. Eine Frau, die sich absichtsvoll, in Kenntnis der notwendigen Informationen und aus freiem Willen und ohne externen Einfluss entscheidet (Bedingungen für die dem Prinzip der Autonomie dienende selbstbestimmte Entscheidung nach Beauchamp und Childress [44]), handelt selbstbestimmt und somit autonom. Mit dem Vergessen der eingesetzten Spirale entfällt die absichtsvolle Entscheidung für die (Fortführung der) Fortpflanzungskontrolle. Dem kann durch regelmäßige frauenärztliche Kontrolle entgegengewirkt werden, verbunden mit der Nachfrage, ob nach wie vor der Verhütungswunsch besteht.</p>
	<p>Mann 2018 [58], Gomez 2014 [59], Morison 2021 [57] „Das Vergessen der Spirale“ ist Instrument der Durchsetzung sozialer Normen.</p>		<p>Einschränkungen der Autonomie der Frauen durch soziale Norm (Schwangerschaft im Teenageralter sei ein Risiko) und gleichzeitiges Drängen in Richtung einer Langzeitverhütung.</p>
	<p>Andersson 2001 [47] Frauen sollten umfassend über die Veränderung der Blutungsneigung informiert werden, die bei der Benutzung der Hormonspirale eintritt [...]. Die Beratung kann die Akzeptanz und die Fortsetzung der Anwendung verbessern.</p>		<p>Argumente aus der qualitativen Forschung zeigen, dass es sich bei der Wahl des Verhütungsmittels um eine präferenzsensitive Entscheidung handelt. Das stützt die Erkenntnisse aus der Nutzenbewertung und der Betroffenenbefragung, in der deutlich wurde, dass dieselben Wirkungen der Spiralen von unterschiedlichen Frauen entweder als vorteilhaft oder als nachteilig erlebt werden.</p>
	<p>Paul 2020 [46] Die Wahl eines Verhütungsmittels ist präferenzsensitiv. Sie hängt unter anderem davon ab, wie Frauen die Eigenschaften des Verhütungsmittels für sich bewerten. Zu den Eigenschaften von Verhütungsmitteln, die Frauen wichtig sind, gehören die Wirksamkeit in der Schwangerschaftsverhütung, die Sicherheit des Implantats, die zu erwartenden Nebenwirkungen und die Auswirkungen auf die Blutung.</p>		<p>Wo Präferenzen maßgeblich für Entscheidungen sind, ist der Informationsstand über Nutzen, Schaden und Belastungen entscheidend: Je besser dieser ist, umso besser kann die entscheidende Person ihre Präferenzen in Einklang mit den zu</p>

Ethische Bewertungskriterien	Spezifizierung Kupferspirale	Spezifizierung Hormonspirale	Bewertung
	<p>Befragung der Spiralen-Nutzerinnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spiralen scheinen nur auf direkte Nachfrage/Wunsch ohne Pille zu verhüten besprochen zu werden, nicht ohne Grund durch Ärztinnen und Ärzte angesprochen (manchmal als Option für den Übergang in die Wechseljahre thematisiert) ▪ Für Ärztinnen und Ärzte steht die Hormonspirale im Vordergrund – Kupferspirale scheint ein Schattendasein zu führen, obwohl Frauen wohl jetzt öfter danach fragen. ▪ Manche Ärztinnen und Ärzte scheinen eher gegen Kupferspiralen zu sein und lenken Richtung Hormonspirale. Andere sind offener auch für Kupfer (2 Frauen berichten auch hier von sehr guter Beratung) ▪ Die meisten Frauen haben sich über das Internet selbst informiert, oder hatten von Freundinnen/Familienmitgliedern von den Spiralen gehört. Ärztinnen und Ärzte haben die Spiralen auf Nachfrage teilweise auch gut erklärt (1 Frau berichtet, dass ihre Ärztin ihr klar von der Kupferspirale abgeraten hat). Erfahrungen von Freundinnen oder Familienmitgliedern spielen eine große Rolle bei der eigenen Wahl einer Spirale. 		<p>erwartenden Folgen bringen und auf dieser Basis selbstbestimmt entscheiden.</p> <p>Die Erkenntnisse aus der Befragung der Nutzerinnen deuten darauf hin, dass die Informationsvermittlung durch Frauenärztinnen / -ärzte nicht immer den Ansprüchen für eine selbstbestimmte Entscheidung genügt. Das gänzliche Fehlen der Information der Ärztinnen und Ärzte über die Möglichkeit der Langzeitverhütung durch Kupfer- oder Hormonspirale in Abgrenzung beispielsweise zur Verhütung mit der Pille, das Fehlen evidenzbasierter Informationen zu beiden Spiralen oder eine medizinisch unbegründete lenkende Information zugunsten der einen oder anderen Spirale läuft dem Anspruch an eine die Selbstbestimmung stützende Informationsgrundlage zuwider. Eine „gute“ ärztliche Beratung ist daher sicherzustellen. Daneben sollten interessierten Frauen evidenzbasierte und verständlich aufbereitete Informationen zur Verfügung stehen, auf die Frauenärztinnen / -ärzte zur Vorbereitung des Behandlungsgesprächs verweisen könnten.</p>

Ethische Bewertungskriterien	Spezifizierung Kupferspirale	Spezifizierung Hormonspirale	Bewertung
<p>4. Gerechtigkeitsethische Auswirkungen</p>	<p>Befragung der Spiralen-Nutzerinnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kosten sind initial hoch, was aber letztlich bei keinem ein ernster Hinderungsgrund war ▪ Für junge Frauen teilweise dennoch kritischer Faktor (Eltern unterstützen, Spirale im Ausland eingesetzt) ▪ „keine Kostenfrage“ sondern relevante Alternative zur Pille ▪ 2 Frauen adressierten, dass die Spirale im Vergleich zur Pille über die Zeit günstig sei. ▪ Nachkontrollen selbst bezahlen: Ist okay, da diese als wichtig empfunden werden. Manchmal stellte Ärztin diese Kosten aber auch gar nicht in Rechnung. ▪ Sorge, vor Ausstoßen der Spirale – „dann waren die Kosten umsonst“ 		<p>Die Art der Spirale macht keinen Unterschied in Hinblick auf den Zugang zu diesem Verhütungsmittel.</p> <p>Für Frauen unter 22 Jahre und bei medizinischer Indikation übernehmen die Krankenkassen die Kosten für beide Spiralen. Frauen ab 22 Jahren haben die Kosten jeweils selbst zu tragen: Die für das gewählte Produkt und die für die ambulanten Eingriffe, also Einsetzen und Kontrollen der Spirale sowie die Entfernung.</p>
<p>5. Erwartete Effizienz</p>	<p>Gesundheitsökonomische Bewertung: Das Verhältnis der Kosten der Kupferspirale zum Nutzen ist <i>hoch kosteneffektiv</i> im Vergleich zu anderen Verhütungsmethoden, sie ist sogar <i>kostensparend</i>.</p>	<p>Gesundheitsökonomische Bewertung: Das Verhältnis der Kosten der Hormonspirale zum Nutzen ist <i>kosteneffektiv</i> im Vergleich zu anderen Verhütungsmethoden.</p>	<p>Beide Spiralen sind effizient im Vergleich zu anderen Verhütungsmitteln. Die Kupferspirale ist im Vergleich zur Hormonspirale die effizientere Verhütungsmethode.</p>

A5.2 Soziale Aspekte

A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Nach sozialen Aspekten wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche in der Datenbank PubMed gesucht, zudem durch eine Handsuche in Google / Google Scholar sowie durch das Screening weiterer relevanter Informationsquellen im Schneeballsystem. Außerdem wurde während der Screenings in den systematischen Recherchen eine Kategorie „zusätzliche interessante Literatur“ gebildet, in welche alle Treffer einsortiert wurden, die im Rahmen dieser Recherchen gesichtet und für soziale Aspekte als relevant befunden wurden. Die orientierende Recherche umfasste ebenso Angaben aus Richtlinien, interessenabhängige Informationsquellen wie Websites von Interessenvertretern sowie in die Nutzenbewertung und in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien und darüber hinaus das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen.

Soziale und ethische Aspekte sind nicht immer trennscharf zu unterscheiden, vielmehr überschneiden sie sich oftmals, insbesondere wenn es um das Prinzip der Autonomie/Selbstbestimmung geht. Deshalb werden in diesem Abschnitt vor allem jene Aspekte behandelt, die nicht in Abschnitt A5.1. behandelt wurden.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.2.

A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

In Tabelle 68 sind die identifizierten sozialen Aspekte zusammengefasst.

Tabelle 68: Identifizierte soziale Aspekte

Themenbereich	Identifizierte Aspekte:	Erläuterungen	Quelle
Zugang und Leistbarkeit	Profil der Nutzerinnen von langwirksamen reversiblen Kontrazeptionsmethoden (LARC) in Europa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Befragung in 14 europäischen Ländern 2006 ▪ Überwiegende Mehrheit > 30 Jahre alt ▪ Komfort ist das wichtigste Argument für intrauterine Methoden ▪ Nutzerinnen von Hormonspiralen etwas zufriedener als jene von Kupferspiralen <p>Limitation: Daten aus 2006</p>	[51]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Colorado Family Planning Initiative (CFPI): Programm zur Verbesserung der Nutzung von Spiralen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Steigerung der Anwendungsraten von Spiralen um 23%; insbesondere bei den 15 – 24-jährigen Frauen (auch jenen mit niedrigem Einkommen) ▪ Hochrisikogeburten sanken um 24% ▪ Abortraten fielen um 34% (bei den 15 – 19-jährigen) und um 18% (bei den 20 – 24-jährigen) ▪ Aufnahmen in soziales Unterstützungsprogramm (Special Supplemental Nutrition 	[49]

Themenbereich	Identifizierte Aspekte:	Erläuterungen	Quelle
		<p>Program for Women, Infants and Children) gingen um 23% zurück.</p> <p>Limitationen: Übertragbarkeit auf deutsche Versorgung; Daten aus 2013</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nutzung, Nebenwirkungen und Beendigung der Nutzung von Spiralen bei Teenagern in den USA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterversorgung von Teenagern wegen Bedenken der Versorger bezüglich Sicherheit ▪ Vergleich der Komplikationen zwischen jüngeren (20 - 24 Jahre) und älteren Nutzerinnen (25 - 44 Jahre) auf Basis von Versicherungsdaten; >90 TSD Frauen. ▪ Keine Unterschiede bezüglich der Abbruchraten. ▪ Sehr geringe Raten von Komplikationen (<1%) ▪ Etwas höhere Raten von Unzufriedenheit bei der Kupferspirale wegen Dysmenorrhoe, Amenorrhoe, oder irregulär verlaufender Schwangerschaften <p>Limitation: Übertragbarkeit</p>	[52]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ The Contraceptive CHOICE Project 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ >10 TSD Frauen 14 - 45 Jahre, USA ▪ Aufklärung über langwirksame reversible Kontrazeptiva (LARC) und finanzielle Unterstützung ▪ 67 % der Frauen entschieden sich für LARC ▪ 56 % entschieden sich für Spiralen (davon 46,8 % Hormon- und 9,3 % Kupferspiralen), 11 % subdermale Methoden ▪ Hohe Zufriedenheitswerte aller LARC-Nutzerinnen (> 90 %) nach 3 und 6 Monaten ▪ Nutzungsraten nach 1 Jahr für beide Methoden sehr hoch (Kupfer 84%, Hormon 88%) <p>Limitationen: nicht randomisiert, Übertragbarkeit</p>	[48,50]
Werte / Einstellungen / Präferenzen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einstellungen der Ärzte und Ärztinnen bei Frauen mit Adipositas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragebogenerhebung; >2.000 Ärztinnen und Ärzte; USA; 2009-2010 ▪ Meinungen / Missverständnisse zur Sicherheit von Spiralen bei Frauen mit Adipositas ▪ 16 bis 18 % der Anbieter hatten Missverständnisse ▪ Anwendung von Spiralen ist mit reduzierten Missverständnissen assoziiert <p>Limitationen: Übertragbarkeit</p>	[54]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Werteinstellungen und Versorgung in Institutionen der 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Direkte und indirekte Restriktionen in der Versorgung mit Spiralen in katholischen Einrichtungen 	[55]

Themenbereich	Identifizierte Aspekte:	Erläuterungen	Quelle
	katholischen Kirche verhindern Nutzung von LARC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deutlich reduziertes Angebot auf den Webseiten (97 % staatlich versus 4 % katholisch) ▪ Bedenken bezüglich Patientenautonomie und Versorgungsgerechtigkeit ▪ Sozialer Gradient, da mehr Medicaid-Einrichtungen katholisch geführt sind ▪ Moralischer Druck / Verweigerung der Genehmigung von Leistungen gegenüber angestellten Ärzten und Ärztinnen <p>Limitationen: Übertragbarkeit auf deutschen Kontext und andere religiös geführte Kliniken</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Welche Eigenschaften der LARC werden von Nutzerinnen befürwortet oder negativ bewertet 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Systematische Übersicht; Frauen 18 - 23 Jahre, Suche 2015, 30 Arbeiten eingeschlossen ▪ Fünf Schlüsselthemen identifiziert: <ol style="list-style-type: none"> 1.) Einfluss auf Blutungen 2.) Einfluss auf den Körper 3.) methodenspezifische Charakteristika 4.) Allgemeine Charakteristika 5.) Überzeugungen und Missverständnisse ▪ Wichtigste positive Eigenschaften: „Fit and forget“, „Effektivität der Verhütung“, „Langzeitwirkung“ ▪ Wichtigste negative Eigenschaften: irreguläre Blutungen, Schmerzen beim Einsetzen und der Entnahme, Gewichtszunahme, Fremdkörpergefühl <p>Limitationen: Übertragbarkeit auf deutsche Versorgung, Daten aus 2015</p>	[56]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LARCs aus Perspektive der Nutzerinnen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scoping Review, 54 qualitative Studien ▪ Interpretation mit Perspektive auf reproduktive Gerechtigkeit ▪ 3 wesentliche Limitation der gefundenen Arbeiten: <ol style="list-style-type: none"> 1.) instrumentalistischer und individualistischer Fokus 2.) mangelnde Berücksichtigung diverser Blickwinkel 3.) unkritischer Fokus auf junge Frauen ▪ Theoretische Basis fehlt, Erweiterung des Blickwinkels über „dominante Gruppen hinaus“ (sexuelle und Genderminoritäten) und auf die sozialen und kontextuellen Faktoren. <p>Limitationen: Übertragbarkeit, kein Fokus auf Spiralen</p>	[57]

Themenbereich	Identifizierte Aspekte:	Erläuterungen	Quelle
Information / Werbung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visuelle Diskursanalyse von Aufklärungsmaterial zu LARCs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hermeneutische Diskursanalyse ▪ Auswertung von > 100 identifizierten Bildern, Grafiken etc. zu langwirksamen reversiblen Kontrazeptiva (LARC) ▪ Einseitige Darstellung als identifiziertes Problem: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Das Framing von nichtintendierter Schwangerschaft als Problem ▫ LARC wird als „einzigster Weg“ dargestellt ▫ kommerzielle Interessen („selling“) ▫ Spielerische Erziehungskampagnen lassen keine andere Wahl als LARC ▫ Erleichterung des Zugangs zu LARC (public-private-partnerships; z.B. CHOICE-project [50]) <p>Limitation: Übertragbarkeit</p>	[58]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bewerbung von LARCs und Patientinnen-autonomie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hermeneutische Arbeit ▪ Informationskampagnen (in den USA) drängen Frauen zu langwirksamen reversiblen Kontrazeptiva (LARC) ▪ Ausgewogene Information, freie Wahl und finanzielle Unterstützung besser als Drängen in eine vorgegebene Richtung <p>Limitation: Übertragbarkeit</p>	[59]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen-zentrierte Kontrazeption 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Richtlinie ▪ Frauen sollten über alle verfügbaren Methoden der Verhütung informiert werden ▪ Die Entscheidung über Verhütung sollte eine „Informierte Entscheidung“ unter Berücksichtigung der Lebenssituation, Werte und Präferenzen der Frauen sein 	[60]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kommunikation von Vor- und Nachteilen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Welche Interventionen helfen, um die Effektivität der Kontrazeptionsmethoden zu kommunizieren? 	[61,62]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interaktive Website zur Informierten Kontrazeption 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ein Beispiel einer interaktiven Website zur Auswahl der Kontrazeptionsmethode 	[63]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entscheidungshilfe zur Kontrazeption 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluation einer interaktiven Online-Entscheidungshilfe für Kontrazeptionsmethoden 	[64]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Video zu LARC nach Abort 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterstützung bei langwirksamer reversibler Kontrazeptionsmethode nach Schwangerschaftsabbruch 	48]
CFPI: Colorado Family Planning Initiative; LARC: Long Acting Reversible Contraception; TSD: Tausend; USA: United States of America			

A5.3 Rechtliche Aspekte

A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Auswahl relevanter Publikationen zu rechtlichen Aspekten, die neben allgemeinen Publikationen, Monografien, Gesetze, Verordnungen, Leitlinien, Berufsbilder oder Handlungsempfehlungen umfassen, musste entsprechend der Fragestellung der Bezug zu Nutzerinnen in Deutschland gegeben sein. Die orientierende Recherche ergab nach diesen Kriterien 23 Dokumente und andere Quellen zu rechtlichen Aspekten des Einsatzes von Spiralen zur Empfängnisverhütung in Deutschland. Diese Dokumente wurden ausschließlich über die Handsuche in Quellen außerhalb von MEDLINE identifiziert.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.3.

Die Aufbereitung der Informationen zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [113] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten. Dieser Leitfaden fokussiert auf die rechtliche Analyse der Patientenautonomie (Aufklärung, Einwilligung, Datenschutz), der Marktzulassung (Arzneimittel, Medizinprodukte), der klinischen Studien, des geistigen Eigentums sowie der Kostenerstattung und etwaiger spezieller medizinischer Fachgebiete. Für den vorliegenden HTA-Bericht waren die rechtlichen Aspekte zu prüfen, die sich aus dem Vergleich der Kupferspirale mit der Hormonspirale im Bereich der Empfängnisverhütung ergeben. Nicht untersucht wurden die rechtlichen Implikationen der klinischen Studien, da beide Arten der Intrauterinpressare seit langem auf dem Markt und zugelassen sind, sowie des geistigen Eigentums, da beide Aspekte aus rechtlicher Sicht für die vorliegende Fragestellung für die Frauen keine Bedeutung haben.

A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

Tabelle 69 gibt einen nach Unterfragestellung strukturierten Überblick.

Tabelle 69: Einbezogene Dokumente – rechtliche Aspekte

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Normen	Literatur / Rechtsprechung
Patientenautonomie I (Behandlungsvertrag)	Gleiche Intervention „Einsetzen einer Spirale zur Empfängnisverhütung“ – Behandlungsvertrag Patientin – Frauenärztin / - arzt	§ 630a BGB, Vertragstypische Pflichten beim Behandlungsvertrag; Musterberufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in der jeweils gültigen Fassung, je nach Bundesland (nachfolgend MBO-Ä)	Grüneberg-Weidenkaff, Kommentar zum BGB, 81.Aufl., § 630a BGB [66]; Laufs/Kern/Rehborn, Handbuch des Arztrechts, § 42, Rz .55 § 98, Rz. 5 [67]
	Ggfls. Vertrag mit Schutzwirkung für Dritte- d.h. auch Ehemann oder Lebenspartner sind im Hinblick auf die Hauptpflicht „Empfängnisverhütung“ geschützt und haben im Schadensfall (ungewollte Schwangerschaft) u.U. einen eigenen Anspruch gegen Frauenärztin, Frauenarzt oder Hersteller	§§ 276, 823 BGB	Laufs/Kern/Rehborn, § 98, Rz. 5 BGH Urteil vom 14.11.2006 VI ZR 58/06 [68]
	Abschluss eines Behandlungsvertrags setzt Geschäftsfähigkeit voraus	§ 104ff BGB § 630 a BGB	Spickhoff, A. Medizinrecht [134]
	Privat Versicherte Jugendliche können Behandlungsvertrag nur über Hauptversicherten schließen	§ 7 Abs. 1 MBO Ä § 192 VVG	Prölss/Martin, Kommentar zum VVG, 31.Aufl., § 192 [69]
Patientenautonomie II (Aufklärung und Einwilligung)	Aufklärung und Einwilligung – informed consent Eine wirksame Einwilligung setzt Einwilligungsfähigkeit voraus, d.h. der einwilligende Patient vermag nach seiner geistigen und sittlichen Reife die Bedeutung und Tragweite des Eingriffs und dessen Gestattung zu erkennen	§ 630 d Abs. 1 S.1, Abs. 2 BGB, § 7 Abs. 1, § 223,229 StGB	Ratzel/Lippert, Kommentar zur MBO Ärzte, 4. Aufl., § 8 [67] Laufs/Kern/Rehborn, § 6 Rz. 1 f [67] BGH, 05.12.1958 – VI ZR 266/57 in BGHZ 29, 33 oder NJW 1959, 811 [135], Grüneberg-Weidenkaff, § 630 d BGB [66]
	Voraussetzung dafür: verständliche Aufklärung auch über unterschiedliche Methoden	§§ 630c und 630 e BGB	BGH, 15.03.2005 – VI ZR 313/=§ BGH, 07.11.2006 – VI ZR 206/05

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Normen	Literatur / Rechtsprechung
	Abschluss des Behandlungsvertrags für gesetzlich versicherte 16-Jährige allein möglich (Handlungsfähigkeit)	§36 Abs. 1 SGB I, § 10 SGB V §1626 BGB	Spickhoff, Medizinrecht [134]
	Privat versicherte Jugendliche bedürfen Einwilligung der Eltern/des Versicherten	§ 192 VVG	Prölss/Martin, VVG-Kommentar, § 192, [69]
Patientenautonomie III Informationelles Selbstbestimmungsrecht I	Datenschutz, Schutz personenbezogener Daten Gesundheitsdaten = sensible Daten	Artt. 4 und 9 DSGVO	KBV: DSGVO, Was Praxen dazu wissen müssen [136]
	Schweigepflicht des/der Behandelnden	§ 203 StGB; § 9 MBO-Ä	Prütting-Tsambikakis, § 203 Rz8 ff [78]
Zulassung / Market Authorization MP / AM	Einordnung der Spiralen als Arzneimittel oder Medizinprodukt führt zu unterschiedlichen Zulassungsverfahren und vor allem Haftungsregimen	AMG versus MP-VO und Produkthaftungsgesetz (ProdHaftG)	Mayr/Thiermann/Schrack/Kiesselbach, Das neue Medizinprodukterecht, 1. Aufl. 2021[77]
	Kupferspirale = Medizinprodukt Klasse III	Art. 2 Nr. 1 MP-VO; Anh VIII MP-VO Regel 13	Anhalt/Dieners, Medizinprodukterecht 2. Aufl. 2017 [81]
	Im Falle eines Schadens durch ein fehlerhaftes Medizinprodukt gilt nationales Schadensersatzrecht und europäisches Produkthaftungsrecht	Art. 10 Abs. 16 MP-VO daneben einschlägig nationales Recht mit § 823 BGB	Grüneberg-Sprau, Kommentar zum BGB, Einf. Vor § 823 RZ 8,11 [66]
	Hormonspirale = Arzneimittel Bei Kombinationsprodukt bestimmungsgemäße Hauptwirkung: pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch	§ 2 Arzneimittelgesetz	Zuck/Dettling, AMG Kommentar, 1. Aufl. 2021 [84]
	Im Falle eines Schadens durch ein Arzneimittel gelten die §§ 84 ff AMG mit der Kausalitätsvermutung und daneben § 823 BGB als nationales Recht	§ 15 ProdHaftG- Keine Anwendbarkeit bei Arzneimitteln §§ 84 ff AMG, § 823 BGB	Prütting-Platzmann, Fachanwaltskommentar Medizinrecht, § 84 AMG, Rz. 1 ff [78]
Zulassung als Frauenärztin / Frauenarzt	Beschränkter Zugang zur Niederlassung als Gynäkologe/in aufgrund Bedarfsplanung	§§ 99 ff SGB V, Ärzte-Zulassungsverordnung	Kremer/Wittmann, Vertragsärztliche Zulassungsverfahren, 4.Aufl. Rz. 352 ff [85]

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Normen	Literatur / Rechtsprechung
	(als mittelbare Marktzugangsbeschränkung über die Kostenerstattung der ärztlichen Leistung durch die GKV)	§§ 72 Abs. 1, 95 Abs. 1 und 13 SGB V, Ärzte-ZV	Ladurner, A., Kommentar zur ÄrzteZV, § 95, Rz. 122 ff [87]
Kostenerstattung GKV-System	Gesetzlich-versicherte Patientinnen haben Anspruch auf Erstattung der Kosten für die Empfängnisverhütung, soweit sie das 22 Lebensjahr nicht vollendet haben	§ 24 a, § 28 SGB V	Kasseler Kommentar- zum SGB V-Nolte [86] Prütting-Wenner, § 24a SGB V [78] Dalichau, SGB Kommentar [90]
	Ebenso erfolgt eine Erstattung, wenn das Einsetzen der Spirale als Krankenbehandlung medizinisch indiziert ist	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisverhütung und zum Schwangerschaftsabbruch	SG Hamburg Urteil vom 05.02.2014 [91]
Kostenerstattung Privat versicherte Frauen	Bei privat versicherten Patienten/innen ist die Anspruchsgrundlage für die Erstattung der Krankheitskosten § 192 VVG i.v.m. dem geschlossenen Versicherungsvertrag, konkretisiert durch die jeweiligen Versicherungsbedingungen	§ 192 VVG i.V.m den geltenden Musterbedingungen Krankenversicherung (MB/KK) des Verbandes der Privaten Krankenversicherung e.V.	Prölss/Martin, Kommentar zum VVG, [69] MB/KK des PKV [137]
Selbstzahlerinnen Privat/GKV	Frauen über 22 Jahre zahlen die Spirale und das Einsetzen selbst. Es gilt die Gebührenordnung für Ärzte als zwingendes Preisrecht Die Leistung ist umsatzsteuerpflichtig	Gebührenordnung für Ärzte § 4 Nr. 14 UStG	Niedersächsisches Finanzgericht, Urteil vom 18.10.2007, AZ 5 K 282/06 [92]

A5.4 Organisatorische Aspekte

A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Die orientierenden Recherchen nach organisatorischen Aspekten erfolgten im Rahmen der Recherchen zu sozialen Aspekten. Es fand sich keine Arbeit, die organisatorische Aspekte im Rahmen der Versorgung mit Hormon- beziehungsweise Kupferspiralen im Allgemeinen oder den organisatorischen Unterschieden bei Anwendung der jeweiligen Spiralen im Speziellen berücksichtigt hätte. Nach Auskunft unserer klinischen Sachverständigen bestehen bezüglich der organisatorischen Aspekte keinerlei Unterschiede in der Versorgung.

A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

Es wurden keine spezifischen organisatorischen Aspekte identifiziert. Insbesondere organisatorische Aspekte, die sich auf die Unterschiede der beiden Spiralen bezogen, konnten nicht ausgemacht werden. Lediglich die Leitlinie des NICE gibt konkrete Hinweise darauf, welche Informationen den Frauen gegeben werden sollten (siehe dazu Abschnitt 7.4).

A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

Insgesamt wurde 1 Stellungnahme zum vorläufigen HTA-Bericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 70 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung“.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des HTA-Berichts gegenüber dem vorläufigen HTA-Bericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 70: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum HTA-Bericht

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM)		
1)	Der vorliegende HTA-Bericht geht nicht auf die offenbar erhöhten EUG-Raten bei der Nutzung des Kupfer-IUDs ein – vgl. [138] sowie [139]. Dieser wichtige Aspekt für die vergleichende Bewertung sollte ergänzt werden.	<p>In der Tat fanden sich im Rahmen der Berichterstellung nur wenige vergleichende Daten zu Extrauteringraviditäts- (EUG-) Raten in den eingeschlossenen Arbeiten. Um einen Unterschied der Raten zu identifizieren, der kausal auf die Kupferspirale zurückzuführen ist, bedarf es prospektiver, vergleichender Interventions-, idealerweise randomisierter kontrollierter Studien (RCTs). Entsprechend waren auch die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts formuliert (vergleiche Abschnitt A2.1.1.4).</p> <p>Bei den beiden von den Stellungnehmenden genannten Publikationen handelt es sich um nicht-vergleichende (retrospektive) Kohortenstudien. Aus solchen ist ein kausaler Effektunterschied nicht ableitbar.</p> <p>Die Extrauteringravidität (EUG) wird im vorliegenden Bericht darüber hinaus übereinstimmend mit den Studien als ektopische Schwangerschaft bezeichnet. Zu diesem Endpunkt fanden sich Ergebnisse aus 4 eingeschlossenen RCTs (vgl. Tabelle 18). Der von den Stellungnehmenden postulierte Unterschied konnte in diesen Studien mit deutlich höherem Evidenzniveau nicht gezeigt werden.</p> <p>Konsequenz: Keine Änderung des Berichts</p>
2)	Tab. 47 ist nicht vollständig, da 5 Studien genannt werden und nur eine in der Tabelle aufgeführt wird (Andersson).	<p>Hier liegt ein Missverständnis des Absatzes über Tabelle 47 vor. Bei den 5 erwähnten Studien handelt es sich um jene, die Raten mit absoluten Häufigkeiten angaben. Für die Frage der geplanten Schwangerschaften nach Entfernung der Spirale lieferte korrekter Weise nur eine der 8 eingeschlossenen Studien Ergebnisse (Andersson 1994).</p> <p>Konsequenz: Um dieses Missverständnis künftig zu vermeiden, wird im erläuternden Absatz über allen Ergebnistabellen im Abschnitt A3.3 die Anzahl der für den jeweiligen Endpunkt relevanten Studien ergänzt.</p>
3)	Besonders bei Empfehlung für Nullipara sollten diese Daten [geplante Schwangerschaften nach Entfernung der Spirale; Anm. der AutorInnen] möglichst vollständig sein. Weitere Literaturstellen für diese besondere Fragestellung wären [140,141]	<p>Die beiden von den Stellungnehmenden genannten Studien sind (retrospektive) vergleichende Interventionsstudien ohne randomisierte Gruppenzuteilung. Beide Studien kommen – konkordant zu den RCTs im vorliegenden Bericht – zu dem Ergebnis, dass sich keine signifikanten oder relevanten Unterschiede zwischen den Spiralenarten finden lassen. Damit bestärken sie das Ergebniss der Studien der höheren Evidenzstufe.</p> <p>Konsequenz: Keine Änderung des Berichts</p>
4)	Einige Formulierungen lassen Zweifel an reproduktionsphysiologischen Grundkenntnissen der Autoren aufkommen und es wird hier eine entsprechende Überarbeitung angeraten	<p>Wir danken für den freundlichen Hinweis.</p> <p>Konsequenz: entsprechend dem Vorschlag der Stellungnehmenden wurde jeweils die Bezeichnung Blastocyste ergänzt.</p>

A7 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Verhütung [online]. 2017 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/verhuetung.2327.de.html>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Hormonelle Verhütungsmittel [online]. 2017 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/hormonelle-verhuetungsmittel.html>.
3. Römer T. Weiterentwicklung intrauteriner Kontrazeptionssysteme. Gynakologe 2019; 52: 126–134. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1007/s00129-018-4359-5>.
4. Ärzteblatt. Pille und Kondom meistgenutzte Verhütungsmittel [online]. 2019 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/106140/Pille-und-Kondom-meistgenutzte-Verhuetungsmittel>.
5. Renner I. Verhütungsverhalten Erwachsener [online]. 2018 [Zugriff: 15.10.2021]. URL: <https://www.bzga.de/infomaterialien/sexualaufklaerung/sexualaufklaerung/verhuetungsverhalten-erwachsener-2018/>.
6. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Verhütungsmethoden [online]. 2019 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: <https://www.familienplanung.de/verhuetung/verhuetungsmethoden/>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Zuzahlung und Erstattung von Arzneimitteln [online]. 2020 [Zugriff: 15.10.2021]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zuzahlung-und-erstattung-arzneimittel.html>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
9. Husereau D, Drummond M, Petrou S et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Int J Technol Assess Health Care 2013; 29(2): 117-122. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000160>.
10. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 2011 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.
11. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.

12. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W et al. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000688>.
13. Marckmann G, Schmidt H, Sofaer N et al. Putting public health ethics into practice: a systematic framework. *Front Public Health* 2015; 3: 23. <https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2015.00023>.
14. Rowe P, Farley T, Peregoudov A et al. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A. *Contraception* 2016; 93(6): 498-506. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2016.02.024>.
15. Rezk M, Elshamy E, Shaheen AE et al. Effects of a levonorgestrel intrauterine system versus a copper intrauterine device on menstrual changes and uterine artery Doppler. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145(1): 18-22. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12778>.
16. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994; 61(1): 70-77. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56455-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56455-3).
17. Laporte M, Marangoni M, Jr., Surita F et al. Postplacental placement of intrauterine devices: A randomized clinical trial. *Contraception* 2020; 101(3): 153-158. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2019.12.006>.
18. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49(1): 56-72. [https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(94\)90109-0](https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(94)90109-0).
19. Todd CS, Jones HE, Langwenya N et al. Safety and continued use of the levonorgestrel intrauterine system as compared with the copper intrauterine device among women living with HIV in South Africa: A randomized controlled trial. *PLoS Med* 2020; 17(5): e1003110. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003110>.
20. Kakaire O, Byamugisha JK, Tumwesigye NM et al. Intrauterine Contraception Among Women Living With Human Immunodeficiency Virus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2015; 126(5): 928-934. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001087>.
21. Ramazanzadeh F, Tavakolianfar T, Shariat M et al. Levonorgestrel-releasing IUD versus copper IUD in control of dysmenorrhea, satisfaction and quality of life in women using IUD. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(1): 41-46.
22. Marangoni M, Jr., Laporte M, Surita F et al. One-year follow up on post-placental IUD insertion: A randomized clinical trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100(4): 596-603. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14081>.

23. Rezk M, Elshamy E, Shaheen AE et al. Effects of a levonorgestrel intrauterine system versus a copper intrauterine device on menstrual changes and uterine artery Doppler. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145(1): 18-22. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12778>.
24. A Study to Compare the Menstrual Bleeding Profile Among Jaydess® and Copper Intrauterine Device (IUD) Users. COLIBRI STUDY (Copper and Levonorgestrel IUD Barcelona Research Initiative). (COLIBRI) [online]. [Zugriff: 27.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02957292>.
25. Impact of Levonorgestrel Intrauterine System versus Copper IUD on menstrual changes and uterine artery Doppler indices: a randomized clinical trial [online]. [Zugriff: 27.06.2022]. URL: <https://pactr.samrc.ac.za/Search.aspx>.
26. Comparison of short-term complications (menstruation pattern), satisfaction and quality of life in Mirena users as a contraception method with Copper IUD users [online]. [Zugriff: 27.06.2022]. URL: <https://en.irct.ir/trial/4025>.
27. RBR-67h649 Comparison between two IUD immediate postpartum [online]. [Zugriff: 27.06.2022]. URL: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-67h649>.
28. CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter [online]. [Zugriff: 27.06.2022]. URL: <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch [online]. 2019 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1883/ESA-RL_2019-06-20_iK_2019-07-20.pdf.
30. Lauer-Taxe online 4.0 [online]. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxa.html.
31. Rote Liste: 46.3.B.1.Intrauterinpressare [online]. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/hauptgruppe/46-3-B-1>.
32. Fachinfo - Service [online]. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001149>.
33. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
34. Gebührenordnung für Ärzte - Gesetzliche Unfallversicherung mit Krankenhaus-Nebenkostentarif [online]. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/UV-GOAE_01.01.2022.pdf.
35. Profamilia. Spirale - Verhütungsmethoden [online]. 2014 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.profamilia.de/fileadmin/publikationen/Reihe_Verhuetungsmethoden/spirale.pdf.

36. Trussell J, Lalla AM, Doan QV et al. Cost effectiveness of contraceptives in the United States. *Contraception* 2009; 79(1): 5-14.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2008.08.003>.
37. Mavranouzouli I, Group LGD. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod* 2008; 23(6): 1338-1345. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/den091>.
38. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics: Marking Its Fortieth Anniversary. *Am J Bioeth* 2019; 19(11): 9-12.
<https://dx.doi.org/10.1080/15265161.2019.1665402>.
39. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press; 2019.
40. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W et al. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000688>.
41. Marckmann G, Schmidt H, Sofaer N et al. Putting public health ethics into practice: a systematic framework. *Front Public Health* 2015; 3: 23.
<https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2015.00023>.
42. Kavanaugh ML, Frohwirth L, Jerman J et al. Long-acting reversible contraception for adolescents and young adults: patient and provider perspectives. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26(2): 86-95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2012.10.006>.
43. Matos JE, Balkaran BL, Rooney J et al. Preference for Contraceptive Implant Among Women 18-44 years old. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2021; 2(1): 622-632.
<https://dx.doi.org/10.1089/whr.2021.0113>.
44. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics: Marking Its Fortieth Anniversary. *Am J Bioeth* 2019; 19(11): 9-12.
<https://dx.doi.org/10.1080/15265161.2019.1665402>.
45. Ferguson GP, Deihl T, Bell K et al. Patient Opinions About Foreign Body Contraceptives. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2020; 1(1): 451-458.
<https://dx.doi.org/10.1089/whr.2020.0048>.
46. Paul R, Huysman BC, Maddipati R et al. Familiarity and acceptability of long-acting reversible contraception and contraceptive choice. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(4S): S884 e881-S884 e889. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1266>.
47. Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: more than a contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6 Suppl 1: 15-22.

48. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol* 2011; 117(5): 1105-1113.
<https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31821188ad>.
49. Ricketts S, Klingler G, Schwallberg R. Game change in Colorado: widespread use of long-acting reversible contraceptives and rapid decline in births among young, low-income women. *Perspect Sex Reprod Health* 2014; 46(3): 125-132.
50. Secura GM, Allsworth JE, Madden T et al. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 115 e111-117. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.017>.
51. Haimovich S. Profile of long-acting reversible contraception users in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14(3): 187-195.
<https://dx.doi.org/10.1080/13625180902741436>.
52. Berenson AB, Tan A, Hirth JM et al. Complications and continuation of intrauterine device use among commercially insured teenagers. *Obstet Gynecol* 2013; 121(5): 951-958.
<https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828b63a0>.
53. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Verhütungsverhalten Erwachsener. Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 07.07.2022]. URL: <https://publikationen.sexualaufklaerung.de/fileadmin/redakteur/publikationen/dokumente/13317300.pdf>.
54. Jatlaoui TC, Zapata LB, Curtis KM et al. Healthcare Provider Attitudes Regarding Contraception for Women with Obesity. *J Womens Health (Larchmt)* 2017; 26(8): 870-877.
<https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2016.5930>.
55. Guiahi M. Religious refusals to long-acting reversible contraceptives in Catholic settings: a call for evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(4S): S869 e861-S869 e865.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1270>.
56. Coombe J, Harris ML, Loxton D. What qualities of long-acting reversible contraception do women perceive as desirable or undesirable? A systematic review. *Sex Health* 2016.
<https://dx.doi.org/10.1071/SH15189>.
57. Morison T, Eagar D. Women's perspectives on long-acting reversible contraception: a critical scoping review of qualitative research. *Women Health* 2021; 61(6): 527-541.
<https://dx.doi.org/10.1080/03630242.2021.1927284>.
58. Mann ES, Grzanka PR. Agency-Without-Choice: The Visual Rhetorics of Long-Acting Reversible Contraception Promotion. *Symbolic Interaction* 2018; 41(3): 334–356
59. Gomez AM, Fuentes L, Allina A. Women or LARC first? Reproductive autonomy and the promotion of long-acting reversible contraceptive methods. *Perspect Sex Reprod Health* 2014; 46(3): 171-175. <https://dx.doi.org/10.1363/46e1614>.

60. National Institute for Health and Care Excellence. Long-acting reversible contraception (CG30). 2005. URL: <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-ofrights>.
61. Cavallaro FL, Benova L, Owolabi OO et al. A systematic review of the effectiveness of counselling strategies for modern contraceptive methods: what works and what doesn't? *BMJ Sex Reprod Health* 2020; 46(4): 254-269. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjsex-2019-200377>.
62. Lopez LM, Steiner M, Grimes DA et al. Strategies for communicating contraceptive effectiveness. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD006964. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006964.pub3>.
63. Stephenson J, Bailey JV, Gubijev A et al. An interactive website for informed contraception choice: randomised evaluation of Contraception Choices. *Digit Health* 2020; 6: 2055207620936435. <https://dx.doi.org/10.1177/2055207620936435>.
64. Madden T, Holttum J, Maddipati R et al. Evaluation of a computerized contraceptive decision aid: A randomized controlled trial. *Contraception* 2020; 102(5): 339-345. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.002>.
65. Davidson AS, Whitaker AK, Martins SL et al. Impact of a theory-based video on initiation of long-acting reversible contraception after abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(3): 310 e311-317. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.027>.
66. Grüneberg. Kommentar zum BGB, §§ 630 a ff BGB (2) München: C.H.BECK.; 2020.
67. Laufs, Kern, Rehborn. Handbuch des Arztrechts: Zivilrecht, Öffentliches Recht, Vertragsarztrecht, Krankenhausrecht, Strafrecht. München: C.H.BECK.; 2019.
68. BGH Urteil vom 14.11.2006 VI ZR 58/06 [online]. URL: juris.de.
69. Prölss, Martin. Kommentar zum VVG. München: C.H. Beck; 2020.
70. Ratzel R, Lippert H-D. Kommentar zur Musterberufsordnung der Ärztinnen und Ärzte, 2. Aufl, . Berlin: Springer; 2015.
71. BGH-Urteil vom 15.03.2005, VI ZR 313/03 [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: juris.de.
72. BGH-Urteil vom 07.11.2006; VI ZR 206/05 [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: juris.de.
73. Beschluss OLG Dresden vom 07.08.2020; AZ 4 U 1285/20 [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: juris.de.
74. Datenschutz-Grundverordnung [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: juris.de.
75. Bundesvereinigung; K. Datenschutz-Grundverordnung, Was Praxen dazu wissen müssen [online]. 2019 [Zugriff: 20.06.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/Praxisinformation_Datenschutz_DSGVO.pdf
76. Strafgesetzbuch [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: juris.de.

77. Mayr, Thiermann, Schrack et al. Das neue Medizinprodukterecht, Praxishandbuch zur MP-VO. Baden-Baden: Nomos; 2021.
78. Prütting. Medizinrecht Kommentar. München: C.H. Beck; 2022.
79. Art. 15 des Gesetzes vom 19. Mai 2020; BGBl. I S. 1018, 1034, [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [juris.de](https://www.juris.de).
80. EU-Verordnung über Medizinprodukte (MDR) vom 5. Mai 2017; (EU) 2017/745 [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [juris.de](https://www.juris.de).
81. Anhalt, Dieners. Medizinprodukterecht. München: C.H. Beck; 2017.
82. MEDDEV Leitlinien [online]. URL: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations/guidance_en.
83. Arzneimittelgesetz (AMG) [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [juris.de](https://www.juris.de).
84. Zuck, Dettling. AMG-Kommentar. Berlin: Carl Heymanns Verlag; 2021.
85. Kremer, Wittmann. Vertragsärztliche Zulassungsverfahren. München: C.F. Müller; 2021.
86. Nolte. Kasseler Kommentar zum Sozialrecht, kommentiert von Nolte, §§ 24 a, 28 SGB V Stand 01.05.2021. Kassel: 2021.
87. Ladurner A. Kommentar zur Ärzte-ZV, Zahnärzte-ZV. München: Beck; 2017.
88. Sozialgesetzbuch V [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: [juris.de](https://www.juris.de).
89. Bundesausschuss; G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch [online]. 2019 [Zugriff: 20.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1883/ESA-RL_2019-06-20_iK_2019-07-20.pdf.
90. Dalichau G. SGB V - Kommentar: Gesetzliche Krankenversicherung Kommentar. München: Luchterhand 2015.
91. SG Hamburg, Urt. vom 05.02.2014 S 37 KR 469/11 [online]. [Zugriff: 24.10.2022]. URL: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/172534?modul=esgb&id=172534>.
92. Niedersächsisches Finanzgericht Urteil vom; XXXX, AZ [online]. URL: [juris.de](https://www.juris.de).
93. Buhse S. Hormonspirale für junge Frauen – Informierte Entscheidung zur Verhütung an ausgewählten Beispielen. Vortrag im Rahmen des Fachtags "Informiert verhüten: Pille, Spirale, Zyklus-Apps und Co." des Arbeitskreises Frauengesundheit [online]. 2019 [Zugriff: 06.07.2022]. URL: <https://www.arbeitskreis-frauengesundheit.de/2018/11/20/informiert-verhueten-pille-spirale-zyklus-apps-und-co/>.

94. Florack C. Kupferspirale: Vortrag im Rahmen des Fachtags "Informiert verhüten: Pille, Spirale, Zyklus-Apps und Co." des Arbeitskreises Frauengesundheit [online]. 2019. URL: <https://www.arbeitskreis-frauengesundheit.de/2018/11/20/informiert-verhueten-pille-spirale-zyklus-apps-und-co/>.
95. Jatlaoui TC, Riley HEM, Curtis KM. The safety of intrauterine devices among young women: a systematic review. *Contraception* 2017; 95(1): 17-39. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2016.10.006>.
96. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), (ÖGGG) ÖGfGuG, (SGGG) SGfGuG. Hormonelle Empfängnisverhütung; S3-Leitlinie [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-015l_S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetung_2020-09.pdf.
97. Excellence NfHaC. Long-acting reversible contraception; Information for the public [online]. 2019 [Zugriff: 06.07.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/resources/longacting-reversible-contraception-pdf-8864171715013>.
98. Balayla J, Gil Y, Lasry A et al. Ever-use of the intra-uterine device and the risk of ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol* 2021; 41(6): 848-853. <https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2020.1789960>.
99. Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC et al. Meta-Analysis of Breast Cancer Risk in Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Users. *Clin Breast Cancer* 2021; 21(6): 497-508. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2021.03.013>.
100. Spotnitz ME, Natarajan K, Ryan PB et al. Relative Risk of Cervical Neoplasms Among Copper and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Users. *Obstet Gynecol* 2020; 135(2): 319-327. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003656>.
101. Skorstengaard M, Lynge E, Napolitano G et al. Risk of precancerous cervical lesions in women using a hormone-containing intrauterine device and other contraceptives: a register-based cohort study from Denmark. *Hum Reprod* 2021; 36(7): 1796-1807. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab066>.
102. Heinemann K, Reed S, Moehner S et al. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015; 91(4): 274-279. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.01.007>.
103. Chou R, Helfand M. Challenges in systematic reviews that assess treatment harms. *Ann Intern Med* 2005; 142(12 Pt 2): 1090-1099. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-12-part-2-200506211-00009>.

104. Heinemann K, Reed S, Moehner S et al. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015; 91(4): 274-279.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.01.007>.
105. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
106. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
<https://dx.doi.org/10.2105/aiph.94.3.361>.
107. von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
108. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
109. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
110. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events-add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
111. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
112. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB et al. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. 2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
113. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects [online]. 2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
114. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M et al. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A et al (Ed). *Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.

115. Wahlster P, Brereton L, Burns J et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies – The INTEGRATE-HTA Model [online]. 2016 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: <https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/02/Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
116. Sivin I, el Mahgoub S, McCarthy T et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study. *Contraception* 1990; 42(4): 361-378. [https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(90\)90046-x](https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(90)90046-x).
117. Sivin I, el Mahgoub S, McCarthy T et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study. *Contraception* 1990; 42(4): 361-378. [https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(90\)90046-x](https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(90)90046-x).
118. Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: more than a contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6 Suppl 1: 15-22. <https://dx.doi.org/10.3109/ejc.6.s1.15.22>.
119. Ronnerdag M, Odlind V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(8): 716-721.
120. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991; 77(2): 261-264. <https://dx.doi.org/10.1097/00006250-199102000-00019>.
121. Kakaire O, Tumwesigye NM, Byamugisha JK et al. Acceptability of intrauterine contraception among women living with human immunodeficiency virus: a randomised clinical trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21(3): 220-226. <https://dx.doi.org/10.3109/13625187.2016.1146249>.
122. Comparison of Levonorgestrel Intrauterine System, Copper T Intrauterine Device and Oral Contraceptives on Life Quality [online]. 2013 [Zugriff: 27.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01805817>.
123. The Effect of a Levonorgestrel-releasing Intrauterine Device (IUD) Versus a Copper Containing IUD on Risk of Blood Clots [online]. 2010 [Zugriff: 27.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00584610>.
124. Effects of Levonorgestrel Intrauterine System versus Copper intrauterine device on uterine artery Doppler indices [online]. 2020 [Zugriff: 27.06.2022]. URL: <https://pactr.samrc.ac.za/Search.aspx>.

125. Intrauterine contraception among postpartum women in Uganda [online]. 2019. URL: <https://pactr.samrc.ac.za/Search.aspx>.
126. Jain A, Sivin I. Life table analysis of IUDs: Problems and recommendations. *Stud Fam Plann* 1977; 8: 26-47.
127. Tietze C, Lewit S. Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception. BMDP Statistical Software, Inc; Version 1988, Version X90. Los Angeles,. *Stud Fam Plan* 1973; (4): 35-42.
128. Rote Liste [online]. [Zugriff: 06.07.2022]. URL: <https://rote-liste.de/>.
129. EURIMPHARM [online]. [Zugriff: 06.07.2022]. URL: <https://www.eurimpharm.com/>.
130. Dr. Schittenhelm Pharma [online]. [Zugriff: 07.07.2022]. URL: <https://www.schittenhelm-pharma.de/>.
131. Fachinfo [online]. [Zugriff: 07.07.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
132. Hatcher R, Trussell J, Nelson A et al. *Contraceptive Technology* New York: Ardent Media; 2007.
133. Organization WH. The TCu380A, TCu220C, multiload 250 and Nova T IUDS at 3,5 and 7 years of use--results from three randomized multicentre trials. World Health Organization. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Task Force on the Safety and Efficacy of Fertility Regulating Methods. *Contraception* 1990; 42(2): 141-158.
134. Spickhoff. *Medizinrecht*. München: C.H. Beck; 2018.
135. BGH-Urteil vom 05.12.1958; VI ZR 266/57 = NJW 1959, 811 [online]. URL: juris.de.
136. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Veröffentlichung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Datenschutz-Grundverordnung, Was Praxen dazu wissen müssen. [online]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/Praxisinformation_Datenschutz_DSGVO.pdf.
137. Musterbedingungen 2009 für die Krankheitskosten- und Krankenhaustagegeldversicherung, Allgemeine Versicherungsbedingungen der Privatversicherung [online]. 2009. URL: https://www.pkv.de/fileadmin/user_upload/PKV/b_Wissen/PDF/2019-02_mb-kk-2009.pdf.
138. Bontis J, Vavilis D, Theodoridis T et al. Copper intrauterine contraceptive device and pregnancy rate. *Adv Contracept* 1994; 10(3): 205-211. <https://dx.doi.org/10.1007/BF01983352>.
139. Elgemark K, Graner S, McTaggart J et al. The 13.5-mg, 19.5-mg, and 52-mg Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems and Risk of Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2022; 140(2): 227-233. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004846>.

140. Sivin I, Stern J, Diaz S et al. Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(4): 1208-1213.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)90607-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(11)90607-3).
141. Stoddard AM, Xu H, Madden T et al. Fertility after intrauterine device removal: a pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015; 20(3): 223-230.
<https://dx.doi.org/10.3109/13625187.2015.1010639>.
142. European Network for Health Technology Assessment. Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model; version 3.0 [online]. 2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL:
<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
143. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
144. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 20.01.2021]. URL:
<https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
145. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A et al. Development and Testing of Search Filters to Identify Economic Evaluations in MEDLINE and EMBASE [online]. 2009 [Zugriff: 20.01.2021]. URL:
http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf.

A8 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Informationen zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [142] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Berichts sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 71). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 71: Domänen des EUnetHTA Core Models

EUnetHTA-Domäne	Informationen in den Abschnitten
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	Hintergrund Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	Nutzenbewertung Abschnitt 3.2; Kapitel 4; Abschnitt A2.1, Abschnitt A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	Gesundheitsökonomische Bewertung Abschnitt 3.3; Kapitel 6; Abschnitt A2.2; Kapitel A4
Ethical analysis (ETH)	Ethische Aspekte Abschnitt 3.4; Abschnitt 7.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1
Patients and Social aspects (SOC)	Soziale Aspekte Abschnitt 3.5; Abschnitt 7.2; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.2
Legal aspects (LEG)	Rechtliche Aspekte Abschnitt 3.5; Abschnitt 7.3; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.3
Organisational aspects (ORG)	Organisatorische Aspekte Abschnitt 3.5; Abschnitt 7.4; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.4

A9 Studienlisten

A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung

A9.1.1 Liste der eingeschlossenen Randomisierten kontrollierten Studien

Rowe 2016

1. Rowe P, Farley T, Peregoudov A et al. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A. *Contraception* 2016; 93(6): 498-506.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2016.02.024>.

Rezk 2019

2. Rezk M, Elshamy E, Shaheen AE et al. Effects of a levonorgestrel intrauterine system versus a copper intrauterine device on menstrual changes and uterine artery Doppler. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145(1): 18-22. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12778>.

Sivin 1994

3. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994; 61(1): 70-77.

[https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56455-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56455-3).

4. Sivin I, el Mahgoub S, McCarthy T et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study. *Contraception* 1990; 42(4): 361-378. [https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(90\)90046-x](https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(90)90046-x).

Laporte 2020

5. Marangoni M, Jr., Laporte M, Surita F et al. One-year follow up on post-placental IUD insertion: A randomized clinical trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100(4): 596-603.

<https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14081>.

6. Laporte M, Marangoni M, Jr., Surita F et al. Postplacental placement of intrauterine devices: A randomized clinical trial. *Contraception* 2020; 101(3): 153-158.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2019.12.006>.

Andersson 1994

7. Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: more than a contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6 Suppl 1: 15-22.

<https://dx.doi.org/10.3109/ejc.6.s1.15.22>.

8. Andersson K, Od lind V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49(1): 56-72. [https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(94\)90109-0](https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(94)90109-0).

9. Ronnerdag M, Odlind V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(8): 716-721.

10. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991; 77(2): 261-264.

<https://dx.doi.org/10.1097/00006250-199102000-00019>.

Todd 2020

11. Todd CS, Jones HE, Langwenya N et al. Safety and continued use of the levonorgestrel intrauterine system as compared with the copper intrauterine device among women living with HIV in South Africa: A randomized controlled trial. *PLoS Med* 2020; 17(5): e1003110.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003110>.

Kakaire 2015

12. Kakaire O, Byamugisha JK, Tumwesigye NM et al. Intrauterine Contraception Among Women Living With Human Immunodeficiency Virus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2015; 126(5): 928-934. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001087>.

13. Kakaire O, Tumwesigye NM, Byamugisha JK et al. Acceptability of intrauterine contraception among women living with human immunodeficiency virus: a randomised clinical trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21(3): 220-226.

<https://dx.doi.org/10.3109/13625187.2016.1146249>.

Ramazanzadeh 2012

14. Ramazanzadeh F, Tavakolianfar T, Shariat M et al. Levonorgestrel-releasing IUD versus copper IUD in control of dysmenorrhea, satisfaction and quality of life in women using IUD. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(1): 41-46.

A9.1.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Averbach SH, Ermias Y, Jeng G et al. Expulsion of intrauterine devices after postpartum placement by timing of placement, delivery type, and intrauterine device type: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2020; 223(2): 177-188. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.045>.

2. Curtis KM, Hannaford PC, Rodriguez MI et al. Hormonal contraception and HIV acquisition among women: an updated systematic review. *BMJ Sexual & Reproductive Health* 2020; 46(1): 8-16. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjshr-2019-200509>.

3. Farah D, Andrade TRM, Di Bella Z et al. Current evidence of contraceptive uptake, pregnancy and continuation rates in young women: a systematic review and Meta-analysis. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2020; 25(6): 492-501. <https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2020.1833187>.
4. Foran T, Butcher BE, Kovacs G et al. Safety of insertion of the copper IUD and LNG-IUS in nulliparous women: a systematic review. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2018; 23(5): 379-386. <https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2018.1526898>.
5. French RS, Cowan FM, Mansour D et al. Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000; 107(10): 1218-1225. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11610.x>.
6. French RS, Procter T, Cowan FM et al. Implantable contraceptives (subdermal implants and hormonally impregnated intrauterine systems) versus other forms of reversible contraceptives: two systematic reviews to assess relative effectiveness, acceptability, tolerability and cost-effectiveness. England: NIHR Health Technology Assessment programme; 2000.
7. Grimes D, Schulz K, Stanwood N. Immediate postabortal insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD001777. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001777.pub2>.
8. Grimes DA, Lopez LM, Manion C et al. Cochrane systematic reviews of IUD trials: lessons learned. *Contraception* 2007; 75(6 Suppl): S55-59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2006.12.004>.
9. Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF et al. Immediate postabortal insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD001777. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001777.pub3>.
10. Jatlaoui TC, Whiteman MK, Jeng G et al. Intrauterine Device Expulsion After Postpartum Placement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2018; 132(4): 895-905. <https://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000002822>.
11. Moray KV, Chaurasia H, Sachin O et al. A systematic review on clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant. *Reproductive Health* 2021; 18(1): 4. <https://dx.doi.org/10.1186/s12978-020-01054-y>.
12. Okusanya BO, Oduwole O, Effa EE. Immediate postabortal insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD001777. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001777.pub4>.

13. Schmidt-Hansen M, Hawkins JE, Lord J et al. Long-acting reversible contraception immediately after medical abortion: systematic review with meta-analyses. *Hum Reprod Update* 2020; 26(2): 141-160. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz040>.
14. Steenland MW, Tepper NK, Curtis KM et al. Intrauterine contraceptive insertion postabortion: a systematic review. *Contraception* 2011; 84(5): 447-464. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2011.03.007>.
15. Tang JH, Lopez LM, Mody S et al. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD009805. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009805.pub2>.
16. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD003990. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003990.pub4>.

A9.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

Nicht EN1

1. BakenRa A, Gero A, Sanders J et al. Pregnancy Risk by Frequency and Timing of Unprotected Intercourse Before Intrauterine Device Placement for Emergency Contraception. *Obstetrics & Gynecology* 2021; 138(1): 79-84. <https://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000004433>.
2. Bilgehan F, Dilbaz B, Karadag B et al. Comparison of copper intrauterine device with levonorgestrel-bearing intrauterine system for post-abortion contraception. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research* 2015; 41(9): 1426-1432. <https://dx.doi.org/10.1111/jog.12747>.
3. Fay KE, Clement AC, Gero A et al. Rates of pregnancy among levonorgestrel and copper intrauterine emergency contraception initiators: Implications for backup contraception recommendations. *Contraception* 2021; 104(5): 561-566. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2021.06.011>.
4. Kaplan J, Gero A, Simmons R et al. Feasibility of randomization to the copper or levonorgestrel IUD. *Contraception* 2020; 102(4): 303. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2020.07.102>.
5. Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. Randomized comparison of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine systems immediately after abortion, with 5 years' follow-up. *Contraception* 2003; 68(1): 31-34. [https://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(03\)00104-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(03)00104-5).

6. Turok D, Gero A, Simmons R et al. O4 The levonorgestrel vs. copper intrauterine device for emergency contraception: a non-inferiority randomized controlled trial. *Contraception* 2020; 102(4): 274-. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2020.07.012>.

7. Turok DK, Gero A, Simmons RG et al. Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception. *N Engl J Med* 2021; 384(4): 335-344. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022141>.

Nicht EN4

1. Achilles SL, Chen BA, Lee JK et al. Acceptability of randomization to levonorgestrel versus copper intrauterine device among women requesting IUD insertion for contraception. *Contraception* 2015; 92(6): 572-574. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.08.009>.

Nicht EN5

1. Godfrey EM, Memmel LM, Neustadt A et al. Intrauterine contraception for adolescents aged 14-18 years: a multicenter randomized pilot study of levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to the Copper T 380A. *Contraception* 2010; 81(2): 123-127. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2009.09.004>.

2. Kelekci S, Kelekci KH, Yilmaz B. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis. *Contraception* 2012; 86(5): 458-463. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2012.04.001>.

3. Rana M, Saxena P, Firdous N. Comparison of levonorgestrel and copper releasing intrauterine contraceptive device on body iron stores and menstrual bleeding patterns: experience on Indian women. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2012; 16(2): 230-234.

A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung

A9.2.1 Liste der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien

1. Mavranezouli I, Group LGD. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod* 2008; 23(6): 1338-1345. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/den091>.
2. Trussell J, Lalla AM, Doan QV et al. Cost effectiveness of contraceptives in the United States. *Contraception* 2009; 79(1): 5-14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2008.08.003>.

A9.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht EÖ1

1. Trussell J, Hassan F, Lowin J et al. Achieving cost-neutrality with long-acting reversible contraceptive methods. *Contraception* 2015; 91(1): 49-56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2014.08.011>.

A9.3 Liste der Publikationen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten

A9.3.1 Liste der Publikationen zu ethischen Aspekten

1. Beauchamp T, Childress J. *Principles of Biomedical Ethics: Marking Its Fortieth Anniversary*. *Am J Bioeth* 2019; 19(11): 9-12. <https://dx.doi.org/10.1080/15265161.2019.1665402>.
2. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press; 2019.
3. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W et al. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000688>.
4. Marckmann G, Schmidt H, Sofaer N et al. Putting public health ethics into practice: a systematic framework. *Front Public Health* 2015; 3: 23. <https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2015.00023>.
5. Kavanaugh ML, Frohwirth L, Jerman J et al. Long-acting reversible contraception for adolescents and young adults: patient and provider perspectives. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26(2): 86-95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2012.10.006>.
6. Matos JE, Balkaran BL, Rooney J et al. Preference for Contraceptive Implant Among Women 18-44 years old. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2021; 2(1): 622-632. <https://dx.doi.org/10.1089/whr.2021.0113>.

7. Ferguson GP, Deihl T, Bell K et al. Patient Opinions About Foreign Body Contraceptives. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2020; 1(1): 451-458.

<https://dx.doi.org/10.1089/whr.2020.0048>.

8. Paul R, Huysman BC, Maddipati R et al. Familiarity and acceptability of long-acting reversible contraception and contraceptive choice. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(4S): S884 e881-S884 e889. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1266>.

9. Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: more than a contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6 Suppl 1: 15-22.

A9.3.2 Liste der Publikationen zu sozialen Aspekten

1. Haimovich S. Profile of long-acting reversible contraception users in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14(3): 187-195.

<https://dx.doi.org/10.1080/13625180902741436>.

2. Ricketts S, Klingler G, Schwallberg R. Game change in Colorado: widespread use of long-acting reversible contraceptives and rapid decline in births among young, low-income women. *Perspect Sex Reprod Health* 2014; 46(3): 125-132.

3. Berenson AB, Tan A, Hirth JM et al. Complications and continuation of intrauterine device use among commercially insured teenagers. *Obstet Gynecol* 2013; 121(5): 951-958.

<https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828b63a0>.

4. Jatlaoui TC, Zapata LB, Curtis KM et al. Healthcare Provider Attitudes Regarding Contraception for Women with Obesity. *J Womens Health (Larchmt)* 2017; 26(8): 870-877.

<https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2016.5930>.

5. Guiahi M. Religious refusals to long-acting reversible contraceptives in Catholic settings: a call for evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(4S): S869 e861-S869 e865.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1270>.

6. Mann ES, Grzanka PR. Agency-Without-Choice: The Visual Rhetorics of Long-Acting Reversible Contraception Promotion. *Symbolic Interaction* 2018; 41(3): 334-356

7. Gomez AM, Fuentes L, Allina A. Women or LARC first? Reproductive autonomy and the promotion of long-acting reversible contraceptive methods. *Perspect Sex Reprod Health* 2014; 46(3): 171-175. <https://dx.doi.org/10.1363/46e1614>.

8. National Institute for Health and Care Excellence. Long-acting reversible contraception (CG30). 2005. URL: <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>.

9. Lopez LM, Steiner M, Grimes DA et al. Strategies for communicating contraceptive effectiveness. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD006964.

<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006964.pub3>.

10. Cavallaro FL, Benova L, Owolabi OO et al. A systematic review of the effectiveness of counselling strategies for modern contraceptive methods: what works and what doesn't? *BMJ Sex Reprod Health* 2020; 46(4): 254-269. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjsex-2019-200377>.
11. Stephenson J, Bailey JV, Gubijev A et al. An interactive website for informed contraception choice: randomised evaluation of Contraception Choices. *Digit Health* 2020; 6: 2055207620936435. <https://dx.doi.org/10.1177/2055207620936435>.
12. Madden T, Holttum J, Maddipati R et al. Evaluation of a computerized contraceptive decision aid: A randomized controlled trial. *Contraception* 2020; 102(5): 339-345. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.002>.
13. Davidson AS, Whitaker AK, Martins SL et al. Impact of a theory-based video on initiation of long-acting reversible contraception after abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(3): 310 e311-317. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.027>.
14. Morison T, Eagar D. Women's perspectives on long-acting reversible contraception: a critical scoping review of qualitative research. *Women Health* 2021; 61(6): 527-541. <https://dx.doi.org/10.1080/03630242.2021.1927284>.

A9.3.3 Liste der Publikationen zu rechtlichen Aspekten

1. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects [online]. 2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
2. Grüneberg. Kommentar zum BGB, §§ 630 a ff BGB (2) München: C.H.BECK.; 2020.
3. Spickhoff. Medizinrecht. München: C.H. Beck; 2018.
4. Laufs, Kern, Rehborn. Handbuch des Arztrechts: Zivilrecht, Öffentliches Recht, Vertragsarztrecht, Krankenhausrecht, Strafrecht. München: C.H.BECK.; 2019.
5. BGH Urteil vom 14.11.2006 VI ZR 58/06 [online]. URL: juris.de.
6. Prölss, Martin. Kommentar zum VVG. München: C.H. Beck; 2020.
7. BGH-Urteil vom 05.12.1958; VI ZR 266/57 = NJW 1959, 811 [online]. URL: juris.de.
8. BGH-Urteil vom 15.03.2005, VI ZR 313/03 [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: juris.de.
9. BGH-Urteil vom 07.11.2006; VI ZR 206/05 [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: juris.de.
10. Beschluss OLG Dresden vom 07.08.2020; AZ 4 U 1285/20 [online]. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: juris.de.

11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Veröffentlichung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Datenschutz-Grundverordnung, Was Praxen dazu wissen müssen. [online]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/Praxisinformation_Datenschutz_DSGVO.pdf
12. Prütting. Medizinrecht Kommentar. München: C.H. Beck; 2022.
13. Mayr, Thiermann, Schrack et al. Das neue Medizinprodukterecht, Praxishandbuch zur MP-VO. Baden-Baden: Nomos; 2021.
14. Anhalt, Dieners. Medizinprodukterecht. München: C.H. Beck; 2017.
15. MEDDEV Leitlinien [online]. URL: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations/guidance_en.
16. Zuck, Dettling. AMG-Kommentar. Berlin: Carl Heymanns Verlag; 2021.
17. Kremer, Wittmann. Vertragsärztliche Zulassungsverfahren. München: C.F. Müller; 2021.
18. Ladurner A. Kommentar zur Ärzte-ZV, Zahnärzte-ZV. München: Beck; 2017.
19. Nolte. Kasseler Kommentar zum Sozialrecht, kommentiert von Nolte, §§ 24 a, 28 SGB V Stand 01.05.2021. Kassel: 2021.
20. Dalichau G. SGB V - Kommentar: Gesetzliche Krankenversicherung Kommentar. München: Luchterhand 2015.
21. SG Hamburg, Urt. vom 05.02.2014 S 37 KR 469/11 [online]. [Zugriff: 24.10.2022]. URL: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/172534?modul=esgb&id=172534>
22. Musterbedingungen 2009 für die Krankheitskosten- und Krankenhaustagegeldversicherung, Allgemeine Versicherungsbedingungen der Privatversicherung [online]. 2009. URL: https://www.pkv.de/fileadmin/user_upload/PKV/b_Wissen/PDF/2019-02_mb-kk-2009.pdf
23. Niedersächsisches Finanzgericht Urteil vom; XXXX, AZ [online]. URL: juris.de.

A9.3.4 Liste der Publikationen zu organisatorischen Aspekten

Es wurden keine relevanten Arbeiten identifiziert.

A10 Suchstrategien**A10.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung****A10.1.1 Bibliografische Datenbanken****Suche nach systematischen Übersichten****1. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 05, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [143] – High specificity strategy

#	Searches
1	Intrauterine Devices, Copper/
2	((intrauterine device* or IUD*) and copper*).ti,ab.
3	long-acting reversible contraception*.ti,ab.
4	or/1-3
5	cochrane database of systematic reviews.jn.
6	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
7	meta analysis.pt.
8	or/5-7
9	8 not (exp animals/ not humans.sh.)
10	and/4,9
11	10 and (english or german).lg.

2. Health Technology Assessment Database*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	("Intrauterine Devices")[mh]
2	intrauterine device* OR IUD*
3	long-acting reversible contraception*
4	#3 OR #2 OR #1

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December 16, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [144] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Intrauterine Devices, Copper/
2	((intrauterine device* or contraceptive device* or IUD*) and (copper* or ?cu*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	Intrauterine Devices, Medicated/
5	exp Norgestrel/
6	Progesterone/
7	(levonorgestrel* or LNG or progest*).ti,ab.
8	or/4-7
9	randomized controlled trial.pt.
10	controlled clinical trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
12	drug therapy.fs.
13	or/9-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	and/3,8,14
16	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
17	hi.fs. or case report.mp.
18	or/16-17
19	15 not 18
20	19 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations December 16, 2021

#	Searches
1	((intrauterine device* or contraceptive device* or IUD*) and (copper* or ?cu*)).ti,ab.
2	(levonorgestrel* or LNG or progest*).ti,ab.
3	and/1-2
4	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
5	trial.ti.
6	or/4-5
7	and/3,6
8	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
9	hi.fs. or case report.mp.
10	or/8-9
11	7 not 10
12	11 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2021 December 16

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [143] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	copper intrauterine device/
2	((intrauterine device* or contraceptive device* or IUD*) and (copper* or ?cu*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	levonorgestrel releasing intrauterine system/
5	Norgestrel/
6	Levonorgestrel/
7	Progesterone/
8	(levonorgestrel* or LNG or progest*).ti,ab.
9	or/4-8
10	(random* or double-blind*).tw.
11	placebo*.mp.
12	or/10-11
13	and/3,9,12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
17	16 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 12 of 12, December 2021

#	Searches
#1	[mh ^"Intrauterine Devices, Copper"]
#2	((intrauterine device* or contraceptive device* or IUD*) and (copper* or ?cu*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"Intrauterine Devices, Medicated"]
#5	[mh "Norgestrel"]
#6	[mh ^"Progesterone"]
#7	(levonorgestrel* or LNG or progest*):ti,ab
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	#3 and #8
#10	#9 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#11	#10 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#12	#11 in Trials

A10.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(intrauterine device OR contraceptive device OR IUD) AND (copper OR CU)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(copper* OR CU) AND (intrauterine device* OR contraceptive device* OR IUD*)

A10.3 Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 20, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [145] – Emory University (Grady) filter

#	Searches
1	Intrauterine Devices, Copper/
2	((intrauterine device* or contraceptive device* or IUD*) and (copper* or ?cu*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	Intrauterine Devices, Medicated/
5	exp Norgestrel/
6	Progesterone/
7	(levonorgestrel* or LNG or progest*).ti,ab.
8	or/4-7
9	(economic\$ or cost\$).ti.
10	cost benefit analysis/
11	treatment outcome/ and ec.fs.
12	or/9-11
13	12 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
14	and/3,8,13
15	14 not (comment or editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2022 January 20

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [145] – Embase G

#	Searches
1	copper intrauterine device/
2	((intrauterine device* or contraceptive device* or IUD*) and (copper* or ?cu*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	levonorgestrel releasing intrauterine system/
5	Norgestrel/
6	Levonorgestrel/
7	Progesterone/
8	(levonorgestrel* or LNG or progest*).ti,ab.
9	or/4-8
10	(cost adj effectiveness).ab.
11	(cost adj effectiveness).ti.
12	(life adj years).ab.
13	(life adj year).ab.
14	qaly.ab.
15	(cost or costs).ab. and controlled study/
16	(cost and costs).ab.
17	or/10-16
18	and/3,9,17
19	18 not medline.cr.
20	19 not (exp animal/ not exp human/)
21	20 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
22	21 and (english or german).lg.

3. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	("Intrauterine Devices")[mh]
2	intrauterine device* OR IUD*
3	long-acting reversible contraception*
4	#3 OR #2 OR #1

A11 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers beziehungsweise der Reviewerin zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Bäumer, Annette	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Danner, Marion	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Lampe, Björn	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Rummer, Anne	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Wehrmann (ehem. Rüssel), Katharina	nein						
Scheibler, Fülöp	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Weik, Karoline	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Reviewer / Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Emons, Günter	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?