

Pillenreport

Ein Statusbericht zu oralen Kontrazeptiva



Gerd Glaeske, Petra Thürmann

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

SOCIUM

Forschungszentrum
Ungleichheit & Sozialpolitik

Pillenreport 2015

Daniela Boeschen, Judith Günther, Dennis Chytrek,
Goentje-Gesine Schoch, Gerd Glaeske

Unter Mitarbeit von Svenja Blank, Angela Fritsch, Dörte Fuchs, Frieda Höfel und
Melanie Tamminga

Medizinische Beratung:
Prof. Dr. Petra Thürmann

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse (TK)

Anschrift der Verfasser: Universität Bremen, SOCIUM, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zum Pillenreport	5
Zweites Vorwort zum Pillenreport	8
Warum dieser Report?	11
1 Hormone zur Verhütung, sexuelle Befreiung und Pillenknick: Eine kurze Geschichte der Pille	13
1.1 Hormone zur Kontrazeption: Wirkstoffe und ihre »Generation«	15
1.2 Nutzen und Risiken neuerer Gestagene	16
2 Verordnungscharakteristika hormoneller Kontrazeptiva	22
2.1 Verordnungsprävalenzen hormoneller oraler Kontrazeptiva	22
2.2 Verordnungshäufigkeit neuerer Gestagene	23
2.3 Regionale Unterschiede	26
3 Marktzugang	30
3.1 Die Pille in der Werbung – Berücksichtigung des Heilmittelwerbegesetzes	31
3.2 Internetvermarktung	32
4 Kritischer Diskurs	40
4.1 Selbsthilfegruppe Drospirenon Geschädigter (SDG)	40
4.2 Neu ist keineswegs besser und schon gar nicht verträglicher	47
5 Keypoints	51
Anhang	53
Literaturverzeichnis	60

Vorwort zum Pillenreport

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Seit 2013 gibt die Techniker Krankenkasse den Innovationsreport heraus. Er wird vom SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, an der Universität Bremen erstellt und bewertet die Arzneimittelneuheiten eines Jahres. Dabei ist uns die Abbildung der Versorgungsrealität wichtig. Im aktuellen Report hat uns die schnelle Marktdurchdringung des neuen oralen Kontrazeptivums Zoely® überrascht. Es sind bereits zahlreiche Präparate zur oralen hormonellen Kontrazeption auf dem Markt, und es bestehen noch Unsicherheiten bezüglich des Thromboserisikos der verschiedenen Präparate im Vergleich zueinander.

Bei einem Blick auf die Verordnungsdaten fällt schnell auf, dass die neueren und moderneren Präparate der 3. und 4. Generation wesentlich häufiger verordnet werden als die Pillen der 1. und 2. Generation. Dabei ist neu nicht automatisch besser - im Gegenteil. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat im März 2014 beschieden, dass in den Fachinformationen für einige Pillen der 3. und 4. Generation auf das größere Thromboserisiko hingewiesen werden muss. Gleichzeitig forderte es weitere Studien von den Herstellern für Produkte, bei denen das Risiko unklar ist. Für uns Grund genug, um uns kritisch mit dem Thema auseinanderzusetzen und ihm einen eigenen Report zu widmen.

Die Techniker Krankenkasse sieht sich sowohl gegenüber den verordnenden Ärzten als auch den Frauen, die diese Präparate einnehmen, in der Pflicht, eine Orientierungshilfe anzubieten. Denn die Entscheidung für die Pille fällt meist im Teenageralter, und meist bleibt es über mehrere Jahre beim gleichen Präparat. Bis zum 20. Lebensjahr tragen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten, eine deutliche Informationshoheit liegt jedoch bei der pharmazeutischen Industrie.

Der Report widmet sich der Frage, ob die neuen und modernen Pillen der 3. und 4. Generation wirklich ein therapeutischer Fortschritt sind. Er geht auf Nutzen und Risiken der neueren Gestagene ein und untersucht Verordnungscharakteristika genauer.

Ein separates Kapitel widmet sich dem Marktzugang der oralen Kontrazeptiva und untersucht, wie die pharmazeutische Industrie besonders junge Erstanwenderinnen mit den vorteilhaften Wirkungen der neueren Pillen auf Haut und Haare lockt. Eigentlich ist in Deutschland die Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel bei Verbrauchern durch das Heilmittelwerbegesetz verboten. Doch die Industrie findet Wege, wie sie ihre Marketingbotschaften an die Zielgruppen bringt. Ein besonderes Augenmerk haben wir dabei auf einen Kanal gerichtet, aus dem die jungen Generationen sich heute ihre Informationen beschaffen: das Internet. Dabei ist aufgefallen, dass nahezu jeder größere Anbieter oraler Kontrazeptiva eine Webseite zum Thema Verhütung betreibt, um junge Frauen aufzuklären. Rechtlich zwar auf sicherem Terrain, findet hier jedoch ein ungefilterter Informationsfluss von Marketing- und Werbebotschaften an Teenager statt. Häufig finden sich zu den Informationen über Verhütung noch weitere Texte und Videos zu Themen wie Beziehungen, Beauty und Lifestyle.

In einem kritischen Diskurs lassen wir auch Betroffene der Selbsthilfegruppe Drosiprenon-Geschädigter zu Wort kommen und von ihren Erfahrungen berichten. Frau Dr. Beckermann, Gynäkologin und Sexualtherapeutin aus Köln, schildert ihre Erfahrungen zu Marketingaktionen und den dadurch erzeugten Druck, der auf junge Frauen und Ärzte ausgeübt wird, eine Pille zu verordnen, die nicht nur eine ungewünschte Schwangerschaft verhindert, sondern subjektiv auch schöner macht.

Der nun vorliegende Report ist ausdrücklich kein Anti-Pillenreport. Die Pille ist ein wichtiges Arzneimittel zur sicheren Empfängnisverhütung. Der Report soll aber darauf hinweisen, dass es unterschiedliche Produkte gibt, die unterschiedlich hohe Risiken für Thrombosen haben. Ärzte und Frauen sollten hinter die Marketingbotschaften der Pharmaindustrie schauen und eine sorgfältige Wahl treffen.

Auch wenn das Risiko für eine Thrombose gering ist, können wir aufgrund der Menge an Verordnungen hier nicht von Einzelfällen sprechen. Ein solches Ereignis kann lebensbedrohlich werden und führt nicht selten zu lebenslangen körperlichen Beeinträchtigungen. Die Pille sollte daher nicht als Lifestyle Arzneimittel betrachtet und eingenommen werden. Uns sollte

bewusst sein, dass die Pille ein hochwirksames Arzneimittel ist, das täglich von gesunden Frauen zur Verhütung eingenommen wird.

Zweites Vorwort zum Pillenreport

Prof. Dr. Petra Thürmann, Direktorin des Philipp-Klee-Instituts für klinische Pharmakologie am HELIOS Klinikum Wuppertal

Pillen sind mittlerweile Bestandteil des modernen Lebens der sich selbstbestimmenden jungen Frau. Die selbstbestimmte Kontrazeption hat daher nicht nur einen medizinischen, sondern einen sehr starken psychosozialen Aspekt. Dennoch ist auch die Pille ein „richtiges“ Arzneimittel, auch wenn sie oftmals mehr als Bestandteil des Life Style und nicht als Medikament wahrgenommen wird.

Den Analysen von Verordnungsdaten der Techniker Krankenkasse kann man entnehmen, dass ab dem 17. Lebensjahr schon mehr als die Hälfte der jungen Frauen ein orales Kombinationskontrazeptivum verordnet erhält. Dementsprechend sind die Zielgruppen für jede Pille eine Population junger gesunder Frauen und deren GynäkologInnen, die ihren Patientinnen ein möglichst „gutes“ Präparat verordnen möchten. Es handelt sich um überwiegend gesunde und junge Frauen, die sich kein Risiko einhandeln möchten und sollten. Umso klarer sollten sich die Anwenderinnen und v.a. die verordnenden ÄrztInnen darüber sein, welches auch noch so geringe Risiko durch die Einnahme einer Pille auftreten kann. Jedes Ereignis, sei es Thrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt oder Verschluss eines Gehirngefäßes ist eines zu viel.

An eine Pille werden zwei Anforderungen gestellt: sie soll wirksam verhüten (bei angemessener Adhärenz) und sie soll möglichst wenige Nebenwirkungen haben. Was also motiviert ÄrztInnen und Patientinnen zu einer neuen Pille, über die noch nicht so viel bekannt ist? Zunächst verspürt die Anwenderin vielleicht Übelkeit, oder nimmt an Gewicht zu, oder leidet unter häufigeren Kopfschmerzattacken. Wenn ein Hersteller hier zuverlässig belegen kann, dass diese Nebenwirkungen unter seinem neuen Präparat seltener auftreten, dann wäre das schon ein Argument. Aber trifft das zu? Zumindest beim Lesen der Packungsbeilage von Zoely® gewinnt frau nicht den Eindruck. Die Studiendaten für Zoely® belegen das ebenfalls nicht. Die Wirksamkeit im Sinne des Pearl-Index ist bei den Pillen vergleichbar, in den Studien traten unter Zoely® sogar mehr Nebenwirkungen als unter dem Vergleichspräparat auf.

Gefürchtet sind bei Pillen jedoch die thromboembolischen Komplikationen, die Unterschiede beruhen bisher auf den unterschiedlichen Gestagenkomponenten – welchen Vor- oder Nachteil ein neues Estrogen bietet, ist nicht bekannt. Gerade die Tatsache, dass es sich um seltene Ereignisse handelt, stellt erhöhte Ansprüche an das Verständnis von Risiken bei Arzt/Ärztin und Patientin. Nach Gerd Gigerenzer leiden fast alle Menschen, auch Ärzte und Patienten, unter „statistical illiteracy“, d.h. einem fehlenden Verständnis für die Dimensionen von Brüchen mit großen Nennern, Prozentangaben sowie absoluten und relativen Risiken. Es gibt für die einzelne Frau keine fünf-Zehntausendstel Thrombose oder Lungenembolie, hier gilt das alles oder nichts Prinzip: entweder es trifft eine Frau oder nicht. Andererseits führte dieselbe statistical illiteracy auch dazu, dass Warnmeldungen über einen Risikoanstieg um 100 % viele Frauen zum Absetzen ihrer Pille veranlassten und die Rate der Schwangerschaftsabbrüche in England deutlich anstieg. Umso bedeutsamer ist es, dass ÄrztInnen und Patientinnen verstehen, auf welches Risiko sie sich einlassen und wie man es möglichst klein halten kann: durch die Einnahme von Pillen, für die in zahlreichen epidemiologischen Studien das geringste Risiko gezeigt werden konnte.

Die Daten der Techniker Krankenkasse zeigen den seit Jahren bestehenden Trend zur Verordnung von Pillen, für die aufgrund der Gestagenkomponente ein höheres Risiko für thromboembolische Komplikationen belegt ist. Das erhöhte Thromboserisiko der Präparate mit den ungünstigeren Gestagenen hat Eingang gefunden in die Fachinformationen für Ärzte und Apotheker: Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE (venöse Thromboembolie) verbunden. Andere Arzneimittel, z.B. mit dem Gestagen Drospirenon (Präparate wie z.B. Yasmin®) können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:

- das Risiko für eine VTE bei Anwendung dieses Präparates,
- wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen,

- und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.

Die Marktdominanz der Pillen mit dem höheren Risiko ist ein Beispiel dafür, dass wir noch nicht verstehen, wie Risikokommunikation wirksam funktioniert. Und andererseits scheint es effektive Strategien zu geben, diese Risiken geringfügig erscheinen zu lassen. Wie das funktioniert, wird im vorliegenden Pillenreport anhand von Interviews und Analysen von Internetseiten erstmals aufgezeigt. Die Hersteller von Pillen haben offenbar herausgefunden, wie man gerade für die Zielgruppe der jungen Frauen neue Medien nutzt, um diese spezifisch und mit ihrer Sprache zu erreichen. Die Warnhinweise hingegen sowohl von Behörden als auch die Stimmen kritischer Ärzte und Wissenschaftler verhallen offenbar im Raum.

Der Pillenreport beleuchtet exemplarisch einige Aspekte und kann für ausgewählte Phänomene Antworten bieten. Letztendlich sind hier verantwortungsbewusste Ärztinnen und Ärzte und deren Fachgesellschaften gefordert, in ihren Leitlinien Stellung zu beziehen.

Warum dieser Report?

Anfang des Jahres 2012 wurde Zoely® als ein neu kombiniertes orales Kontrazeptivum (»Antibabypille«, kurz »Pille« genannt) auf den Markt gebracht, das im Gegensatz zu den meisten bisher angebotenen Mitteln nicht das bewährte Ethinylestradiol als synthetisches Estrogen enthält, sondern das körpereigene Estradiol. Als Gestagen wurde der eher selten angewendete Wirkstoff Nomegestrol kombiniert. Bisher wurde die Gestagen-Komponente Nomegestrol nur in Frankreich in einem Präparat gegen Beschwerden in den Wechseljahren genutzt (in Kombination mit Estrogen im Handelspräparat Naemis®, als Monopräparat im Handelspräparat Lutenyl®). Die »Pille« Zoely® wurde bisher aufgrund von Sicherheitsbedenken in den USA noch nicht zugelassen. Auch die europäische Arzneimittelbehörde EMA weist darauf hin, dass diese neue Pille schlechter als u.a. Drospirenon-haltige Mittel zu bewerten sei. Bei Präparaten mit Drospirenon ist das Risiko für Thromboembolien höher als bei den bewährten Pillen, in denen als Estrogen das Ethinylestradiol und als Gestagen das Levonorgestrel kombiniert sind.

Da Zoely® im Jahre 2012 auf den Markt kam, wurde es auch im Innovationsreport 2015 der TK besprochen und bewertet. Die Gesamtbewertung ist im Anhang dieses Reports nachzulesen. Orale Kontrazeptiva sind im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Mädchen und junge Frauen bis zum vollendeten 20. Lebensjahr, d.h. bis einen Tag vor ihrem 20. Geburtstag, verordnungsfähig. Die Verordnungsdaten aus den Jahren 2012 und 2013 (Abbildung 1) zeigen, dass diese Pille trotz der Sicherheitsbedenken unmittelbar nach ihrem Markteintritt in steigendem Umfang verordnet wurde, im Jahre 2014 hatte sie bereits Platz 11 der meist verkauften Pillen in Deutschland erreicht (Tabelle 1).

Nun wird seit vielen Jahren das Risikopotential von neu angebotenen Pillen und den unterschiedlichen Gestagen-Komponenten diskutiert. Allgemein werden die Präparate mit niedrig dosiertem Ethinylestradiol und Levonorgestrel gegenüber Pillen mit anderen Gestagenen, die entweder ein bisher ungeklärtes (z.B. Dienogest oder Chlormadinon) oder ein schon oft nachgewiesenes höheres Thromboserisiko (z.B. Desogestrel oder Drospirenon) aufweisen, am ehesten empfohlen. Zu den Gestagenen mit einem ungeklärten Risiko gehört auch das Nomegestrol, das nun in dem seit dem Jahre 2012 angebotenen Zoely® enthalten ist.

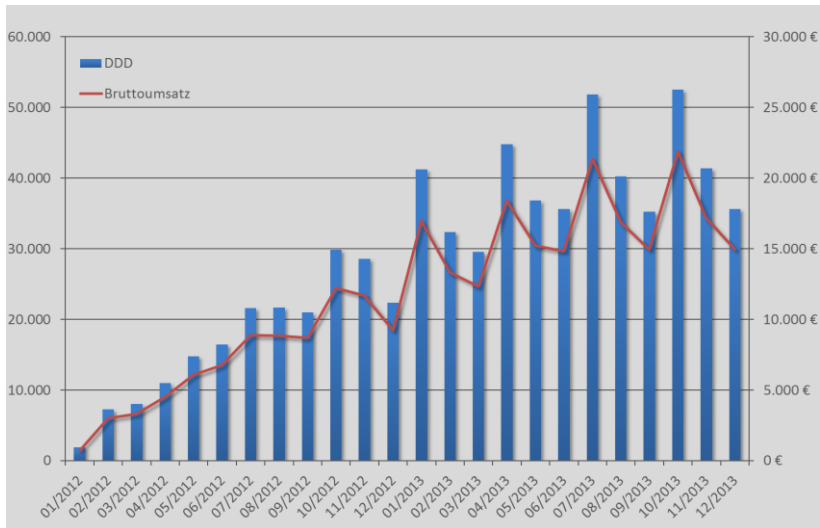


Abbildung 1: Verordnungskarakteristika für Zoely® im Jahr 2012 und 2013 (nach Tagesdosierungen und Umsatz in der TK)

Trotz aller Neuerungen gilt aber nach wie vor, dass Pillen mit dem Gestagen Levonorgestrel aufgrund ihrer besseren Nutzen-Schaden-Bilanz bevorzugt verordnet und eingenommen werden sollten, wenn keine wichtigen Gründe (in erster Linie Unverträglichkeitsreaktionen) dagegen sprechen (siehe Kapitel 1). Die Wirksamkeit ist bei allen angebotenen Mitteln vergleichbar, weswegen die Bewertung von Risiken und Unverträglichkeiten im Mittelpunkt stehen sollte, wenn Hormonkombinationen als Verhütungsmittel verordnet werden, schließlich wird mit diesen »Pillen« keine Krankheit behandelt, bei deren Therapie Risiken in Kauf genommen werden (müssen), sondern es soll eine möglichst wirksame und verträgliche sowie eine zuverlässige Verhütung erreicht werden. Allerdings wird dies bei einem Großteil der Pillen-Verordnungen zu wenig berücksichtigt, rund die Hälfte aller Pillenpackungen entfallen auf solche mit neueren Gestagenen mit zumeist höheren Risiken (Tabelle 1). Ein Umdenken bei der Verordnung von Pillen ist daher zugunsten von Mädchen und Frauen überfällig. Hierzu möchte dieser Report einen Beitrag leisten.

1 Hormone zur Verhütung, sexuelle Befreiung und Pillenknick: Eine kurze Geschichte der Pille

Die Geschichte der »Pille« begann 1951, als dem Chemiker Carl Djerassi (1923–2015) die synthetische Herstellung des Progesteron-ähnlichen Wirkstoffs Norethisteron (Norethindron) gelang. Djerassi selbst bewertete seinen naturwissenschaftlichen Erfolg bei allem Stolz mit Bescheidenheit. Er betrachtete sich nur als Erfinder einer chemischen Substanz, die auch zur Empfängnisverhütung eingesetzt werden konnte. 1956 schließlich war eine erste Verhütungspille im Rahmen von ethisch fragwürdigen Versuchen, die u.a. von Gregory Pincus (1903–1967) durchgeführt wurden, an armen Bevölkerungsschichten in Puerto Rico erprobt worden. Pincus hatte bereits früh erkannt, dass Progesteron-Derivate als wirksame Mittel zur Verhinderung einer Ovulation eingesetzt und daher als neuartiges Verhütungsmittel angewendet werden können.

Die erfolgreiche Synthese eines Sexualhormons und die nachfolgende Forschung führten letztlich zur Herstellung der ersten »Antibabypille«, die am 18. August 1960 in den USA als erstes Kombinationskontrazeptivum mit den Wirkstoffen Mestranol und Norethinodrel unter dem Handelsnamen Evonid® auf den Markt kam. Die Einführung der »Pille« als rasch verfügbares, einfach anzuwendendes und verlässlich wirksames Verhütungsmittel führte zu einem entscheidenden Wendepunkt bei der Empfängnisverhütung, da Frauen zum ersten Mal in die Lage versetzt wurden, ihre Sexualität eigenverantwortlich und selbstbestimmt zu leben. „Die Pille ist ein Meilenstein in der Geschichte der Emanzipation“, sagte die Frauenrechtlerin Alice Schwarzer mit Blick auf die Jahre vor der Pille. „Ich gehöre zu der Frauengeneration, die die ersten Jahre noch ohne Pille erlebt hat: voller Angst vor einer ungewollten Schwangerschaft“ (Deutsche Ärztezeitung, 2010).

Bald nach der ersten Vermarktung in den USA brachte das Berliner Pharmaunternehmen Schering am 1. Juni 1961 den ersten europäischen Ovulationshemmer Anovlar® auf den westdeutschen Markt. Eine Packung des verschreibungspflichtigen Medikaments, dessen Name so viel wie »kein Eisprung« bedeutete, kostete damals 8,60 DM. Enthalten waren 20 Dragees mit einer wirksamen Kombination von synthetischen Abkömmlingen der Hormone Estrogen und Gestagen. Anovlar® basierte auf Untersuchungen des belgischen Gynäkologen Ferdinand Peeters (1918-1998),

der mit Unterstützung von Schering nach einem Mittel zur Empfängnisverhütung suchte und schließlich mit einer Mischung aus 0,05 mg des Estrogens Ethinylestradiol und 4 mg des Gestagens Norethisteronacetat in einer Studie an 50 Frauen einen Erfolg verzeichnen konnte – die »Pille der ersten Generation« konnte auf dem Markt angeboten werden. Drei Jahre später wurde die erste Kalenderpackung mit 21 Tabletten eingeführt, mit der die Kontrolle der regelmäßigen Einnahme erheblich vereinfacht werden konnte. Ab 1965 gab es schließlich auch in der DDR eine selbstentwickelte Antibabypille, die unter dem Namen Ovosiston® vom VEB Jenapharm produziert wurde. Bei der Vorstellung des Präparates auf der Leipziger Frühjahrsmesse 1965 erhielt Jenapharm dafür eine Goldmedaille für »besondere Verdienste«. Am 15. November 1965 wurde es in das Arzneimittelregister der DDR eingetragen. Bemühungen, statt des Begriffs »Antibabypille« den Begriff »Wunschkindpille« durchzusetzen, blieben allerdings ohne Erfolg. So wurde auch in der DDR der Begriff »Antibabypille« die übliche Bezeichnung für dieses zur damaligen Zeit dort kostenlos verteilte neue Verhütungsmittel.

Es ist heute kaum noch nachvollziehbar, dass dieses innovative Verhütungsmittel anfangs eher reserviert aufgenommen wurde. Der »Siegeszug der Pille« ließ jedenfalls noch einige Jahre auf sich warten. So waren die Pharmafirmen zu Beginn der Vermarktung eher zögerlich und hatten wegen der herrschenden Moralvorstellungen als Indikation zunächst die »Behebung von Menstruationsstörungen« in den Mittelpunkt gestellt. Zudem sollte das Mittel nur verheirateten Frauen verschrieben werden. Der Grund lag in der Befürchtung der Verwilderung von Sitte und Anstand. Vor allem Männer mit tradierten Moralvorstellungen und konservative Medienvertreter lösten sich nur langsam von ihren Vorurteilen. Liebend gern wurde über unerwünschte Wirkungen und Risiken der Pille berichtet. Solche Schlagzeilen sollten Ängste schüren und Zurückhaltung vor den neuen Mitteln zur sexuellen Befreiung verbreiten. Noch im Jahre 1965 warnten 140 Ärzte und 45 Professoren in einer »Ulmer Denkschrift« die Bundesregierung vor der »staatlich geförderten Hemmungslosigkeit« und prophezeiten die Verwandlung Deutschlands »in ein sterbendes Volk«. Geblieben ist von dieser Prophezeiung in der Tat der sogenannte »Pillenknick« ab Mitte der 1960er Jahre bis Anfang der 1970er Jahre, zu dem zumindest teilweise die Verfügbarkeit der Pille beigetragen hat. Der Rückgang des Babybooms der Nachkriegszeit kann aber auch durch Altersstruktur, gesellschaftliche und wirtschaftliche Entwicklungen sowie die sich

parallel entwickelnde Änderung der Moralvorstellungen erklärt werden. Es vergingen, so zeigten es die damaligen Absatzzahlen, noch mehr als fünf Jahre, bis die anfängliche Zurückhaltung vieler Frauen und das Misstrauen der konservativen Frauenärzte auch in Deutschland allmählich nachließen. Mitte bis Ende der 60er Jahre kam es zu einer sprunghaften Verbreitung der hormonellen Kontrazeption. Dies übrigens trotz der Enzyklika *Humanae vitae*, die von Papst Paul VI. am 25. Juli 1968 veröffentlicht wurde und in der diese offensichtlich der »Unmoral und Promiskuität« Tür und Tor öffnende Verhütungsmethode gläubigen Katholiken verboten wurde. Die Männer an der Spitze der katholischen Kirche hatten schon damals nur wenig Verständnis für die Selbstbestimmung der Frau, die auch ihre eigenen Entscheidungen für ihr Sexualleben betraf. Einer der von Papst Paul VI. befragten Experten war seinerzeit der österreichische Gynäkologe Hermann Knaus, der »Erfinder« einer Verhütungsmethode, die den Ruf hatte, bei ihrer Anwendung eher zu Schwangerschaften zu führen als sie zu verhindern. Bei der sogenannten »Knaus-Ogino-Verhütungsmethode« handelt es sich um eine natürliche Familienplanung, die auf der Protokollierung des weiblichen Menstruationszyklus beruht, um den möglichen Eisprung abschätzen und somit fruchtbare und unfruchtbare Tage ermitteln zu können.

1.1 Hormone zur Kontrazeption: Wirkstoffe und ihre »Generation«

Nach repräsentativen Erhebungen wird heute die Antibabypille in Deutschland von sechs bis sieben Millionen Frauen eingenommen (Wiegratz et al., 2011) und steht in der Rangfolge aller Verhütungsmethoden an der Spitze. Bis auf wenige Ausnahmen handelt es sich bei den Kontrazeptiva um Estrogen-Gestagen-Kombinationen, deren Wirkung auf der Beeinflussung der natürlichen Regulationsmechanismen des weiblichen Hormonhaushalts beruht.

Hormonelle Kontrazeptiva werden üblicherweise nach »Generationen« eingeteilt, die den Zeitpunkt der Entwicklung und Vermarktung widerspiegeln sollen. So war die damalige »Pincus-Pille« der ersten Generation, genannt nach ihrem Erfinder Gregory Pincus, mit einer Gesamthormonmenge von 207 Milligramm pro Zyklus eine regelrechte »Hormonbombe«. Eine einzige Tablette enthielt eine so hohe Dosis der Estrogenkompo-

nente, wie sie heute in einer gesamten Monatspackung enthalten ist. Dabei war schon damals bekannt, dass hohe Hormondosierungen das Risiko für Brustkrebs steigern.

Die danach folgenden Antibabypillen der zweiten Generation enthielten nur noch Hormonmengen im Mikrogrammbereich: Neben niedriger dosiertem Estrogen wurden in diesen Pillen nun auch andere Gestagene, in der Regel jedoch Levonorgestrel, in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt. Insbesondere die Dosisreduktion der Estrogenkomponente förderte die Verträglichkeit der Pillen gegenüber der ersten Generation – bei gleicher Wirksamkeit und Sicherheit. Ab den 1990er Jahren wurden weitere kombinierte hormonelle Kontrazeptiva in den Markt eingeführt. Diese enthielten im Unterschied zur zweiten Generation neu entwickelte Gestagene und werden in der Literatur häufig als Kontrazeptiva der dritten (beispielsweise Pillen mit Gestoden oder Desogestrel) und vierten Generation (beispielsweise Pillen mit Drospirennon) bezeichnet (EMA, 2015).

1.2 Nutzen und Risiken neuerer Gestagene

Mehr als 50 Jahre sind mittlerweile vergangen, seit die erste Verhütungspille in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurde. Inzwischen gehören kombinierte Kontrazeptiva zu den meist angewendeten Mitteln in der Schwangerschaftsplanung. Während die Auswahl an Estrogenkomponenten in den Pillenpräparaten überschaubar ist, steht eine Reihe verschiedener Gestagene als Kombinationspartner zur Verfügung. Die kontinuierliche Weiterentwicklung der Pille und ihrer Wirkstoffkomponenten wurde vor allem mit dem Ziel verfolgt, potentielle unerwünschte Wirkungen der Einzelkomponenten zu reduzieren und damit die Verträglichkeit der Pille zu verbessern. Dies ist gerade im Hinblick auf die üblicherweise längerfristige Einnahme hormoneller Kontrazeptiva von hoher Relevanz. Außerdem darf bei der Betrachtung kombinierter Kontrazeptiva nicht vergessen werden, dass hormonelle Verhütungsmittel nicht von Patientinnen mit bestimmten Krankheiten angewendet werden, sondern von gesunden Frauen, die eine wirksame und sichere Empfängnisverhütung suchen.

Im Fokus der Betrachtungen zur Verträglichkeit der Pillenpräparate stehen kardiovaskuläre Risiken, im Speziellen das Risiko für tiefe Beinvenenthrom-

bosen und Lungenembolien (Jick et al., 1995; van Hylckama Vlieg et al., 2009; Lidegaard et al., 2011; Jick et al., 2006; Bird et al., 2013; Gronich et al., 2011). Bekannt ist, dass bei zwei von 10.000 Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva einnehmen und auch nicht schwanger sind, in einem Jahreszeitraum eine solche zumeist gefährliche Thromboembolie auftritt (EMA, 2013; EMA, 2015). Mit der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva steigt dieses Risiko. Wenn mit der Einnahme der Pille zudem nicht auf Alkohol- und Zigaretten-Konsum verzichtet werden kann, wird die Gefahr von Herz-Kreislauf-Erkrankungen noch weiter erhöht. Frauen über 35 Jahre, die mehr als zehn Zigaretten pro Tag rauchen, sollten möglichst ganz auf die Pille als Verhütungsmittel verzichten. Bei Frauen unter 35 Jahren steigt das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung allein durch das Rauchen auf das Drei- bis Elffache im Vergleich zu Nicht-Raucherinnen an. Nach Angaben der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe erhöht sich das Risiko auf das 20- bis 87-fache, wenn Raucherinnen gleichzeitig die Pille einnehmen.

Die Risikoerhöhung für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien hängt neben individuellen Risikofaktoren wie Alter, Rauchen, Übergewicht und Diabetes mellitus aber auch von der eingenommenen Wirkstoffkombination und der Dosierung der Einzelkomponenten ab: Neben verschiedenen Estrogendosierungen zeigen auch die verschiedenen Gestagene differenzierte Risikoprofile (u.a. van Hylckama Vlieg et al. 2009; Lidegaard et al. 2011). Nach dem derzeitigen medizinischen Kenntnisstand lässt sich das Thromboembolierisiko durch eine Dosisreduktion der Estrogenkomponente und durch die Auswahl eines risikoarmen Gestagens vermindern. Und da viele Frauen die Pille nutzen, sollte jede auch noch so geringe Risikoerhöhung vermieden werden, wenn dies durch die Anwendung anderer Präparate möglich ist.

Obwohl seit der Entwicklung der ersten Verhütungspille stetig neue Pillenpräparate auf den Markt drängten, haben sich vor allem die Mittel der zweiten Generation mit niedrig dosiertem Estrogen (20-30 Mikrogramm Ethinylestradiol) und Gestagenen wie Levonorgestrel oder Norethisteron bewährt. Bei diesen Pillen kam es gegenüber den Pillen der ersten Generation zu einem deutlichen Gewinn an Verträglichkeit: Durch die Dosisreduktion von 150 Mikrogramm Ethinylestradiol pro Tablette auf unter 35 Mikrogramm konnte das Risiko für Thrombosen und Lungenem-

bolien, das hier noch bei fünf bis sieben pro 10.000 Frauen und Jahr liegt, deutlich gesenkt werden (EMA, 2015).

Da neue Arzneimittel zu höheren Preisen vermarktet werden können, wurden neben den bewährten Präparaten der zweiten Generation auch Pillen der dritten Generation in den Markt eingeführt, in denen niedrig dosiertes Estrogen mit neuartigen Gestagenkomponenten wie Desogestrel oder Gestoden kombiniert wurde. Diese Pillen sind in Wirksamkeit und Zuverlässigkeit mit den Mitteln der zweiten Generation vergleichbar. Sie erhöhen aber das Thromboembolierisiko gegenüber diesen um das 1,5- bis zweifache, also auf neun bis zwölf Embolien pro 10.000 Frauenjahre (EMA, 2015). Trotzdem hatten und haben diese Pillen weiterhin Erfolg. Marketing und Werbung der Hersteller konnten Ärzte trotz des bekannten erhöhten Risikos von den angeblichen Vorzügen dieser neuen Pillen überzeugen, so dass diese Mittel inzwischen die Absatzlisten nach Packungsmengen anführen (siehe Tabelle 1).

Nach Desogestrel und Gestoden wurde ein weiteres neuartiges Gestagen, das Drospirenon, angeboten. Pillen der vierten Generation mit diesem Gestagen sollten nach den Aussagen der Hersteller ein vergleichbares Thromboserisiko wie die Pillen der zweiten Generation besitzen. Auch diesem Argument folgten die Ärzte erneut, der nach wie vor hohe Absatz dieser Pillen nach Packungsmengen zeigt den Erfolg dieser Präparate auch im Jahre 2014 (siehe Tabelle 1). Schon im Jahre 2009 gaben aber Studien aus Dänemark und aus den Niederlanden für Drospirenon deutliche Hinweise darauf, dass das Risiko für Thromboembolien um das 1,7-fache höher lag als bei Levonorgestrel und somit dem der dritten Generation vergleichbar ist. Im April 2011 wurden zwei weitere Studien publiziert, die sogar ein mehr als dreimal höheres Risiko für Drospirenon-haltige Präparate im Vergleich zu Pillen mit Levonorgestrel aufzeigten. Für Dienogest, dem Gestagen der meistverkauften Pille im Jahr 2014 (Maxim®), fehlen demgegenüber noch immer ausreichende Daten für eine abschließende Bewertung seiner Verträglichkeit. In den vergangenen Jahren wurden ebenfalls mehrere Fälle von zerebralen venösen Thrombosen (CVT) im Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet (Bundesärztekammer, 2013). Nach Angabe der AkdÄ sind diese insgesamt seltener als tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien und können einer frühzeitigen Diagnosestellung entgehen. Die CVT-Inzidenz wird derzeit auf drei bis vier Fälle pro

Millionen Erwachsener pro Jahr geschätzt (Stam, 2005). Frauen sind von dieser Komplikation aufgrund der Einnahme von oralen Kontrazeptiva (sechsfache Risikoerhöhung) sowie Schwangerschaft und Wochenbett häufiger betroffen als Männer (Bousser & Crassard, 2012).

Die französische Arzneimittelzulassungsbehörde entzog im Jahr 2013 den Pillen der dritten und vierten Generation die Erstattungsfähigkeit durch das öffentliche Gesundheitswesen. Dies führte zu einem Verordnungsrückgang dieser Präparate um 45 Prozent, während die Verordnungen der Pillen vor allem aus der zweiten Generation um 30 Prozent zunahmen (a-t, 2015). Gleichzeitig ging die Verschreibung kombinierter oraler Kontrazeptiva im Vergleich zum Vorjahr um fünf Prozent zurück, während nicht-orale Darreichungsformen wie Spiralen und Implantate häufiger verordnet wurden (a-t, 2015). Parallel dazu sanken in Frankreich Klinikaufnahmen aufgrund von Lungenembolien bei 15- bis 49-jährigen Frauen um 11,2 Prozent, bei 15- bis 19-jährigen sogar um 27,9 Prozent (a-t, 2015).

Die unterschiedlichen Risiken für tiefe Beinvenenthrombosen werden auch noch einmal durch eine im Mai 2015 publizierte Studie aus Großbritannien bestätigt (Vinogradova et al., 2015). Die Ergebnisse weisen in aller Deutlichkeit darauf hin, dass das Thromboserisiko der Pillenpräparate mit der Gestagen-Komponente variiert. So zeigen die publizierten Daten, dass die Einnahme von Pillen mit den Gestagenen Desogestrel, Gestoden und Drospirenon im Vergleich zu Pillen mit Levonorgestrel ein nahezu doppelt so hohes Risiko für Thrombosen mit sich bringen. Dies gilt übrigens auch für kombinierte Hormonpräparate mit dem Gestagen Cyproteron. Die Anzahl der im Zusammenhang mit den Pillenpräparaten zusätzlich pro 10.000 Frauen und Jahr aufgetretenen tiefen Beinvenenthrombosen betrug bei der Einnahme von Levonorgestrel-haltigen Mitteln sechs, bei der Einnahme von Gestoden-haltigen Mitteln elf und bei der Einnahme von Drospirenon-haltigen Mitteln 13. Am höchsten lag sie mit 14 bei Präparaten mit Desogestrel und Cyproteron. Leider waren auch in diese Studie keine Präparate mit Dienogest eingeschlossen. Für diese kann aber aufgrund älterer Studien ein bis zu ca. 1,8-fach erhöhtes Thromboserisiko gegenüber Levonorgestrel nicht ausgeschlossen werden. Für das Gestagen Chlormadinon, das vor allem bei Akne und fettiger Haut eingesetzt wird, liegen ebenfalls keine ausreichend validen Daten zum Thromboserisiko in

den Beinen vor, weswegen es auch hier (gegenüber den Pillen mit Levonorgestrel) bei Unsicherheiten für die Bewertung bleibt.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die meistverkauften Pillen-Präparate. Das bedrückende Ergebnis: Mehr als die Hälfte dieser Mittel enthält Gestagene, die entweder ein bisher ungeklärtes (z.B. Dienogest oder Chlormadinon) oder ein schon oft nachgewiesenes höheres Thromboserisiko (z.B. Desogestrel oder Drospirenon) aufweisen als Mittel mit Levonorgestrel. Pillen mit dem Gestagen Levonorgestrel sollten aber aufgrund ihrer besseren Nutzen-Schaden-Bilanz bevorzugt verordnet und eingenommen werden, wenn keine wichtigen Gründe (in erster Linie Unverträglichkeitsreaktionen) dagegen sprechen.

Übrigens: Es ist beruhigend zu wissen, dass die inzwischen vorliegenden Langzeitdaten (über einen Zeitraum von mehr als 30 Jahren) insgesamt keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko im höheren Lebensalter nach Einnahme der Antibabypille im gebärfähigen Alter ergeben haben (Collaborative Group, 2015). Die heutzutage verwendeten Pillen enthalten allerdings weniger Estrogen und teilweise andere Gestagene, so dass nicht sicher ist, ob diese Ergebnisse uneingeschränkt auf diese übertragen werden können. Dies ist ein weiterer Grund, die bewährten Präparate zu bevorzugen.

Fazit: Pillen der zweiten Generation bleiben nach dem derzeitigen Kenntnisstand die Mittel der Wahl zur oralen Verhütung, bei allen anderen Pillen sind die Risiken höher oder schwer einschätzbar – und beides birgt unübersehbare Gefahren für Frauen, die solche Pillen einnehmen!

Rang	Präparat	Hersteller (Markteinführung)	Gestagen	Packungen 2014 in Tsd.	Industrie- umsatz 2014 in Mio. Euro
1	Maxim®	Jenapharm (01/2011)	Dienogest	2.027	33,7
2	Lamuna®	Hexal (09/2000)	Desogestrel	743	12,8
3	Evaluna®	Madaus (08/2010)	Levonorgestrel	677	5,8
4	Velafée®	Velvian (02/2012)	Dienogest	468	5,7
5	Belara®	Grünenthal (02/1992)	Chlormadinon	445	11,6
6	Dienovel®	mibe (08/2012)	Dienogest	413	3,5
7	Minisiston®	Jenapharm (01/1981)	Levonorgestrel	396	7,1
8	Leona-Hexal®	Hexal (04/2008)	Levonorgestrel	377	6,2
9	Asumate®	Velvian (08/2010)	Levonorgestrel	344	4,8
10	Maitalon®	Gedeon Richter (05/2012)	Drospirenon	341	9,1
11	Zoely®	MSD (01/2012)	Nomegestrol	331	6,1
12	Chariva®	Gedeon Richter (12/2009)	Chlormadinon	323	7,3
13	Bellissima®	Madaus (10/2008)	Chlormadinon	307	6,8
14	Minisiston® 20	Jenapharm (10/2007)	Levonorgestrel	278	3,8
15	Swingo®	Aristo Pharma (04/2011)	Levonorgestrel	263	2,3
16	Valette®	Jenapharm (03/1995)	Dienogest	230	7,2
17	Mayra®	Madaus (02/2012)	Dienogest	218	2,1
18	Leios®	Pfizer (04/1996)	Levonorgestrel	217	4,7
19	Desmin®	Gedeon Richter (10/1998)	Desogestrel	189	3,4
20	Bonadea®	Zentiva (02/2012)	Dienogest	188	1,7
21	Aristelle®	Aristo Pharma (03/2012)	Dienogest	178	1,7
22	Trigoa®	Pfizer (10/1995)	Levonorgestrel	178	2,8
23	Femigoa®	Pfizer (02/1992)	Levonorgestrel	177	2,7
24	Femigyne®	ratiopharm (02/2011)	Levonorgestrel	175	1,3
25	Microgynon®	KohlPharma (01/1994)	Levonorgestrel	172	1,9
26	Aida®	Jenapharm (09/2006)	Drospirenon	155	5,9
27	Yaz®	Jenpharm (09/2008)	Drospirenon	153	4,5
28	Levomin®	mibe (03/2011)	Levonorgestrel	147	1,1
29	Leanova AL®	Aliud (07/2012)	Levonorgestrel	145	1,1
30	Femikadin®	Dr. Kade/Besins(06/2012)	Levonorgestrel	131	1,4
31	Chloee®	Zentiva Pharma (02/2012)	Chlormadinon	131	1,6
32	Mona-Hexal®	Hexal (12/2009)	Chlormadinon	130	2,4
33	Enriqa®	Jenapharm (12/2009)	Chlormadinon	125	1,9
34	Yasminelle®	Jenapharm (09/2006)	Drospirenon	124	4,4
35	Minette®	Dr. Kade/Besins (06/2010)	Chlormadinon	120	1,8
36	Starletta Hexal®	Hexal (09/2012)	Dienogest	106	1,0
37	Yasmin®	Jenapharm (11/2000)	Drospirenon	104	3,5
38	Lilia®	Aristo Pharma (03/2010)	Chlormadinon	103	1,3
39	Illina®	Sandoz (04/2008)	Levonorgestrel	98	1,2
40	Neo-Eunomin®	Grünenthal (01/1985)	Chlormadinon	89	3,2
Gesamt-Tabelle				11.516	192,4
Gesamtmarkt				18.650	339,0

grün: 2. Generation, rot: andere und/oder neuere Gestagene

Tabelle 1: Überblick über den Markt der meist verkauften Pillen mit niedrigdosiertem Östrogen und Gestagen im Jahre 2014 (ohne Reimporte) – eine Orientierung über die unterschiedlichen Gestagene in den Pillenpräparaten (IMS, 2015)

2 Verordnungscharakteristika hormoneller Kontrazeptiva

Im Rahmen der GKV können Frauen bis zum vollendeten 20. Lebensjahr hormonelle Kontrazeptiva auf Kassenrezept verordnet bekommen. Diese Möglichkeit wird von zahlreichen Mädchen und jungen Frauen wahrgenommen. Die kontrazeptive Wirksamkeit der verschiedenen Produkte gilt als vergleichbar, daher sind bei der Präparateauswahl vor allem Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte zu beachten.

Seit März 2015 werden Notfallkontrazeptiva (die »Pille danach«) wie Pidana® (1,5 mg Levonorgestrel) und ellaone® (30 mg Ulipristalacetat) apothekenpflichtig ohne Rezept angeboten. Aufgrund der aktuellen Veränderungen der Arzneimittelverschreibungsverordnung werden zukünftig die Verordnungen von Notfallkontrazeptiva zu Lasten der GKV wohl deutlich zurückgehen, obwohl sie nach ärztlicher Verschreibung grundsätzlich als GKV-Leistung bis zum vollendeten 20. Lebensjahr erstattungsfähig sind.

2.1 Verordnungsprävalenzen hormoneller oraler Kontrazeptiva

Die vorliegenden Auswertungen zeigen, dass in den Jahren 2011 bis 2013 durchschnittlich pro Jahr 391.489 Mädchen im Alter von 11 bis 19 Jahren mindestens einen Tag bei der TK versichert waren. Für durchschnittlich 117.845 davon wurden insgesamt 1.137.570 Packungen hormoneller oraler Kontrazeptiva verordnet.

Nach den Daten bekamen in den Jahren 2011 bis 2013 bereits durchschnittlich pro Jahr zehn versicherte Mädchen im Alter von 11 Jahren hormonelle orale Kontrazeptiva verordnet, bei den zwölfjährigen Mädchen waren es durchschnittlich 74 Versicherte pro Jahr. Der Anteil an Mädchen mit Verordnung einer »Antibabypille« betrug demnach bei den elfjährigen TK-Versicherten < 0,1 Prozent (10 von 40.054) bzw. 0,2 Prozent (74 von 41.591 TK-Versicherten in diesem Alter). Bei den 14-Jährigen lag in den Jahren 2011 bis 2013 der Anteil an Anwenderinnen hormoneller oraler Verhütungsmittel zu Lasten der TK bei 6-6,5 Prozent, bei den 15-Jährigen war die Verordnungshäufigkeit mit 20 Prozent schon mehr als doppelt so hoch. Von den 16-Jährigen wendeten im Untersuchungszeitraum bereits gut 40 Prozent hormonelle orale Kontrazeptiva an. Mit dem Alter steigt

der Anteil der Versicherten mit mindestens einer Verordnung für solche Präparate kontinuierlich weiter an und erreicht bei den 19-Jährigen den maximalen Wert von bis zu 74 Prozent (Abbildung 2).

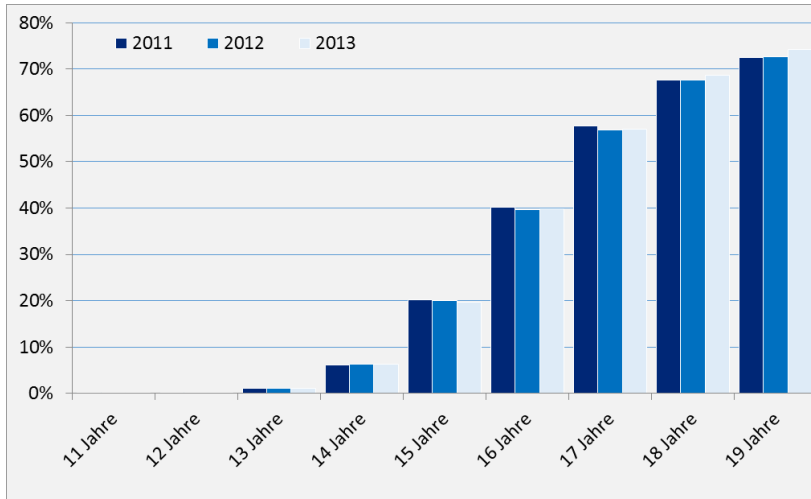


Abbildung 2: Anteil an Frauen mit Verordnung einer »Antibabypille« für TK-Versicherte nach Altersgruppen in den Jahren 2011 bis 2013

2.2 Verordnungshäufigkeit neuerer Gestagene

Die Abrechnungsdaten der oralen Kombinationskontrazeptiva zu Lasten der TK aus den Jahren 2011 bis 2013 zeigen, dass die jungen Frauen vorwiegend die neueren Gestagene, bzw. Präparate mit höherem oder unklarem VTE-Risiko einnahmen (siehe Abbildung 3-5). Als Präparate mit höherem, bzw. unklarem Risiko wurden »Antibabypillen« mit den Gestagenen Desogestrel, Gestoden, Chlormadinon, Dienogest, Drospirenon und Nomegestrol (»neuere Gestagene«) in Kombination mit einem Estrogen eingestuft. Unter niedrigerem Risiko (»ältere Gestagene«) wurden die Wirkstoffe Levonorgestrel, Norethisteron sowie Norgestimat in Kombination mit einem Estrogen zusammengefasst. Besonders

hervorzuheben ist der über die Jahre konstant hohe Anteil der sehr jungen Mädchen (11-14 Jahre), die eine »Antibabypille« mit einem Gestagen mit höherem bzw. unklarem Risiko einnehmen. So ist davon auszugehen, dass für die Erstverordnung eines oralen Kombinationskontrazeptivums vorzugsweise eines der neueren Präparate ausgewählt wird. Auffällig ist zudem, dass es Frauen gibt, die innerhalb eines Jahres sowohl ein Präparat der älteren als auch der neueren Generation einnahmen. So wechselten 5.817 Frauen im Jahr 2011, 5.689 im Jahr 2012 und 6.096 im Jahr 2013 zwischen Präparaten mit erhöhtem und nicht erhöhtem Risiko. In den meisten Fällen (55 Prozent im Jahr 2011, 62 Prozent im Jahr 2012 und 59 Prozent im Jahr 2013) erfolgte der Wechsel von einem Präparat mit bekannt niedrigem Risiko zu einem Präparat mit höherem (oder unklarem) Risiko.

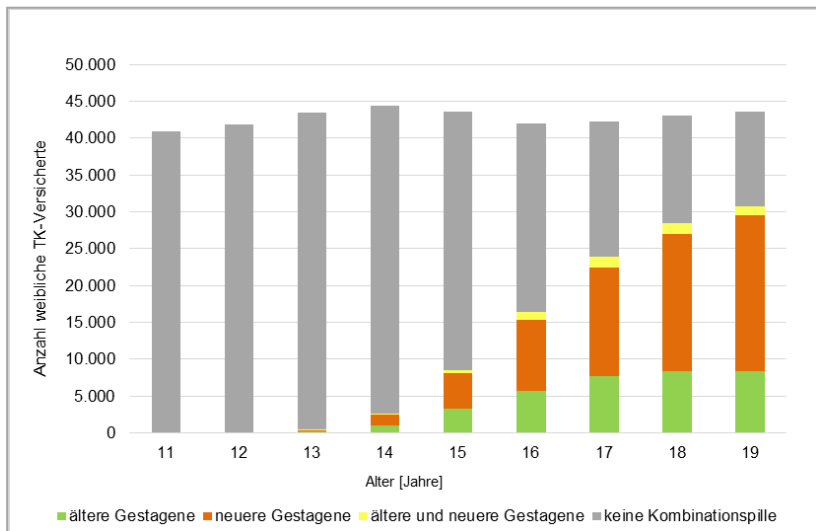


Abbildung 3: Verordnung von Kombinationspillenpräparaten an weibliche TK-Versicherte nach Altersgruppen und Art des Gestagens im Jahr 2011

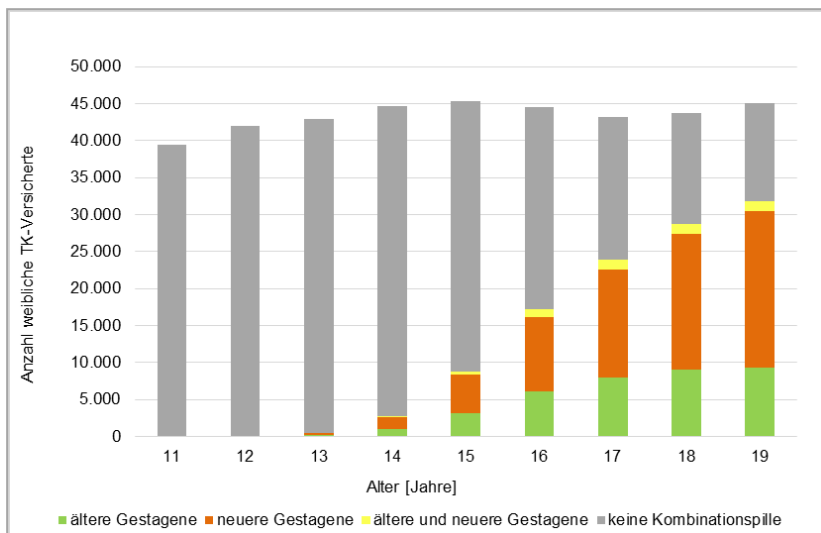


Abbildung 4: Verordnung von Kombinationspillenpräparaten an weibliche TK-Versicherte nach Altersgruppen und Art des Gestagens im Jahr 2012

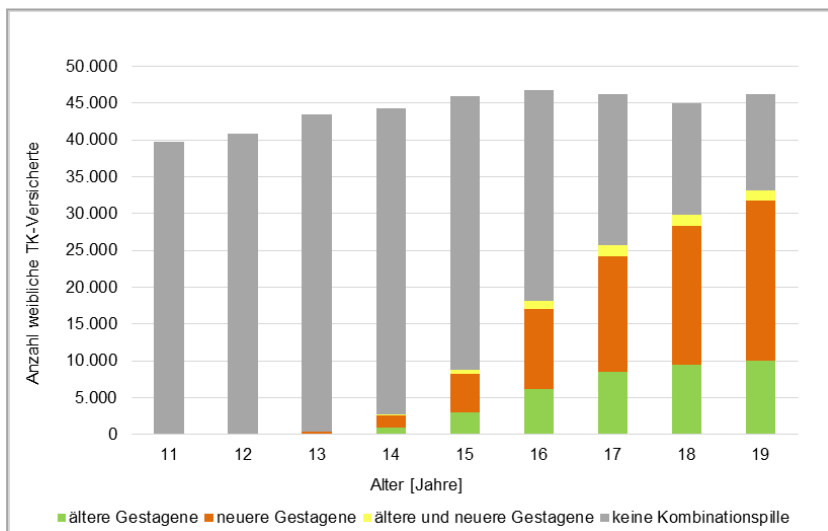


Abbildung 5: Verordnung von Kombinationspillenpräparaten an weibliche TK-Versicherte nach Altersgruppen und Art des Gestagens im Jahr 2013

2.3 Regionale Unterschiede

Abbildung 6 zeigt die Verordnungprävalenz für hormonelle orale Kontrazeptiva bei den weiblichen Versicherten im Alter zwischen 12 und 16 Jahren auf Bundeslandebene. Die unterschiedliche Farbunterlegung stellt den Anteil der Frauen mit mindestens einer Verordnung eines hormonellen oralen Kontrazeptivums in dem Jahr 2013 dar. Auffällig ist der hohe Anteil der weiblichen Versicherten mit Verordnungen in den neuen Bundesländern (Thüringen, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt) sowie teilweise in den Grenzregionen (Schleswig-Holstein und Saarland). In diesen Regionen wenden bis zu zwölf Prozent der weiblichen Versicherten in den genannten Altersstufen hormonelle orale Kontrazeptiva an.

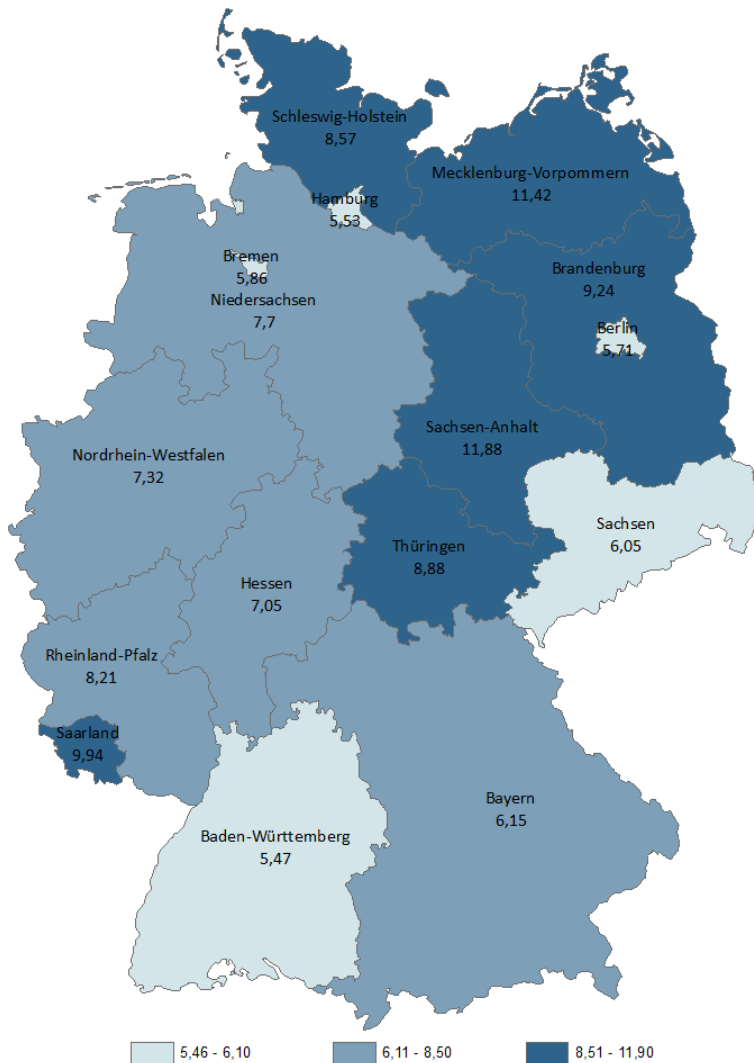


Abbildung 6: Verordnungsprävalenz auf Bundeslandebene bei weiblichen TK-Versicherten im Alter von 12 bis unter 16 Jahre im Jahr 2013 in Prozent

Abbildung 7 zeigt die Verordnungsprävalenz hormoneller oraler Verhütungsmittel in der Altersgruppe der 16- bis unter 20-Jährigen im Jahr 2013 auf Bundeslandebene für den angegebenen Beobachtungszeitraum. In dieser Versichertenkohorte zeigt sich die stark ausgeprägte Konzentration auch im norddeutschen Raum. Neben Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Saarland finden sich in dieser Altersgruppe auch in Niedersachsen, Schleswig-Holstein und Rheinland-Pfalz Verordnungsprävalenzen von weit über 60 Prozent.

Die Auswertungen der Routinedaten der Techniker Krankenkasse ergeben, dass trotz wiederholt beschriebener negativer Nutzen-Risiko-Bewertungen nach wie vor überwiegend hormonelle orale Kontrazeptiva mit neueren Gestagenen wie Desogestrel oder Drospirennon (dritte und vierte Generation) verordnet werden – ein Trend, der für den gesamten deutschen Arzneimittelmarkt festgestellt werden kann.

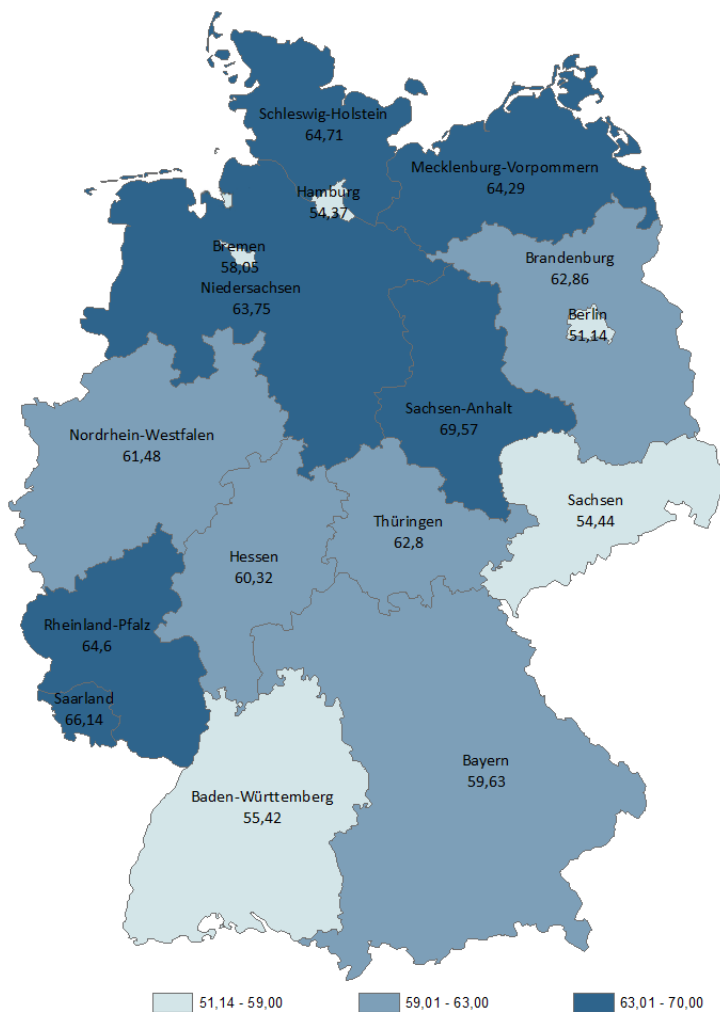


Abbildung 7: Verordnungsprävalenz auf Bundeslandebene bei weiblichen TK-Versicherten im Alter von 16 bis unter 20 Jahre im Jahr 2013 in Prozent

3 Marktzugang

Der Marktzugang ist der entscheidende Faktor für den kommerziellen Erfolg eines Arzneimittels. Eine wichtige Rolle dürfte das Marketing spielen. So zeigen aktuelle Absatzzahlen zweier kürzlich eingeführter GLP-1-Analoga, dass eine »stille« Markteinführung, d.h. ohne gezielte Werbung bei den Fachkreisen, dazu führt, dass das Präparat kaum zum Einsatz kommt. Eine mit gezieltem Marketing verbundene Markteinführung eines Wirkstoffs derselben Substanzklasse kann jedoch bereits kurz nach Markteintritt zu hohen Verordnungszuwächsen führen. Das Marketing muss in diesem Fall nicht zwingend der alleinige ausschlaggebende Faktor für den kommerziellen Erfolg gewesen sein, es wird aber maßgeblich dazu beigetragen haben. Für verschreibungspflichtige Medikamente sind bei der Vermarktung, d.h. insbesondere bei der Werbung, die besonderen rechtlichen Bedingungen des Heilmittelwerbegesetzes zu beachten (siehe 3.1). Für verschreibungspflichtige Arzneimittel darf gemäß § 10 Heilmittelwerbegesetz nur »bei Ärzten, Zahnärzten, Tierärzten, Apothekern und Personen, die mit diesen Arzneimitteln erlaubterweise Handel treiben, geworben werden«. Bei den oralen Kontrazeptiva handelt es sich jedoch um besondere Präparate. Zum einen werden diese Arzneimittel im Regelfall lediglich bis zum 20. Lebensjahr von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet, zum anderen werden die Präparate oftmals nicht als »Arzneimittel« wahrgenommen. Somit ist anzunehmen, dass die Anwenderinnen bei der Auswahl des Präparates mitbestimmend sind, z.B. um ein kostengünstigeres auszuwählen, da die »Pille« selber gezahlt werden muss oder um ein Präparat mit bestimmten Wirkeigenschaften auszuwählen. Junge Mädchen und Frauen stellen demnach eine interessante Zielgruppe für das Marketing der Pillenhersteller dar. Junge Erwachsene nutzen häufig das Internet als Informationsquelle. Eine aktuelle Studie zeigt, dass der Anteil der Smartphonennutzer in der Altersgruppe der 14- bis 29-Jährigen im Jahr 2014 bei 78 Prozent lag (Lucht et. al., 2015). Daher stellt sich die Frage, welche Informationen rund um das Thema »Pille« im Internet zu finden sind, ob es sich dabei um unabhängige Informationen handelt oder ob die Pharmaindustrie das Internet als Medium für die Informationsverbreitung und eventuell auch als Marketingplattform nutzt.

3.1 Die Pille in der Werbung – Berücksichtigung des Heilmittelwerbegesetzes

Die Werbung für Arzneimittel steht seit vielen Jahren in der Diskussion. Es wird geschätzt, dass von den pharmazeutischen Unternehmen für Werbung und Marketingaktivitäten bei den rezeptpflichtigen Mitteln rund 14 bis 27 Prozent des Umsatzes ausgegeben werden, dies wären in Deutschland etwa 3,5 bis 6 Mrd. Euro (SVR, 2006). Allein 704 Mio. Euro wurden 2013 von der pharmazeutischen Industrie für Werbung in der Selbstmedikation ausgegeben (BAH, 2013). Für rezeptpflichtige Arzneimittel darf ausschließlich im Rahmen der Fachkreise (Ärzte, Apotheker) geworben werden, nicht aber in der Öffentlichkeit. Hier ist ausschließlich die Werbung für nicht-verschreibungspflichtige Mittel erlaubt, z.B. im Fernsehen, im Radio oder in Zeitschriften, aber auch im Internet.

Informieren sich Frauen via Internet über das Thema »Verhütung«, landen sie fast automatisch auf den Seiten der Pharmafirmen, die Arzneimittel zur oralen Kontrazeption anbieten. Um das Werbeverbot für rezeptpflichtige Medikamente außerhalb der Fachkreise zu umgehen, werden diese Seiten als »Informationsangebote« ohne konkrete Namensnennungen ins Netz gestellt. Geht es um die Werbung mit Arzneimitteln im Allgemeinen, greift hier letztendlich das Heilmittelwerbegesetz (HWG), welches eine grundlegende Unterscheidung zwischen Werbung gegenüber den Fachkreisen (Angehörige der Heilberufe) und der allgemeinen Publikumswerbung trifft. So gilt für die Publikumswerbung, dass für verschreibungspflichtige Arzneimittel wie in diesem Fall die Antibabypille als orales Verhütungsmittel nur bei Ärzten, Apotheken etc. geworben werden kann. § 4 HWG umfasst die sogenannten »Pflichtangaben«, die jede Werbung für Arzneimittel enthalten muss (u.a. Zusammensetzung des Arzneimittels, Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Warnhinweis und Verschreibungspflichthinweis). Bei einer Werbung außerhalb der Fachkreise ist der bekannte Text »Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker« hinzuzufügen.

Ein Werbeverbot gilt ebenfalls für die sogenannten »Notfallkontrazeptiva« oder umgangssprachlich »Pille danach«, obwohl diese seit März 2015 nicht mehr der Verschreibungspflicht unterliegen. Mit der Änderung der Gesetzgebung soll verhindert werden, dass durch die Werbung der Eindruck vermittelt wird, neben den »Standardverhütungsmitteln« stehe ein

verschreibungsfreies Kontrazeptivum in der Apotheke zur Verfügung. Für den Online-Versand von Internet-Apotheken ist die »Pille danach« ebenfalls ausgenommen. Schließlich sollte diese Form der Verhütung als »Notbremse« bei drohender Schwangerschaft und nicht als vorausschauende Empfängnisverhütung betrachtet werden. Unerwünschte Wirkungen der Notfallkontrazeptiva wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauch- und Unterleibsschmerzen müssen beachtet werden. Ebenfalls ist die zuverlässige Wirkung bei Frauen mit starkem Übergewicht nicht gesichert.

3.2 Internetvermarktung

Marketing im Internet

Die Marketing-Abteilungen haben das Internet schon vor Jahren als Plattform für ihre Verkaufsbotschaften entdeckt. Vor allem bei jungen Generationen, die mit dem Netz aufgewachsen sind und sich hier zuhause fühlen (»digital natives«), bietet das Netz viele Möglichkeiten um den Absatz zu steigern. Die »Kostenloskultur« führt dazu, dass nicht immer neutrale Inhalte konsumiert werden. Offizielle Seiten, zum Beispiel von Bundesministerien, sind sowohl von der Sprache als auch grafisch nicht für die Ansprache von jungen Menschen ausgerichtet. Wenn Unternehmen hier ein Angebot schaffen, können Sie schnell einen wichtigen Platz in der Informationsbeschaffung junger Menschen einnehmen.

Das Internet hat zudem in den letzten Jahren auch im medizinischen Bereich zunehmend an Bedeutung gewonnen. »Dr. Google« wird nahezu selbstverständlich zu Rate gezogen, um Symptome und Nebenwirkungen zu verstehen oder Diagnosen zu stellen. Gefährlich wird es, wenn die Eigenrecherche den Arztbesuch ersetzen soll, aber gerade bei Tabuthemen können Informationen aus dem Internet den Betroffenen helfen.

Daher sind zwei Dinge naheliegend. Die jungen Frauen tauschen sich im Netz über das Thema Verhütung und Pille aus und die Pharmazeutische Industrie versucht mit legalen Marketing- und PR-Methoden, die Wahrnehmung zu Gunsten der Pille im Allgemeinen und zu ihren Präparaten im Besonderen zu beeinflussen und zu verändern. Wie in Kapitel 3.1 beschrieben, steht in Deutschland der Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel, wie die »Pille« eines ist, das

Heilmittelwerbe-gesetz entgegen. Es ist den Unternehmen jedoch erlaubt »Aufklärungskampagnen« durchzuführen, in denen sie generell über eine Krankheit oder ein Thema wie Verhütung informieren. So betreiben viele große Hersteller von Anti-Baby-Pillen eine eigene Plattform zu dem Thema, gepaart mit Beautytipps.

Rechtlich bewegen sich die Hersteller mit ihren Seiten offensichtlich auf sicherem Terrain, solange keine Wirkstoffe genannt und der Herausgeber im Impressum genannt wird. Es muss jedoch kritisch hinterfragt werden, ob nicht häufig zwar auf das Thromboserisiko hingewiesen wird, die Bewerbung der Vorzüge aber klar im Vordergrund steht. Die Intention wäre dann: Junge Frauen sollen sich über die Pille auf einer, zumindest auf den ersten Blick, neutral wirkenden Internetseite informieren. Die Industrie könnte jedoch mit verdeckten Werbebotschaften auf diesen Seiten die Informationsbeschaffung dominieren. Die Frauen erfahren dabei hauptsächlich, dass es Pillen gibt, die bestimmte Schönheitseffekte haben oder moderne Pillen mit einer geringeren Dosis auskommen. Mit dem Wunsch, so eine Pille verschrieben zu bekommen, gehen sie dann zum Arzt. Deutliche Hinweise über ein erhöhtes Thromboserisiko im Vergleich zu anderen Pillen fehlen oder sind im Fließtext erwähnt.

Da klassische Internetseiten von den jungen Generationen weniger genutzt werden, bietet zumindest Jenapharm (z. B. Maxim®, Valette®, Aida® und Yaz®) auch einen YouTube-Kanal an. In kurzen Videos erklären junge Erwachsene, warum sie sich für die eine oder andere hormonelle Verhütungsmethode entschieden haben. Auf Nebenwirkungen wird in den Clips nicht eingegangen. Die Filme wurden im Rahmen eines Events in Berlin aufgenommen, zu dem Freundinnen aus ganz Deutschland eingeladen wurden, um von einem bekannten Stylisten geschminkt und anschließend professionell fotografiert zu werden. Das Schönsein, wird in den Vordergrund gestellt (Jenapharm, 2015). Spätestens hier stellt sich die Frage, ob nicht die Grenze zwischen einem Lifestyleprodukt und dem hochwirksamen Medikament, welches die Anti-Baby-Pille ist, verschwimmt. Die Aktion wurde ebenfalls auf Facebook beworben, wo die jungen Frauen zudem Tipps zur Sexualität aber auch zu Beziehungen und weiteren Lifestyle-Themen erhalten.

Noch jüngere Kunden werden mit dem knapp 13-minütigen YouTube-Clip »Liebe mit Sicherheit!« angesprochen (Jenapharm, 2012). Er soll

»Informationen und Antworten auf die am häufigsten gestellten Fragen zur Pille« liefern. Es sollte jedoch geprüft werden, ob es nicht eher ein reiner Werbefilm für die hormonelle Verhütung ist. Die moderne Mikropille wird hier angepriesen. Nebenwirkungen werden angesprochen: Macht die Pille dick? Die positiven Nebenwirkungen »auf Haut und Haare« werden unterstrichen. Kopfschmerzen werden weniger, gleiches gilt für Stimmungsschwankungen. Es erfolgt lediglich ein kurzer Hinweis, dass gesundheitliche Risiken wie Übergewicht und Rauchen gegen die Einnahme sprechen.

Sogar Apps für das Smartphone werden kostenlos zur Verfügung gestellt. Sie sollen die Nutzerinnen an die Einnahme der Pille erinnern. Außerdem können Kontaktdaten des Arztes gespeichert und ein persönliches Tagebuch geführt werden, in dem neben Angaben zu Blutungsstärke auch das Hautbild bewertet wird.

Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf Internetinhalte

Gibt man Suchbegriffe wie »Pille« oder »Antibabypille« in Standard-suchmaschinen wie z.B. »Google« ein, findet man zahlreiche Treffer. Es ist im Internet nicht immer sofort klar zu erkennen, welche Person oder welche Firma sich hinter einer Website verbirgt. Folglich ist auch nicht immer offensichtlich, ob es sich bei diesen Suchergebnissen um eine seriöse Internetseite handelt. Damit ein Anbieter über eine Internetseite Einfluss ausüben kann, muss diese jedoch auch häufig aufgerufen werden. Somit stellt sich die Frage, ob es oft gelesene Internetseiten zu der Antibabypille gibt, hinter denen sich die pharmazeutische Industrie verbirgt. Dies muss nicht zwingend bedeuten, dass die dargestellten Inhalte unseriös sind, es könnte sich jedoch bei solchen Homepages um versteckte Werbung oder eine Form des »viralen marketings« handeln. Die Agentur *New Communication* hat im Auftrag der TK eine Analyse durchgeführt, hinter wie vielen Top-Google-Positionen rund um das Thema »Pille« sich ein Anbieter aus der pharmazeutischen Industrie verbirgt.

Methodik

In einem ersten Schritt ermittelte die Agentur *New Communication* die relevanten Keyword-Kombinationen zum Thema »Pille« mittels *Google Adwoord Planner*. In einem zweiten Schritt wurden 16 Suchphrasen der relevanten Schlüsselwörter, bzw. Schlüsselwort-Kombinationen verwendet um die Top-10-Treffer dazu bei Google mithilfe des SEO-Tools Sistrix zu ermitteln. Die verwendeten Suchphrasen sind in Tabelle 2 dargestellt. Auf diese Weise konnten »objektive« Suchmaschinen-Rankings generiert werden, die nicht zwangsläufig mit der persönlichen Suche übereinstimmen, da diese auch von Ort, Person, Suchhistorie etc. beeinflusst wird. Die Agentur entfernte Suchergebnisse, die nicht auf Anbieter aus der Gesundheitsbranche zurückzuführen sind, z.B. Angebote von Frauenzeitschriften und versah die gefundenen Ergebnisse ergänzend mit einer Einschätzung bezüglich der Seriosität.

Nummer	Suchphrasen für relevante Keywords, bzw. Keyword-Kombination
1	Pille
2	die Pille
3	Antibabypille
4	Antibabypille Sorten
5	Antibabypille Vergleich
6	Antibabypille Nebenwirkungen
7	Pille Wirkung
8	Verhütungsmittel
9	Verhütung
10	Ab wann wirkt die Pille
11	Antibiotika und Pille
12	Durchfall und Pille
13	Estrogenfreie Pille
14	Pille gegen Pickel
15	Pille gegen Akne
16	Johanniskraut und Pille

Tabelle 2: Suchphrasen für die Sistrix-Recherche

Ergebnisse

Insgesamt 31 der 160 Top-10-Treffer aller Suchphrasen (19 Prozent) sind auf die pharmazeutische Industrie zurückzuführen oder wurden als unseriös eingestuft. 25 dieser Treffer sind einem Pharmaunternehmen zuzuordnen. Die Anzahl der Treffer der Pharmaindustrie innerhalb der jeweiligen Suchphrase reichte von null bis vier. Die Suchphrasen, zu denen kein Angebot der Pharmaindustrie unter den Top-10-Google-Treffern gefunden wurde, waren »die Pille« und »Antibabypille Vergleich«. Die Suchphrasen »Ab wann wirkt die Pille?« und »estrogenfreie Pille« stellten mit jeweils vier Seiten der pharmazeutischen Industrie die am meisten beeinflussten Begriffe dar. Der Rang der Pharmaseiten innerhalb der Top-10 umfasste von Platz eins bis zehn jede mögliche Position. Eine eindeutige Häufung auf einer bestimmten Position war nicht zu erkennen, tendenziell fanden sich die Angebote der Pharmaindustrie am häufigsten im Mittelfeld. Die Internetangebote der Pharmaindustrie stellten somit unter den Top-10-Google-Treffern nicht immer den besten, aber auch nicht den schlechtesten Platz dar (Abbildung 8). Die Übersicht der Treffer ist in Tabelle 3 dargestellt. Eine Webseite konnte für mehrere Suchphrasen als Treffer erscheinen. Insgesamt wurden 13 verschiedene Seiten als der Pharmaindustrie zugehörig klassifiziert (siehe Tabelle 4).

verwendete Suchphrase	Anzahl Seiten der pharm. Industrie unter den Top 10	Rang der Seiten der pharm. Industrie
Pille	2	5 und 8
die Pille	0	-
Antibabypille	1	6
Antibabypille Sorten	1	4
Antibabypille Vergleich	0	-
Antibabypille Nebenwirkungen	1	4
Pille Wirkung	3	1, 3 und 5
Verhütungsmittel	1	5
Verhütung	1	1
Ab wann wirkt die Pille	4	2, 4, 5 und 7
Antibiotika und Pille	1	9
Durchfall und Pille	2	5 und 7
Estrogenfreie Pille	4	2, 4, 5 und 10
Pille gegen Pickel	1	6
Pille gegen Akne	1	7
Johanniskraut und Pille	2	7 und 9

Tabelle 3: Anzahl und Rang von Internetseiten der Pharmaindustrie unter den Top-10-Google-Treffern zu bestimmten Suchphrasen zu dem Thema »Pille«

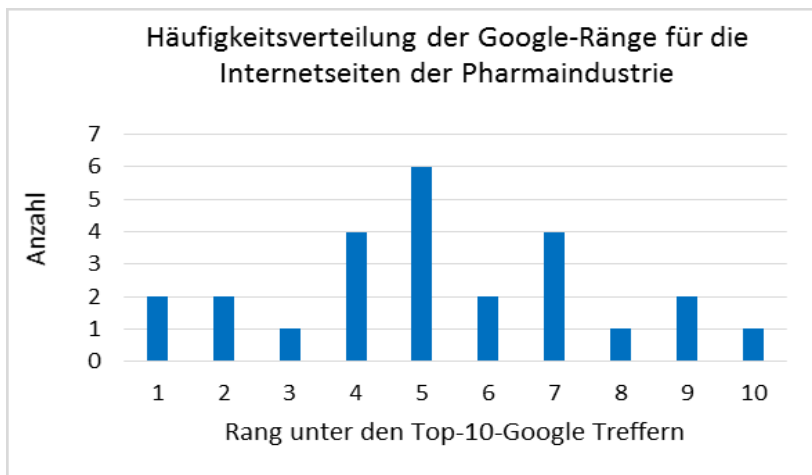


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Rankings der Pharmaseiten zum Thema »Pille«

Die Agentur machte für 20 der 25 der Pharmaindustrie zuzuordnenden Treffer eine Angabe, ob sich diese leicht als Internetseiten der Pharmaindustrie erkennen lassen. Dies war für 13 Treffer gegeben, für sieben wurde der Inhaber der Seite als schwer erkennbar eingestuft.

Internetseite	Inhaber	Erkennbarkeit des Inhabers
http://www.pille.de	MSD SHARP & DOHME GMBH	erst im Impressum
http://www.verhuetung-1apharma.de	1 A Pharma GmbH	leicht erkennbar
http://www.jenapharm.de	Jenapharm GmbH & Co. KG	leicht erkennbar
www.kade.de	DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH	leicht erkennbar
http://www.schoen-sicher.de	DR. KADE / BESINS Pharma GmbH	erst im Impressum
http://www.verhuetung-hormosan.de	Hormosan Pharma GmbH	leicht erkennbar
http://www.gynaekologie.hexal.de	Hexal	leicht erkennbar
http://www.meine-verhuetung.de	Jenapharm GmbH & Co. KG	am Logo erkennbar
www.oestrogenfreie-pille.de	MSD SHARP & DOHME GMBH	am Logo erkennbar
http://www.zentiva.de/Home/ZENTIVA-Start.htm	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	leicht erkennbar
http://www.verhueten-gynefix.de	Gynlameda GmbH	leicht erkennbar
http://www.doktor-haut.de	Consulting in Healthcare (Werbung von Prontomed)	erst im Impressum, bzw. an der Werbung erkennbar
http://www.gesundheit.de	Alliance Healthcare Deutschland AG	erst im Impressum

Tabelle 4: Als der Pharmaindustrie zugehörig klassifizierte Internetseiten zum Thema »Antibabypille« unter den Top-10-Googletreffern (Stand. 18.09.2015)

Die Auswertung zeigt, dass die Pharmaindustrie das Internet als Marketingmedium nutzt. So findet sich nahezu bei allen untersuchten häufig zum Thema Antibabypille verwendeten Suchphrasen (14 von 16) mindestens eine Webseite der Pharmaindustrie unter den Top-10-Google-Treffern. Die Internetangebote der Industrie sind oft, aber nicht immer, gut als solche zu erkennen, z.B. im Impressum oder durch das Logo des Herstellers. Inwieweit die dargestellten Inhalte als sachlich richtig und/oder unabhängig einzustufen sind, muss an anderer Stelle untersucht werden. Die Analyse bestätigt jedoch eindeutig, dass es oft gelesene Internetseiten zu der Antibabypille gibt, hinter denen sich die pharmazeutische Industrie verbirgt. Eine weitere Möglichkeit des »viralen marketings« wäre die Einflussnahme über Internetforen. So soll z.B. die Agentur *mhoch3* eine Vielzahl an Identitäten erfunden und in deren Namen Postings in verschiedenen Onlinemedien und -foren vorgenommen haben. Sogenannte »Trolle« kommen zum Einsatz, um im Auftrag der Hersteller Produkte im Internet von vermeintlichen Anwendern bewerten zu lassen. Die Bayer AG hat von *mhoch3* fingierte Einträge zu der Hormonspirale Mirena® vornehmen lassen – mit dem Ziel, die Meldungen über unerwünschte Wirkungen zu entkräften (Wurzbacher, 2015). Der österreichische PR-Ethik-Rat rügte die Agentur und die Konzernkritiker von der Coordination gegen Bayer-Gefahren (CBG) hatten Ende 2014 Klage eingereicht. Das Verfahren wurde jedoch kürzlich von der Kölner Staatsanwaltschaft eingestellt, da das Heilmittelwerbegesetz (s. 3.1) nicht greift. Dies verbiete zwar »eine aus fachkundigen Kreisen vorgegebene objektive Informationsvermittlung vorzutäuschen«, nicht aber die Werbung durch fingierte Laien. So sollten weitere Recherchen durchgeführt werden, ob die Hersteller der oralen Kontrazeptiva »Trolle« als Marketinginstrument nutzen und ob dies aufgrund einer Gesetzeslücke möglicherweise sogar legal geschieht. Unter moralischen Aspekten und im Sinne der Patienten wäre diese Art der Werbung auf jeden Fall auf schärfste zu kritisieren.

4 Kritischer Diskurs

4.1 Selbsthilfegruppe Drospirenon Geschädigter (SDG)

Felicitas Rohrer (31) und Kathrin Weigele (33) haben nach Einnahme der Pille mit dem Wirkstoff Drospirenon in sehr jungen Jahren Thrombosen (Lungenembolien) erlitten. Sie gründeten die Selbsthilfegruppe Drospirenon-Geschädigter, als sie erkannten, dass sie keine Einzelfälle sind (www.risiko-pille.de).

- **Warum haben Sie angefangen die Pille zu nehmen?**

F. Rohrer: Ich habe vergleichsweise spät, mit 24 Jahren, angefangen die Pille zu nehmen. Damals war ich gerade in einer neuen Beziehung und wir haben gemeinsam über Verhütung gesprochen. Das Thema "Pille" stand schnell im Raum, aber ich war erstmal skeptisch. Mir war nicht wohl bei dem Gedanken, Hormone einzunehmen. Meine Frauenärztin hat mich dann aber beruhigt und meinte, dass die Pille zu Unrecht in Verruf geraten sei und die neuen Pillen viel niedriger dosiert seien, weniger Nebenwirkungen hätten und besser für den Körper seien. Von nichthormonellen Verhütungsmethoden hat sie mir abgeraten, weil diese zu unsicher seien. Sie hat mir dann gleich ein Präparat vorgeschlagen und gesagt, dass dieses auch für mein Hautbild besonders gut sei und meine Haare schöner mache. Außerdem würde es durch diese Pille nicht zu Wassereinlagerungen kommen und ich würde eventuell sogar etwas abnehmen. Eigentlich wollte ich ja nur verhüten, zumal ich überhaupt nicht übergewichtig war. Obwohl ich ja kein Teenager mehr war, habe ich mich überzeugen lassen.

K. Weigele: Ich hatte einen neuen Freund und bin eigentlich zu meinem Gynäkologen gegangen, damit er mir Alternativen zur Pille aufzeigt, weil so viele Freundinnen Probleme damit hatten. Der Arzt ist auf mein Anliegen mit keinem Wort eingegangen sondern hat immer wieder nur von der Pille gesprochen, er hat mich überhaupt nicht ernst genommen. Er sprach immer wieder von einer bestimmten Pille. Neu, sehr verträglich, niedrig dosiert und besonders schonend. Ich sollte mir überhaupt keine Gedanken machen. Er hat es rein als sicheres und risikoarmes Verhütungsmittel

angepriesen. Ich war damals sehr sportlich, hatte keine Probleme mit der Figur und meine Haut war auch in Ordnung. Für mich gab es also keinen Grund genau diese Pille zu nehmen und hätte man mich über das erhöhte Risiko aufgeklärt, das diese Pille verschiedenen wissenschaftlichen Studien zufolge mit sich bringt, hätte ich das Präparat nie genommen.

- **Wie sind Sie dann zu Ihrem Präparat gekommen?**

F. Rohrer: Die Frauenärztin hat mir gleich die erste Packung kostenlos mitgegeben. Die war hübsch verpackt in einer silbernen Box mit Schminkspiegel und Begleitheft.

K. Weigle: Ich habe sofort eine Probepackung bekommen. Das war so ein buntes Schächtelchen mit Stickern. Es sah gar nicht wie ein Medikament aus. Bunt verpackt, mit Schminkspiegel und Stickern wurde mir das Gefühl vermittelt, dass es sich bei der vorliegenden Pille wohl tatsächlich um ein besonders harmloses Präparat handeln musste. Und so habe auch ich mich von den Worten des Gynäkologen und der harmlosen Werbeverpackung überzeugen lassen, es doch einmal mit der Pille zu versuchen.

- **Sind Sie über die möglichen unerwünschten Wirkungen aufgeklärt worden?**

F. Rohrer: Meine Ärztin hat schon darauf hingewiesen, dass das keine Bonbons sind. Sie hat mich auch zu familiären Vorbelastungen in der Familie gefragt und ob ich rauche. Beides konnte ich verneinen. Dass ich nicht übergewichtig war, konnte sie ja sehen. Am Ende gab es für sie keinen Grund mehr warum, ich die Pille nicht nehmen sollte.

K. Weigle: Nein, der Arzt ist da überhaupt nicht drauf eingegangen. Von möglichen Nebenwirkungen war keine Rede. Er hat im Gegenteil immer wieder betont, wie schonend und niedrig dosiert dieses Präparat doch sei und dass ich mir daher keinerlei Sorgen machen müsse.

- **Wurde dieses Aufklärungsgespräch später wiederholt?**

F. Rohrer: Nein, danach habe ich das Rezept immer nur noch abgeholt. Ich hatte im ersten halben Jahr überhaupt keine Beschwerden und da gab es auch für mich keinen Grund noch mal nachzufragen.

K. Weigele: Nein, im Gegenteil. Als ich ihm später von der Lungenembolie erzählt habe, wollte er mir nur eine andere Pille verschreiben, die aber ebenfalls ein erhöhtes Risiko hatte. Das war mein letzter Besuch bei ihm.

- **Haben Sie sich über die unerwünschten Wirkungen Gedanken gemacht?**

F. Rohrer: In unserer Familie werden nicht viele Medikamente genommen. Wir greifen nie zu Kopfschmerz- oder Erkältungsmitteln. Darum habe ich mir auch wirklich den ganzen Beipackzettel durchgelesen. Natürlich habe ich auch von den Nebenwirkungen Thrombose und Lungenembolie gelesen. Aber da stand auch, dass das Risiko höher ist, wenn man über 30 Jahre alt ist, raucht, Übergewicht hat oder operiert wurde. Da ich das alles für mich ausschließen konnte, habe ich mich sicher gefühlt.

K. Weigele: Ich habe mir viele Gedanken über mögliche Nebenwirkungen gemacht, denn ich hatte ja schon viel darüber gehört und aus nächster Nähe erfahren. Die Worte des Gynäkologen und die harmlose Verpackung haben mir jedoch suggeriert, dass es sich wohl tatsächlich um ein besonders harmloses Präparat handeln musste. Auch ich habe mir den Beipackzettel genau durchgelesen und mir war immer bewusst, dass es bei der Einnahme der Pille in seltenen Fällen zu einer Thrombose kommen kann. Mir war zum damaligen Zeitpunkt aber nicht bewusst (da ein solcher Hinweis damals im Gegensatz zu heute nicht im Beipackzettel enthalten war), dass ich entgegen der Anpreisung als besonders schonende Pille eine Pille mit erhöhtem Thromboserisiko eingenommen hatte.

- **Haben Sie von den vermeintlich positiven Wirkungen etwas bemerkt?**

F. Rohrer: Bei Haut und Haaren habe ich nicht wirklich was gemerkt, hatte aber auch nie Probleme. Ich habe durch die Pille zwar keine Wassereinlagerungen bekommen, aber unterm Strich hat sich nichts getan. Es ist erstmal zumindest nicht schlechter geworden, bis dann nach einem halben Jahr die negativen Auswirkungen kamen.

K. Weigele: Nein. Davon hatte mir der Arzt auch nicht berichtet. Ich wollte wirklich nur verhüten.

- **Wie haben Sie dann bemerkt, dass etwas nicht stimmt? Was waren die Symptome?**

F. Rohrer: Zunächst hat meine Leistungsfähigkeit beim Sport rapide abgenommen. Mir ging schnell der Atem aus, ich war müde und abgekämpft. Aufgrund einer Erkältung habe ich mir zunächst nichts dabei gedacht. Außerdem habe ich in einem Café gearbeitet und musste dort viel und lange stehen. Dann wurde es aber so schlimm, dass ich kein Fahrrad mehr fahren konnte, weil ich so schnell aus der Puste war. Zuhause bin ich die Treppe in mein Zimmer nicht mehr ohne Pause hochgekommen. Mein Bauchumfang wurde größer, weshalb ich versucht habe, noch mehr Sport zu machen. In Wirklichkeit konnte mein Herz das Wasser nicht mehr abtransportieren, weil es die ganze Zeit gegen die Verstopfungen in der Lunge anarbeiten musste, daher hat sich das Wasser im Bauch angesammelt. Über Monate ist das dann immer schlimmer geworden. Eines Nachts bin ich mit dem Gefühl aufgewacht, dass ich erstickte. Mein Freund hat mich ins Krankenhaus gefahren und dort wurde fälschlicherweise eine Rippfellentzündung diagnostiziert. Als ich meinem Hausarzt nach der Antibiotikatherapie erzählte, dass es nicht besser geworden ist, hat er daraufhin meine Lunge abgehört und bestätigt, dass alles frei und in Ordnung sei. Vier Tage später wurde ich mit einer beidseitigen fulminanten Lungenembolie in die Uniklinik Freiburg eingeliefert, wo ich im Schockraum einen akuten Atem- und Herzstillstand erlitten habe. Von da an haben die Ärzte einen super Job gemacht. Ich hab riesiges Glück, dass ich überhaupt noch da bin.

K. Weigele: Im Januar war ich im Skiurlaub und da war noch alles normal. Im Februar, fünf Monate nach der ersten Einnahme der Pille, konnte ich eine bekannte einfache Strecke nicht mehr gehen ohne eine Pause zu machen. Alles war sehr anstrengend und ich war total schlapp. Ich habe mir zunächst nicht viel dabei gedacht, weil ich zu der Zeit viel gelernt habe und wenig Sport machen konnte. Wenn man immer gesund war, kann man sich auch nicht vorstellen, dass einem plötzlich etwas so Schlimmes passiert. Im März hat mein Hausarzt dann Verdacht geschöpft und verschiedene Tests auf Lungenembolie gemacht. Die Ergebnisse waren aber unauffällig. Der Besuch bei einem Orthopäden brachte die Diagnose, dass meine Schmerzen und die Atemnot wohl auf eine Blockade der Wirbelsäule zurückzuführen seien. Ich habe dann lange Zeit Krankengymnastik bekommen, aber es wurde von Tag zu Tag schlimmer.

Irgendwann kam ich kaum noch in meine Wohnung im zweiten Stock. Auf jeder Treppenstufe musste ich eine Pause machen. Durch die Schmerzen konnte ich nur noch im Sitzen schlafen. Ich bin eigentlich nur noch zwischen Bett und Couch gependelt. Im August war ich schließlich beim Lungenfacharzt, der aber keine Diagnose stellen konnte und mich ins Uniklinikum Regensburg überwiesen hat. Dort wollte man mich mit einem Schmerzmittel wieder nach Hause schicken, aber mein Mann hat auf ein CT bestanden. Dann ging alles ganz schnell. Beide Lungenflügel waren voll mit Thrombosen. Ich hatte eine pulmonale Hypertonie mit Rechtsherz-Vergrößerung. Der größte Thrombus in der Lunge war knapp sieben Zentimeter lang. Die Ärzte gaben mir für die nächsten Jahre eine Überlebenswahrscheinlichkeit von fünf Prozent. Ich wurde dann nach zweieinhalb Wochen Intensivstation zum Sterben nach Hause entlassen. Es gab für mich auch keine Reha oder so, weil sich alle sicher waren, dass ich es nicht schaffe. In mühevoller Kleinarbeit habe ich mir dann selbst eine Therapie zusammengesucht. Das war häufig auch ein Kampf mit der Krankenkasse und ich musste vieles davon selbst bezahlen. Einige Ärzte hatten mich da schon aufgegeben.

- **Welche Auswirkungen spüren Sie heute noch?**

F. Rohrer: Während ich klinisch tot war, hat mein Gehirn glücklicherweise keinen messbaren Schaden erlitten, aber mein Körper sieht nicht mehr so aus wie er mal war. Ich habe Narben, kann nicht lange sitzen oder stehen, weil ich im Thrombosebein ein Lymphödem habe. Ich bin jetzt Thromboserisikopatientin. Ich weiß nicht, wann ich mir das letzte Mal keine Sorgen gemacht habe. Die Thrombose fühlt sich ja zunächst an wie ein Muskelkater und ich soll viel Sport machen. Jeden Tag nehme ich Medikamente, mit denen ich nicht schwanger werden darf. Obwohl eine Familie für mich immer ein Traum war. Ich leide unter einer posttraumatischen Belastungsstörung und bin deswegen noch heute in psychotherapeutischer Behandlung. Ich habe Angst, dass mich nächstes Mal keiner retten kann.

K. Weigele: Ich bin ein kleines medizinisches Wunder. Die pulmonale Hypertonie hat sich zurückgebildet und das Herz hat sich wieder normalisiert. Keiner kann sagen warum. Es war einfach Glück. In der Lunge sind einige Thromben mit dem Gewebe verwachsen. Mit fehlt etwa ein Viertel oder ein Drittel der Lungenfunktion. Für den Rest meines Lebens

muss ich Medikamente nehmen, die Nebenwirkungen haben. Wegen der Medikamente darf ich unter keinen Umständen schwanger werden, was für mich schon eine große Einschränkung ist. Meine Lebensplanung hat sich dadurch total verändert.

- **Wann kam das erste Mal der Gedanke auf, dass die Pille die Ursache ist?**

F. Rohrer: Meine Schwester ist Ärztin und hatte schon Verdacht geschöpft, als ich noch im Koma lag. Außerdem konnten die Ärzte in der Uniklinik es einfach nicht glauben, was mir in so jungen Jahren geschehen ist. Die haben mich dort einmal komplett durchgecheckt und im Ausschlussverfahren ist die Pille geblieben.

K. Weigle: In der Uniklinik wurden mehrere Tests gemacht. Ich war ja jung und eigentlich gesund. Gerinnungsstörungen konnten ausgeschlossen werden. Man hat mich gefragt, ob ich die Pille nehme und man hat mir gesagt, ich solle sie sofort absetzen. Dass die Pille tatsächlich der Auslöser der Embolie sein könnte, das stand dann aber erst später fest.

- **Denken Sie manchmal über Ihre Entscheidung, die Pille zu nehmen, nach?**

F. Rohrer: Ja schon. Im Internet gab es ja damals schon Hinweise zu einem erhöhten Risiko, wie ich später festgestellt habe. Aber auf der anderen Seite habe ich getan, was ich konnte. Ich war bei meiner Frauenärztin, habe mich beraten lassen und bin mit einem offiziellen Rezept in die Apotheke. Ich habe nichts falsch gemacht, sondern darauf vertraut, dass so ein großer Pharmakonzern nichts herstellen würde, dass mein Leben so in Gefahr bringen würde. Ich war ja nicht krank, sodass man sagen könnte, dass ich Medikamente nehmen muss, die eben Nebenwirkungen haben. Ich war gesund und wurde erst durch die Pille krank, das ist ein riesiger Unterschied.

K. Weigle: Mir hat damals keiner was von einem erhöhten Risiko gesagt, im Gegenteil. Meine Pille wurde mir von meinem Arzt als besonders schonend und niedrig dosiert verkauft. Auch aus dem Beipackzettel war eine erhöhte Thrombosegefahr nicht zu entnehmen. Als ich später in einem Fernsehbericht davon erfahren habe, wurde mir schlecht und ich

konnte es nicht fassen, dass ich trotz meiner Skepsis und dem Wunsch nach Aufklärung und Information so schlecht beraten wurde. Ich hätte ja nie was geschluckt, was gefährlicher ist. Verhüten kann man genauso gut mit einer Pille mit Levonorgestrel.

- **Was würden Sie jungen Frauen raten?**

F. Rohrer: Sie sollten als erstes die Notwendigkeit in Frage stellen. Viele nehmen die Pille prophylaktisch, obwohl sie nicht in einer festen Beziehung sind. Ich bin nicht gegen die Pille, aber es sollte jedem bewusst sein, dass sie ein Medikament mit Risiken und Nebenwirkungen ist. Man sollte auch nicht auf die Werbung der Pharmaindustrie reinfallen: Feel-Good-Effekt und Figurbonus sind Werbeversprechen, nicht mehr. Dies sollten zumindest nicht die Gründe für die eine und gegen die andere Pille sein.

K. Weigele: Die jungen Frauen sollten sich außerdem gut über die verschiedenen Pillen und deren unterschiedliche Risiken informieren und neben dem Gespräch mit dem Frauenarzt auch andere Quellen nutzen. Ich bin da ja nicht unvoreingenommen rangegangen. Obwohl ich skeptisch war, ist mir diese Pille verschrieben worden. Jedem sollte klar sein, dass die Pille ein Medikament ist, das ganz drastisch in den Körper eingreift und kein Bonbon. Jedem sollte außerdem das Risiko bewusst sein. Ich habe ganz oft den Spruch gehört "Sie sind ja so jung, was soll denn da sein" und das hat mich im Endeffekt fast das Leben gekostet. Niemand war für das Risiko sensibilisiert, obwohl es durchaus bekannt war.

4.2 Neu ist keineswegs besser und schon gar nicht veträglicher

Ein Interview mit Frau Dr. Maria Beckermann, Gynäkologin und Sexualtherapeutin aus Köln, Mitbegründerin der Frauenberatungsstelle FrauenLeben, zu den hohen Verordnungsraten neuer Verhütungspillen

- **Frau Dr. Beckermann, wie kommt es, dass immer wieder neue Kontrazeptiva verordnet werden?**

Frau Dr. Beckermann: „In meiner Praxis habe ich immer wieder die Erfahrung gemacht, dass Verhütungspillen massiv beworben werden. Der Markt ist für die Pharmafirmen lukrativ, es geht um dauerhaft verordnete Arzneimittel. Und da ist es wichtig, dass Frauen über Jahre beim gleichen Produkt bleiben. Es gab immer wieder Geschenke für die Frauen, kleine Täschchen, Musik-CDs, Etuis mit Spiegel etc., alles in rosa – solche Dinge haben sowohl die Frauen gerne angenommen wie auch die Praxismitarbeiterinnen, die ebenfalls Einfluss auf die Auswahl von Präparaten nehmen können. Solche Geschenke gehen heutzutage eher zurück, weil sie nicht mehr in dem Umfang erlaubt sind. Aber es läuft trotzdem noch immer sehr viel subtile Werbung für die Pillen, die sich sowohl an die Ärztinnen und Ärzte als auch an die Nutzerinnen richtet, z.B. über redaktionelle Beiträge in Frauenzeitschriften oder über Interviews mit Experten/Expertinnen, die eher der Werbung als der Aufklärung dienen. Und obwohl für rezeptpflichtige Mittel nicht geworben werden darf, finden Pharmafirmen und Werbeagenturen immer wieder Wege, um neue Pillen bekannt zu machen. Auf diese Weise wird auch Druck auf die Praxen ausgeübt, damit Ärztinnen und Ärzte genau diese neuen Pillen bevorzugt verschreiben.“

- **Nun sind die Pillen mit den neuen Gestagenen ja durchaus nicht unproblematisch im Hinblick auf das erhöhte Thromboserisiko, zu diesem Thema sind eine ganze Reihe von Studien publiziert worden. Trotzdem werden sie häufig verschrieben. Nehmen Ärztinnen und Ärzte die wissenschaftlichen Fakten zu wenig zur Kenntnis?**

Frau Dr. Beckermann: „Ich kann mich erinnern, dass die Entwicklung der ersten Pille mit dem neuen Gestagen Drospirenon sogar eine Nachrichtmeldung wert war – ich weiß nicht mehr ob in der Tagesschau oder in der ZDF-Sendung »Heute«. Da wurde gesagt: „Der Firma Schering ist eine bahnbrechende Neuentwicklung gelungen. Aus einem Medikament zur Entwässerung wurde eine Pille entwickelt, die nicht mehr die unangenehmen Begleiterscheinungen der Pille wie Wassereinlagerung und Gewichtszunahme hat, sondern die im Gegenteil eher zu Gewichtsverlust führt“. Mit diesem Versprechen hat Schering – heute Bayer – natürlich viele Frauen aktiviert und motiviert, sich diese »gewichtsregulierende« Pille mit dem Handelsnamen Yasmin® verschreiben zu lassen. Aber auch viele Ärztinnen und Ärzte waren davon überzeugt, dass ein Gestagen, welches sich von Spironolacton ableitet, die Estrogen-bedingte Wasserretention verhindern kann. Später kam noch das Versprechen hinzu, dass Drospirenon das Haar dichter und voller macht – da gab es wohl kaum eine Frau, die sich nicht angesprochen fühlte. Der einzige Wermutstropfen war zu Anfang, dass Yasmin® viel teurer verkauft wurde als die anderen Pillen. Das konnten und wollten sich viele Frauen nicht leisten. So eine manipulativ-werbende Markteinführung wie bei der ersten Drospirenon-Pille ist mir in meiner gesamten Laufzeit bei keinem anderen Medikament begegnet. Damit war die Umdeutung eines Verhütungsmittels zu einem Lifestyle-Produkt gelungen. Alle weiteren Entwicklungen sind in diesem Licht zu sehen. Dass diese neueren Pillen der 3. und 4. Generation risikoreicher sind, wurde dagegen leider nicht in aller Öffentlichkeit dargestellt.“

- **Es gibt aber auch Kombinationen mit anderen Gestagenen – was ist von denen zu halten?**

Frau Dr. Beckermann: „Ja, das stimmt. Es kamen Pillen mit Cyproteronacetat auf den Markt, die heute aufgrund ihrer Risiken nur noch bei medizinischer Indikation verschrieben werden dürfen, aber damals häufig eingesetzt wurden, wenn Frauen reinere Haut und volleres Haar haben wollten. Bald gab es jedoch Diskussionen über die Risiken von Cyproteronacetat für Lebererkrankungen. Und als das Mittel dann nur noch bei eng umgrenzten Indikationen eingesetzt werden durfte, wurden Präparate mit Chlormadinonacetat aus der Kiste geholt. Diese Substanz war schon seit den 1970er Jahren bekannt, galt aber gegenüber Cyproteronacetat als altmodisch und wurde oft auch als weniger wirksam eingeschätzt.

Heutzutage wird die Zielgruppe der Frauen, die sich reinere Haut und volleres Haar wünschen, mit »modernerer« Pillen bedient, die z.B., wie das Präparat Valette®, das Gestagen Dienogest enthalten. Diese Mittel sind sogar für diese Anwendung zugelassen. Der Marktanteil für Präparate, in denen dieses Gestagen mit einem Estrogen kombiniert wird, ist in der Zwischenzeit auffällig hoch. Dazu trägt bei, dass diese Pillen auch gerne bei solchen Frauen eingesetzt werden, die starke Blutungen haben, denn das Hormon Dienogest soll den Endometriumaufbau am stärksten unterdrücken. Kombinationspräparate mit Dienogest werden deshalb bei Frauen mit Endometriose als Mittel der Wahl eingesetzt, sofern ein Kombinationspräparat mit geringem Estrogenanteil überhaupt in Frage kommt und nicht nur ein reines Gestagen.“

- **Und wie hat sich der Markt überhaupt im Laufe der Zeit entwickelt?**

Frau Dr. Beckermann: „In den 1980er Jahren wurden Präparate entwickelt, die sowohl vom Estrogen- als auch vom Gestagen-Anteil sehr viel niedriger als die ersten Pillenpräparate dosiert waren. Viele davon enthielten das Gestagen Levonorgestrel, das gegenüber den »modernen« Pillen nicht nur als überholt, sondern auch als nachteilig dargestellt wird. Es soll nämlich im Gegensatz zu den »modernen« Mitteln zu unreiner Haut führen und Haarausfall begünstigen. Gynäkologinnen und Gynäkologen wurde dies mit der »androgenen Restwirkung« dieses Gestagens erklärt. Bisher wurden diese Effekte allerdings meines Wissens nicht durch eine zweifelsfreie Evidenz bestätigt. In der Praxis kommt es zu einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Einflussfaktoren, auf denen die »ärztliche Erfahrung« aufbaut. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Rückmeldung der Patientin, gerade bei der Einstellung auf ein Dauermedikament wie es die Pille ja für viele Frauen ist. Die Einstellung auf orale Kontrazeptiva wird vor allem in den ersten drei bis sechs Monaten häufig von Nebenwirkungen begleitet, z. B. von Gewichtszunahme, Schwellungsgefühlen, Brustspannen und Zwischenblutungen. Solche Zwischenblutungen sind zwar harmlos und beeinträchtigen die Sicherheit der Verhütung nicht, sind aber lästig, und viele Frauen fühlen sich damit unwohl bis beunruhigt. Das kann zu einer Antipathie gegen diese Pille führen. Die Ärztinnen oder Ärzte kommen dann zu dem Schluss, dass diese Pille Probleme macht. Wenn dann nach drei bis sechs Monaten die Pille gewechselt wird, wird das neue Präparat mit einem neueren Gestagen

plötzlich viel besser vertragen, schon alleine aufgrund der fortgeschrittenen Umstellungsphase.“

- **Und so kann es dann auch zur Umstellung auf ein Produkt der 3. oder 4. Generation kommen?**

Frau Dr. Beckermann: „Das ist durchaus möglich, solche und ähnliche Faktoren können zu einer selektiven Wahrnehmung führen und der Grund für den Wechsel zu einem Mittel sein, das ein anderes Gestagen enthält. Damit will ich nicht abstreiten, dass Levonorgestrel bei einigen Frauen nicht tatsächlich zu androgen-bedingten Nebenwirkungen führt, vor allem bei einer Ersteinstellung. Aber diese sind häufig unbedeutend, vor allem gemessen an dem geringeren gesundheitlichen Risiko mit Blick auf die Häufigkeit von Thrombosen. Ob die auftretenden unerwünschten Wirkungen für die einzelne Frau subjektiv allerdings unbedeutend sind, ist eine ganz andere Frage. Mein Eindruck ist zudem, wenn eine Pille lange eingenommen wird, zum Beispiel länger als ein bis zwei Jahre, nivellieren sich die Unterschiede in der Verträglichkeit, so dass es immer eine Option sein sollte, auch nach längerer Einnahme eines oralen Verhütungsmittels der dritten und vierten Generation noch einmal eine Umstellung auf Pillen mit Levonorgestrel zu versuchen. Dies ist aus meiner Sicht ohne Frage die bessere Variante als die häufige Verordnung risikoreicherer Pillen mit Gestagenen wie Desogestrel, Cyproteronacetat oder Drospirenon. Und meine Aufgabe als Ärztin ist es, den jungen Mädchen und Frauen diese Informationen so verständlich und überzeugend wie möglich zu vermitteln – auch gegen die Werbung und die Verkaufsstrategien der Pharmafirmen.“

5 Keypoints

- Der Report widmet sich der Frage, ob die neuen und modernen Pillen der 3. und 4. Generation wirklich ein therapeutischer Fortschritt sind. Er geht dabei auf Nutzen und Risiken der neueren Gestagene ein und beschreibt die aktuelle Versorgungssituation anhand von Verordnungsdaten.
- Die Pillen der 3. und 4. Generation sind gezielt weiterentwickelt worden, um unangenehme Begleiterscheinungen zu vermindern und subjektive Schönheitseffekte zu verstärken. Diese Präparate werden mittlerweile deutlich häufiger verschrieben, als Pillen der zweiten Generation.
- Die Pille ist ein sicheres Arzneimittel zur Verhütung. Arzneimittel haben bei aller Sicherheit jedoch immer auch Risiken. Das Thromboserisiko für einige Pillen der 3. und 4. Generation ist jedoch höher (oder unklar) als bei der 2. Generation.
- Das Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im März 2014 beschieden, dass in den Fachinformationen für einige Pillen der 3. und 4. Generation auf das höhere Thromboserisiko hingewiesen werden muss. Gleichzeitig forderte es weitere Studien von den Herstellern für Produkte, bei denen das Risiko unklar ist.
- Hormonelle Verhütungsmittel mit Levonorgestrel (2. Generation) verhüten genauso sicher, wie Pillen der 3. und 4. Generation.
- Über 70 Prozent der weiblichen TK-Versicherten im Alter von 19 Jahren nehmen ein hormonelles orales Verhütungsmittel ein.
- Fast jede zweite TK Versicherte im Alter von 19 Jahren verhütete im Jahr 2013 mit einer Pille der 3. oder 4. Generation. Von den 19-jährigen TK Versicherten, welche die Pille einnahmen, erhielten über zwei Drittel ein Präparat mit höherem (oder unklarem) Thromboserisiko.

- Die Pharmaindustrie informiert im Internet ganz allgemein über das Thema Verhütung. Hier stellt sich die Frage, ob nicht tatsächlich versteckte Marketing- und Werbebotschaften der Hersteller im Vordergrund stehen. Bestehen zusätzlich noch Angebote zu Beziehungsthemen und Beauty, besteht die Gefahr, dass die Pille als Lifestyle-Arzneimittel wahrgenommen wird.
- Die Entscheidung für die Pille fällt oftmals bereits im Teenageralter, meist bleiben die Frauen dann über viele Jahre bei dem gleichen Präparat. Die Industrie ist daher auch auf YouTube und Facebook mit Informationsangeboten aktiv.

Anhang

Nomegestrolacetat + Estradiol

Handelsname: Zoely®	Hersteller: MSD
Indikation: Orale Kontrazeption	Markteinführung: Januar 2012
DDD: 1 Zykluspackung mit 28 Tabletten	Darreichungsform: Filmtablette

Zusammenfassende Bewertung

In Zoely® wurden erstmals in einem Einphasen-Präparat zur Kontrazeption das natürlich vorkommende Estradiol und das neuartige Gestagen Nomegestrolacetat fix kombiniert. Als Estrogen-Komponente wirkt Estradiol vergleichsweise schwach. Nomegestrol ist ein relativ selektiv wirkender Progesteron-Agonist, ohne relevante Wirkungen am Estrogen-Rezeptor und leicht antagonistischen Eigenschaften am Androgen-Rezeptor. Die Zykluspackung beinhaltet 24 wirkstoffhaltige Tabletten. An den verbleibenden vier Tagen eines Zyklus werden wirkstofffreie Tabletten eingenommen.

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Zoely® unterscheidet sich nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen nicht im Vergleich zu anderen – üblicherweise über 21 Tage eingenommenen – Einphasen-Präparaten¹. Direkte Vergleichsstudien liegen allerdings nur für Drospirenon/Ethinylestradiol-Einphasen-Präparate vor, Vergleichsuntersuchungen gegenüber der Standardkombination Levonorgestrel/Ethinylestradiol in niedriger Dosierung fehlen. In den publizierten klinischen Untersuchungen zeigte Zoely® ein den üblichen hormonellen Kombinationskontrazeptiva vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Allerdings hat die neue Estradiol-Nomegestrol-Kombination deutliche Auswirkungen auf das Blutungsmuster der Anwenderinnen: Bereits in den ersten Einnahmemonaten kann die Abbruchblutung ausbleiben, ohne dass eine Schwangerschaft vorliegt. Nach den ersten drei Einnahmemonaten sind davon fünf von 100 Frauen

¹ Die kontrazeptive Wirksamkeit von Verhütungsmitteln wird mit Hilfe des *Pearl Index* beziffert. Dieser gibt die Anzahl an Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre an. Bei Frauen, die nicht verhüten, liegt der *Pearl Index* bei 60 bis 80 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Der *Pearl Index* nach Sterilisation einer Frau liegt im Vergleich dazu bei 0,2 bis 0,3 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Bei der Pille wird der *Pearl Index* – vorausgesetzt sie wird regelmäßig und entsprechend der Einnahmeempfehlungen angewendet – mit 0,1 bis 0,9 angegeben (pro familia, 2013).

betroffen. Innerhalb des ersten Behandlungsjahres liegt die Amenorrhoe-rate, also das Ausbleiben der Regelblutung, zwischen 18 und 32 von 100 Frauen. Das erschwert die Einschätzung des Verhütungsschutzes durch die Anwenderinnen. Trotz der natürlich vorkommenden Estrogen-Komponente gelten für Zoely® die gleichen Gegenanzeigen und Warnhinweise wie auch für Ethinylestradiol-haltige Kombinations-kontrazeptiva, da spezifische Untersuchungen oder Erfahrungswerte für die neue Kombination bislang fehlen. So lässt sich auch das Thromboembolierisiko von Zoely® nicht sicher einschätzen. Das enthaltene schwach wirkende Estradiol lässt einerseits gegenüber Ethinylestradiol niedrigere Thrombooseraten erwarten, andererseits ist dem Mittel mit Nomegestrol ein wenig erprobtes Gestagen zugesetzt, für das noch keine Vergleichsdaten zu anderen Gestagen-Komponenten vorliegen. Im Vergleich zur Kombination bestehend aus Drospirenon/Ethinylestradiol scheint lediglich Akne häufiger aufzutreten (15,4 Prozent unter Zoely® vs. 7,9 Prozent unter Vergleich). Insgesamt werden unter Zoely® häufiger Nebenwirkungen beklagt (ca. 75 Prozent unter Zoely® vs. 69 Prozent unter Vergleich).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Neue Fixkombination, aber nur weitere Therapieoption		Keine relevante Verbesserung gegenüber vorhandenen, gut erprobten Therapieoptionen mit Unsicherheiten bzgl. Verträglichkeit		Da Zoely® als Kontrazeptivum nur in bestimmten Fällen der Erstattungspflicht der GKV unterliegt, findet kein Kostenvergleich statt
					
					

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Hintergrundinformationen

Wirkstoff und Pharmakologie

Orale Kontrazeptiva beinhalten in aller Regel eine Estrogen- und eine Gestagen-Komponente. Die Gestagen-Komponente verhindert den Eisprung (Ovulation), hemmt die Follikelreifung, hat Auswirkungen auf die Dicke der Gebärmutterschleimhaut und den Zervixschleim. Diese Teilwirkungen tragen allesamt zur kontrazeptiven Wirkung der Mittel bei. Die Estrogen-Komponente hat ebenfalls einen Anteil an der kontrazeptiven Wirkung der Kombination, wird aber in der Hauptsache zugesetzt, um den stabilen Aufbau der Gebärmutter zu gewährleisten und die – aufgrund der antiestrogenen Wirkung der Gestagene – sinkenden körpereigenen Estradiolplasmakonzentrationen zu kompensieren (EMA, 2011).

Mit dem natürlich vorkommenden Estradiol enthält Zoely® eine schwach wirkende Estrogen-Komponente. Das üblicherweise kombinierten oralen Kontrazeptiva zugesetzte Ethinylestradiol hat eine deutlich höhere estrogene Wirkpotenz und besitzt deswegen auch ein höheres Nebenwirkungsrisiko – einschließlich eines dosisabhängigen Risikos für thromboembolische Ereignisse. Auch Estradiol unterstützt in Kombination mit Gestagenen deren kontrazeptive Wirksamkeit und kann deswegen in hormonellen Kontrazeptiva zum Einsatz kommen. Um einen stabilen Zyklus zu erreichen, müssen Estradiol-haltige Kontrazeptiva aber an mehr Tagen eines Zyklus eingenommen werden als Mittel mit Ethinylestradiol. Das »junge« Gestagen Nomegestrol ist ein Hydroxyprogesteronderivat und zeigt enge strukturelle Verwandtschaft zu Medroxyprogesteron. Im Vergleich zu diesem zeichnet sich Nomegestrol durch eine ausgeprägtere progestagene Aktivität aus (Sitruk-Ware, 2004). Es bindet mit hoher Affinität an den Progesteron-Rezeptor, hat nur eine geringe Affinität am Androgen- und Glucocorticoidrezeptor und besitzt keine Bindungsaktivität am Estrogen- bzw. Mineralcorticoidrezeptor (Sitruk-Ware, 2004).

Zulassung und Präparat

Zoely® wurde im Juli 2011 durch die Europäische Zulassungsbehörde zugelassen und im Januar 2012 in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Das Mittel ist seither zugelassen zur oralen Kontrazeption. In der Zulassung wird darauf hingewiesen, dass bei Verschreibung individuelle Risikofaktoren, insbesondere im Hinblick auf venöse

Thromboembolien, zu berücksichtigen sind und das Nebenwirkungsrisiko von Zoely® mit dem anderer kombinierten hormonellen Kontrazeptiva zu vergleichen ist. Das Mittel unterliegt als neuartige Kombination noch einer zusätzlichen Überwachung und trägt das schwarze Dreieck auf seiner Verpackung.

Informationen zum Indikationsgebiet

Mit dem Einsetzen der ersten Regelblutung beginnt für jede Frau eine etwa 35 bis 40 Jahre andauernde Zeit der Fruchtbarkeit. Damit stellt sich auch für jede Frau die Frage nach einer auf ihre individuellen Bedürfnisse abgestimmten Kontrazeptionsmethode. Am 1. Juni 1961, vor nunmehr mehr als 50 Jahren, wurde das erste orale Kombinationskontrazeptivum in den deutschen Handel eingeführt. Seit dieser Zeit prosperiert der Markt der Verhütungsmittel. Mittlerweile stehen unterschiedliche Applikationsformen wie Implantat, Pflaster, Vaginalring oder Intrauterinpressar (IUP), unterschiedliche Stärken, Zusammensetzungen und auch hormonfreie Kontrazeptiva zur Verfügung, so dass individuelle Erfordernisse bei der Auswahl berücksichtigt werden können. Von den schätzungsweise 20 Millionen Frauen im gebärfähigen Alter nimmt rund ein Drittel in Deutschland ein hormonelles Kombinationskontrazeptivum ein (Wiegratz et al., 2011). Mehr als 90 Prozent der Anwenderinnen sind damit sehr zufrieden (Skouby, 2010). Überwiegend handelt es sich dabei um Mittel mit niedrigerem Estrogenanteil ($< 50 \mu\text{g}$ Ethinylestradiol) (DGGG, 2010).

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Verhütungsmitteln wird mit Hilfe des *Pearl Index* beziffert. Dieser gibt die Anzahl an Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre an. Bei Frauen, die nicht verhüten, liegt der *Pearl Index* bei 60 bis 80 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Der *Pearl Index* nach Sterilisation einer Frau liegt im Vergleich dazu bei 0,2 bis 0,3 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Bei der Pille wird der *Pearl Index* – vorausgesetzt sie wird regelmäßig und entsprechend der Einnahmeempfehlungen angewendet – mit 0,1 bis 0,9 angegeben (Pro Familia, 2013).

Da es sich bei der Anwendung der »Pille« um eine unter Umständen jahrelang bestehende Medikation des gesunden weiblichen Organismus handelt, ist die Frage nach einer verträglichen Anwendungsform zentral. Im Vordergrund stehen hier thromboembolische Ereignisse wie tiefe

Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie kardiovaskuläre Ereignisse. Das Risiko steigt mit dem Alter der Frauen und nimmt bei Raucherinnen und Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Übergewicht und Diabetes mellitus noch weiter zu. Nach heutigem Wissen lässt sich das Thromboembolierisiko durch Dosisreduktion der Estrogen-Komponente und durch die Auswahl eines verträglichen Gestagens reduzieren.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zoely® wurde aufgrund von zwei randomisierten Studien mit insgesamt mehr als 4.400 Frauen zugelassen (Mansour et al., 2011; Westhoff et al., 2012). Die kontrazeptive Wirksamkeit des Mittels wurde in diesen Studien als primäre Zielgröße im Vergleich zu Drospirenon (3 mg)/Ethinylestradiol (30 µg) untersucht. Da sich die Therapieregime (24 vs. 21 wirkstoffhaltige Tabletten) unterschieden, waren beide Studien unverblindet. Danach kann Zoely® mindestens ebenso gut Schwangerschaften verhindern wie eine Fixkombination aus Drospirenon und Ethinylestradiol. Zwar lagen die *Pearl Indices* für Zoely® etwas niedriger als unter der Vergleichstherapie, der Unterschied zwischen den Behandlungsregimen war aber statistisch nicht abzusichern.

Demgegenüber ergaben sich jedoch deutliche Unterschiede bei der Zykluskontrolle: Unter Zoely® kommt es in Abhängigkeit der Anwendungsdauer zu einer Abnahme der Blutungsintensität bis hin zum völligen Ausbleiben der Blutung. In den kontrollierten Studien lag die kumulative Amenorrhoeerate nach einem Jahr bei rund 26 Prozent im Vergleich zu einem Prozent in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied war signifikant. Das Ausbleiben der Blutungen erschwert die Beurteilung des Verhütungsschutzes, auch wenn das Präparat regelmäßig und den Empfehlungen entsprechend angewendet wurde. Betroffene Frauen werden in diesem Fall wohl eine Abklärung wünschen. Bleibt die Regelblutung zweimal hintereinander aus, wird vom pharmazeutischen Unternehmer generell empfohlen, vor der weiteren Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen. Abgesehen von den Änderungen des Blutungsmusters entspricht das Nebenwirkungsprofil von Zoely® den allgemein bekannten unerwünschten Wirkungen hormoneller Kombinationskontrazeptiva. Im Vergleich zu Drospirenon/Ethinylestradiol scheint lediglich Akne häufiger aufzutreten (15,4 Prozent unter Zoely® vs. 7,9

Prozent unter Vergleich). Insgesamt werden unter Zoely® häufiger Nebenwirkungen beklagt (ca. 75 Prozent unter Zoely® vs. 69 Prozent unter Vergleich). Die Therapie wird deswegen auch häufiger abgebrochen (MSD, 2015). Daten zur Langzeitverträglichkeit der Fixkombination fehlen, weswegen eine Beurteilung des Thromboembolierisikos im Vergleich zu gut und lange erprobten hormonellen Kombinationspräparaten zur oralen Anwendung nicht möglich ist.

Leitlinienempfehlungen

Eine aktuell gültige Leitlinie steht derzeit in Deutschland nicht zur Verfügung. Laut Angaben auf der Website der AWMF ist ein Leitlinienvorhaben angemeldet, das unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in Kooperation mit verschiedenen anderen Fachgesellschaften eine Erstellung einer evidenz-basierten Handlungsempfehlung für Ärzte zur Beratung von Frauen (S3) bis Ende 2016 fertigstellen will.

In der mittlerweile abgelaufenen Vorläuferversion dieser Leitlinie werden alle oralen Ovulationshemmer ohne Unterscheidung der Zusammensetzung als Mittel mit sicherer aber auch reversibler kontrazeptiver Wirksamkeit mit guter Zykluskontrolle beschrieben. Als nachteilig werden mögliche Wechselwirkungen und die typischen Nebenwirkungen einer Therapie mit Estrogenen und Gestagenen angegeben. Die kontrazeptive Sicherheit der Gruppe wird mit einem Pearl Index von 0,1 bis 0,9 angegeben, die durch die gleichzeitige Einnahme interagierender Arzneimittel oder bei schwerer Adipositas beeinträchtigt sein kann. Monophasische orale Kontrazeptiva werden vor diesem Hintergrund unterschiedslos als geeignet angesehen. Mögliche Verträglichkeitsunterschiede zwischen den verfügbaren hormonellen Kontrazeptiva sind nicht angesprochen (DGGG, 2010).

Mit möglichen Verträglichkeitsunterschieden befasste sich auf Antrag von Frankreich aber der Ausschuss für Risikobewertung in der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA): Er beurteilte im Jahr 2013 das Thromboembolierisiko der oralen Kontrazeptiva vor dem Hintergrund der verschiedenen darin enthaltenen Gestagene (EMA, 2013). Danach sind deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagen-Kompo-

nenten erkennbar: Drospirenon, Gestoden und Desogestrel führen pro Jahr bei neun bis zwölf von 10.000 Frauen zu einer venösen Thromboembolie. Bei Levonorgestrel, Norgestimat und Norethisteron liegt diese Anzahl schätzungsweise bei fünf bis sieben von 10.000, bei Etonogestrel und Norelgestromin wird die Thromboembolierate auf sechs bis zwölf von 10.000 geschätzt. Für Chlormadinon, Dienogest und Nomegestrol liegen für die Risikoeinschätzung keine geeigneten Daten vor, um das Risiko einzuschätzen. Das Thromboembolierisiko ist vor allem im ersten Jahr der Anwendung erhöht oder wenn nach einer Pause von mehr als vier Wochen erneut mit der Einnahme begonnen wird und sinkt danach auf ein kontinuierlich niedrigeres Niveau. Immobilisation, Rauchen, Übergewicht und eine familiäre Disposition (Thrombophilie) können das Risiko für thromboembolische Ereignisse weiter erhöhen. Im Gegensatz zur Verträglichkeit konnte der PRAC keine Unterschiede im Hinblick auf die kontrazeptive Wirksamkeit der Mittel erkennen.

Da sich aufgrund der breiten Anwendung von Kontrazeptiva trotz der gering erscheinenden Unterschiede zwischen den verschiedenen Produkten erhebliche Abweichungen in den absoluten Thromboembolieraten ergeben, formuliert die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – im Gegensatz zum PRAC und derzeit auch den nationalen Fachgesellschaften – eine Empfehlung. Nach ihrer Ansicht sollen Erstanwenderinnen vorzugsweise kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit einem niedrigeren Risiko für venöse Thromboembolien erhalten (Präparate mit Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat als Gestagenanteil). Dies gilt auch für Frauen mit einem aus anderen Gründen erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (wie z. B. Rauchen, Übergewicht), wenn nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ein Kontrazeptivum verordnet wird (AKdÄ, 2014).

Literaturverzeichnis

- AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014). UAW-News International. Bei der Verschreibung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva sollte das Risiko für thromboembolische Ereignisse berücksichtigt werden. Dtsch Ärzteblatt. 111: A1533-A1534.
- a-t (2015). arznei-telegramm. 46: 41-42. Stand der Information: 15.05.2015.
- BAH – Bundesverband der Arzneimittelhersteller (2014) Zahlenbroschüre 2013. Berlin.
- Bird ST, Delaney JA, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG (2013). Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? J Thromb Haemost. 11 (6): 1059-68.
- Bousser MG, Crassard I (2012). Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. Thromb Res. 130 Suppl 1: S19-22.
- Bundesärztekammer (2013). Bekanntgaben der Herausgeber – Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“ – Cerebrale venöse Thrombosen im Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva. Dtsch Arztebl. 110(50): A-2446 / B-2154 / C-2074.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer (2015) Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. Lancet Oncol 16: 1061-70
- Deutsche Ärztezeitung (2010). <http://www.aerztezeitung.de/panorama/article/594160/alice-schwarzer-pille-meilenstein.html>. Stand der Information: 17.03.2010. Letzter Zugriff: 14.09.2015.
- DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2010). Empfängnisverhütung: Familienplanung in Deutschland. Stand September 2010, ehemals S1-Leitlinie; AWMF 015/015; seit 01.09.2010 eingestuft als "Sonstiger Text" der DGGG.
- EMA – European Medicines Agency (2011). CHMP Assessment report for Zoely. International nonproprietary Name: norgestrel/estradiol. Procedure No. EMEA/H/C/001213. Doc.Nr.: EMA/CHMP/906891/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001213/WC500115833.pdf. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
- EMA – European Medicines Agency (2013). CHMP Assessment report: Combined hormonal contraceptives containing medicinal products. Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Stand der Information: 21 November 2013

- EMA/739865/2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/001213/WC500155400.pdf. Letzter Zugriff: 31.05.2015.
- EMA – European Medicines Agency (2015). European Medicines Agency – Combined hormonal contraceptives.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000581.jsp&mid=WC0b01ac05806b6b24. Letzter Zugriff: 05.06.2015.
- Gronich N, Lavi I, Rennett G (2011). Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. 183 (18): E1319-25.
- IMS Health (2015). Der pharmazeutische Markt (DPM) 2014.
- Jenapharm (2012). https://www.youtube.com/watch?v=pVbb_BVHcA8. Letzter Zugriff: 17.09.2015
- Jenapharm (2015). <https://www.youtube.com/watch?v=yXHxjUSbGNc>. Letzter Zugriff: 17.09.2015
- Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C (1995). Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 346 (8990): 1589-93.
- Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H (2006). Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception*. 73(6): 566-70.
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E (2011). Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 343: d6423.
- Lucht M, Bredenkamp R, Boeker M, Kramer U (2015). Gesundheits- und Versorgungs-Apps. Hintergründe zu deren Entwicklung und Einsatz - Studie im Auftrag der Techniker Krankenkasse.
- Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis GB, Sundström-Poromaa I, Korver T (2011). Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 16: 430-443.

- MSD (2015). Zoely 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2015.
- pro familia (2013). Pearl Index. <http://www.profamilia.de/erwachsene/verhuetung/pearl-index.html>. Stand der Information: 20.09.2013. Letzter Zugriff: 24.07.2015.
- Sitruk-Ware R (2004). New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging*. 21: 865-883.
- Skouby SO (2010). Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care. Suppl* 2: S42-53.
- Stam J (2005). Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 352 (17): 1791-8.
- SVR (2006). Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen – Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Ziffer 837 ff.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR (2009). The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 339: b2921.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J (2015). Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 350: h2135.
- Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, Sommer W, Bahamondes L, Darney P, Verhoeven C (2012). Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 119: 989-999.
- Wiegatz I, Thaler CJ (2011). Hormonal contraception--what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int*. 108: 495-505.
- Wurzbacher R, (2015). Für dumm verkauft - Pharmariese Bayer macht im Internet mit massenhaft gefälschten Postings Schleichwerbung für Risikoprodukte. Rüge aus Österreich. *Junge Welt* vom 16.09.2015. Abrufbar unter <https://www.jungewelt.de/2015/09-16/028.php>. Letzter Zugriff: 18.09.2015