



Notfallkontrazeption – ein Update

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e. V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e. V.. Thomas Rabe (DGGEF e. V.) und Christian Albring (BVF e. V.) zusammen mit dem Arbeitskreis „Postkoitale Kontrazeption“: Hans-Joachim, Ahrendt, Johannes Bitzer, Christian Egater, Klaus König, Alfred O. Mueck, Gabriele Merki, Elisabeth Merkle

Deutschland besitzt, hinsichtlich der Notfallkontrazeptions-Beratung, eines der besten Gesundheitssysteme der Welt. Die medizinische Versorgung schließt auch die weitere kontrazeptive Beratung unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren ein. Des Weiteren wird die Patientin über die Risiken sexuell übertragbarer Erkrankungen aufgeklärt und die Sinnhaftigkeit einer HPV-Impfung besprochen.

In der Beratung über postkoitale Kontrazeptiva wird auf mögliche Arzneimittelinteraktionen hingewiesen, individuelle Risikofaktoren der Patientin wie z. B. das Gewicht abgeklärt und die unterschiedlichen Methoden und Substanzen inklusive deren jeweiliger kontrazeptiver Sicherheit erläutert. Somit sind die Beratung zur Notfallkontrazeption als auch die reguläre Konzeptionsberatung als primär frauenärztliche Aufgabe zu sehen.

Bezüglich einer eventuellen Wirkreduktion von oralen Notfallkontrazeptiva ist die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) in einem entsprechenden Bewertungsverfahren zur Wirkung von Levonorgestrel und Ulipristalacetat in Abhängigkeit vom Körpergewicht zu einem Ergebnis gekommen:

Die vorliegenden Studiendaten geben keine eindeutigen Rückschlüsse. Da weltweit nicht alle Verhütungsmethoden zur Verfügung stehen und die Verweigerung einer Verhütungsmethode ausgeschlossen werden soll, sind Warnhinweise zur verminderten Wirkung bei erhöhtem Körpergewicht zu streichen. In aktuellen Studien detektierte Trends

zur Wirkreduktion bis hin zum Wirkverlust in Abhängigkeit vom Körpergewicht für Levonorgestrel, sollen in Form von Datentabellen in den entsprechenden Fachinformationen berücksichtigt werden. Weiterhin soll die EMA darüber befinden, inwieweit auf europäischer Ebene eine Freigabe des Wirkstoffs Ulipristalacetat zum Einsatz in der Notfallkontrazeption erfolgen sollte.

Als Hintergrundinformation wurden in dieser Arbeit die derzeit zur Verfügung stehenden Auswertungen zur kontrazeptiven Sicherheit in Abhängigkeit vom Körpergewicht aufgenommen, die von HRA Pharma in Lissabon im Rahmen des europäischen Kongresses der European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC) vom 28. bis 31. Mai neben den Daten von Gedeon Richter und denen der WHO präsentiert wurden. Diese zeigen eine deutliche Wirkreduktion von hormoneller Notfallkontrazeption bei erhöhtem Körpergewicht insbesondere von Levonorgestrel – auf die bereits in früheren Stellungnahmen eingegangen wurde.

In den letzten Monaten keimen vermehrt Diskussionen über einen möglichen Einfluss der Substanzen im Hinblick auf die Unterbrechung einer Schwangerschaft in der Lutealphase oder der Frühschwangerschaft auf. An dieser Stelle sei noch einmal betont, dass dies bei der vorhandenen Dosierung weder für Levonorgestrel (LNG) noch für Ulipristalacetat (UPA) der Fall ist; dies haben u. a. auch Versuche für beide Wirkstoffe im dreidimensionalen endometrialen Modell (K. Gemzell-Danielsson) gezeigt, in denen sich

die Blastozysten ungestört einnisten konnten, so dass eindeutig kein nidationshemmender Effekt vorliegen kann. Auf die bei höheren Dosierungen in Tierversuchen auftretenden Wirkungen auf eine Schwangerschaft ist bereits in dem der EMA 2009 vorgelegtem Zulassungsdokument hingewiesen worden. Generell bleibt offen, inwieweit Daten aus Tierversuchen auf den Menschen übertragen werden können.

Ulipristalacetat ist derzeit die Standardtherapie in der Notfallkontrazeption aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Levonorgestrel und einem guten Sicherheitsprofil. Im Gegensatz zu Levonorgestrel kann es auch noch im ansteigenden LH-Spiegel wirken und so signifikant mehr Schwangerschaften verhindern.

Einfluss des Körpergewichts

Bei der Verordnung von Notfallkontrazeptiva sollte das Körpergewicht berücksichtigt werden, d. h. Ulipristalacetat zeigt nach aktuellem Wissensstand eine Wirkreduktion bei Frauen mit einem Körpergewicht über 90 kg, Levonorgestrel sollte nicht bei einem Körpergewicht über 75 kg verordnet werden. Für die oft nachgefragte Verordnung von zwei statt einer Tablette des jeweiligen Präparats bei übergewichtigen Patientinnen liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit vor. Als Alternative muss übergewichtigen Patientinnen die Einlage eines Kupfer-Intrauterinpressars angeboten werden (hierbei Zulassungsstatus nach Fachinformation beachten – weiterhin individuelle Risikofaktoren).



Behandlungsschema	Zeitpunkt der Erstanwendung nach ungeschütztem Verkehr	Wirkmechanismus	Schwangerschaftsrate	Datenlage	Kommentar
Ulipristalacetat (Einzeldosis von 30 mg)	Einnahme so schnell wie möglich. Zulassung bis 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr	Hemmung der Follikelreifung und Verschiebung der Ovulation	0,9–1,4 % (im Vergleich zu LNG überlegen) Abnahme der Effektivität in Abhängigkeit vom Abstand zwischen ungeschütztem GV und Einnahme der Medikation	Daten von 3.368 Frauen aus zwei Vergleichsstudien	aktuelle Standard-Methode
Levonorgestrel (Einzeldosis von 1,5 mg)	Einnahme so schnell wie möglich. Zulassung bis 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr	Hemmung der Follikelreifung und Verschiebung der Ovulation	2,2–2,5 % Abnahme der Effektivität in Abhängigkeit vom Abstand zwischen ungeschütztem GV und Einnahme der Medikation	Daten von 3.368 Frauen aus zwei Vergleichsstudien	bisher Standard-Methode
Kupfer-IUD	bis 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr	Nidationshemmung Fertilitätshemmung	< 0,14 %	Metaanalyse mit 20 Studien und mit > 8.000 Frauen	diverse „Kupferspiralen“ und die „Kupferkette“ haben eine Zulassung für diese Indikation; IUD ohne Zulassung = „off-label“

Tab. 1: Vergleich der unterschiedlichen Methoden zur Notfallkontrazeption in Deutschland. Die natürliche mittlere Rate für eine Schwangerschaft liegt zwischen 5 - 8% bei einmaligem ungeschütztem Geschlechtsverkehr im reproduktiven Alter.

Nach einer Pillenpanne wird empfohlen, nach Anwendung der oralen Notfallkontrazeption zusätzlich bis zum Ende des Zyklus mechanische Barrieremethoden anzuwenden.

Postkoitale Kontrazeption

Unter postkoitaler Kontrazeption versteht man die Anwendung von Kontrazeptionsmethoden nach ungeschütztem Verkehr oder inadäquater Anwendung von Kontrazeptiva zur Verhinderung ungewollter Schwangerschaften und Senkung der Rate an Schwangerschaftsabbrüchen. Die Schwangerschaftsrate bei einmaligem ungeschütztem Geschlechtsverkehr pro Zyklus liegt im Mittel bei bis zu 8/100 Frauen. Einen Überblick über die in Deutschland zugelassenen Methoden gibt Tabelle 1. Levonorgestrel (LNG, 1,5 mg) und Ulipristalacetat (UPA, 30 mg) stehen zur oralen Anwendung zur Verfügung. Die postkoitale Einlage einer Kupferspirale kann „off-label“ angewandt werden (zugelassen sind die „Kupferkette“ und eini-

ge „Kupferspiralen“). Die sogenannte „Pille danach“ und die „Spirale danach“ sind den Verhütungsmethoden zuzuordnen und eindeutig von der oralen Gabe von Mifepriстон zum medikamentösen Schwangerschaftsabbruch abzugrenzen.

Die erste Levonorgestrelhaltige „Pille danach“ wurde 1999 in Frankreich auf dem Markt eingeführt. Im selben Jahr folgte die Markteinführung in Deutschland. Waren zur Notfallverhütung mit dem Präparat zunächst noch zwei Pillen à 0,75 mg Levonorgestrel nötig, änderte sich dies 2005 auf nur eine Einzeldosis. Ulipristalacetat ist der erste Wirkstoff, der speziell als Notfallkontrazeptivum entwickelt und lizenziert wurde.

Als Einmaldosis von 30 mg erhielt Ulipristalacetat im Mai 2009 in der EU und im August 2010 in den USA die Zulassung als Notfallverhütungsmittel. Ulipristalacetat (30 mg) ist in über 70 Ländern zugelassen und wird in 62 Ländern vermarktet.

Derzeit sind in Deutschland zwei Wirkstoffe zur postkoitalen Verhütung zugelassen: Ulipristalacetat 30 mg und Levonorgestrel 1,5 mg. Hormonelle postkoitale Kontrazeptiva sind für die notfallmäßige Anwendung vorgesehen und eignen sich nicht zur regelmäßigen Schwangerschaftsverhütung, da sie unter anderem der regelmäßigen Einnahme kombinierter oraler hormonaler Kontrazeptiva bezüglich der Sicherheit unterlegen sind (► Tab. 1).

Wirkungsmechanismus

Das sicherste postkoitale Notfallverhütungsmittel ist die sogenannte „Spirale danach“. Die freigesetzten Kupferionen wirken fertilitätshemmend, indem sie die Vitalität der Spermien und der Eizelle negativ beeinflussen. Zusätzliche endometriale Effekte der Kupferionen hemmen die Nidation des Blastozysten [1]. Orale Notfallkontrazeption wirkt über die Ovulationshemmung postkoital verhütend. Levonorgestrel als reiner Progesteronrezeptor-Agonist

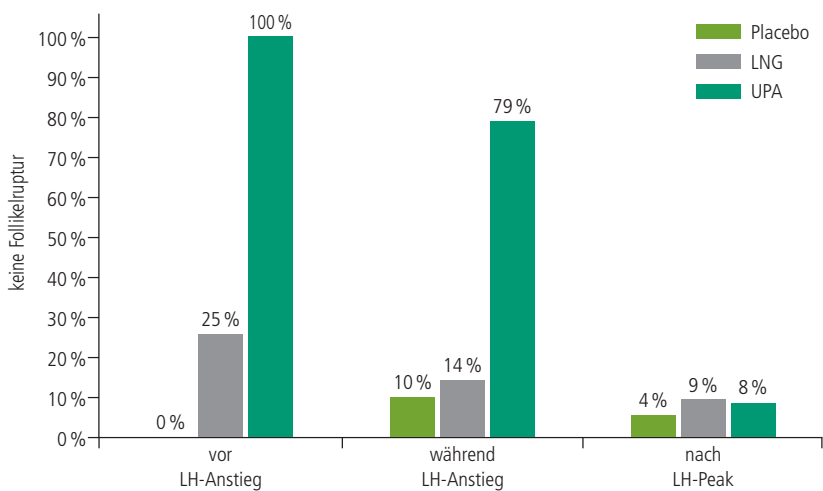


Abb. 1: Follikelrupturen 5 Tage nach Gabe von 1,5 mg LNG, 30 mg UPA oder Placebo bei Follikeldurchmessern von ≥ 18 mm und serologischer LH-Bestimmung (nach [4])

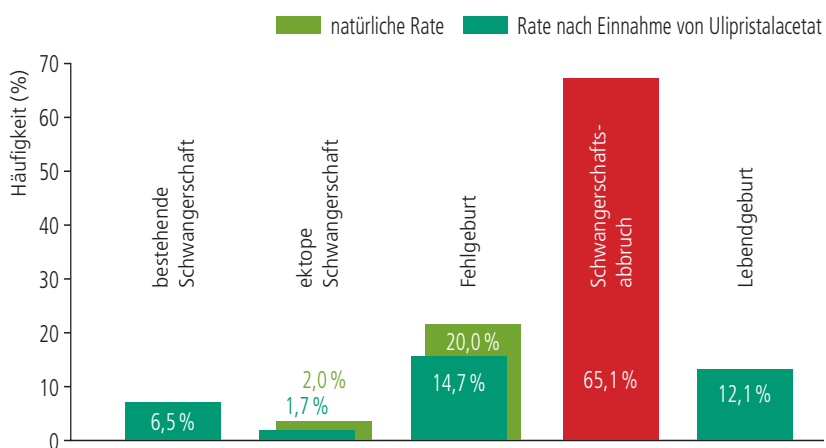


Abb. 2: Entwicklung der 232 gemeldeten Schwangerschaften nach Einnahme von Ulipristalacetat (nach [8]).

übt ein negatives Feedback auf die Progesteronrezeptoren der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse aus, sodass die FSH- und LH-Produktion gehemmt wird. In Folge dessen wird die Follikelreifung verzögert und/oder die Ovulation gehemmt [2]. Der selektive Progesteronrezeptor-Modulator Ulipristalacetat wirkt auf der Hypothalamus-Hypophysen-Achse ebenfalls agonistisch und verzögert die Follikelreifung und/oder Ovulation. Zusätzlich kann Ulipristalacetat als Rezeptor-Modulator antagonistische Effekte auf den Follikel ausüben und die Follikelruptur

direkt hemmen [3]. Somit ist UPA LNG in der Ovulationshemmung überlegen. ► Abbildung 1 zeigt die Follikelrupturen fünf Tage nach Gabe von UPA, LNG oder Placebo an Frauen mit einem Follikeldurchmesser ≥ 18 mm [4]. Etwa zwei Tage vor der Ovulation beginnt der LH-Level zu steigen. An diesen zwei Tagen ist das Konzeptionsrisiko im Zyklus mit jeweils etwa 30 % am größten [5]. Im LH-Anstieg verhindert UPA noch 79 % der Follikelrupturen über fünf Tage lang. LNG ist zu diesem Zeitpunkt vergleichbar mit Placebo (► Abb. 1). Auch vor Anstieg des LH-Levels verzögert UPA si-

gnifikant wirksamer die Follikelruptur im Vergleich zu LNG (100 % vs. 25 % über fünf Tage). Nach Erreichen des LH-Maximums sind sowohl LNG als auch UPA vergleichbar mit Placebo. Die Follikelruptur kann nicht mehr verzögert werden und Schwangerschaften sind möglich. Die signifikant höhere Wirksamkeit in der Ovulationshemmung erklärt die geringere Schwangerschaftsrate nach UPA-Gabe im Vergleich zur Gabe von LNG. Bei Gabe von UPA innerhalb von 24 Stunden nach ungeschütztem Verkehr oder inadäquater Anwendung von Kontrazeptiva liegt die Schwangerschaftsrate bei 0,9 %, die von LNG bei 2,5 % [6]. Je schneller orale Notfallkontrazeption angewandt wird, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Aufgrund der hohen Variabilität der Ovulation sollte Ulipristalacetat als sicherstes ovulationshemmendes Notfallkontrazeptivum das Mittel der Wahl sein.

Teratogene Effekte

Für LNG konnten bisher keine teratogenen Effekte festgestellt werden [7]. Aktuelle Daten zu UPA zeigen ebenfalls kein teratogenes Potenzial (► Abb. 2) [8]. Seit der Marktzulassung im Oktober 2009 wurde Ulipristalacetat bis zum Mai 2013 weltweit von 1,4 Mio. Frauen zur Notfallkontrazeption angewandt. Nebenwirkungen wurden nur sehr selten gemeldet (0,075 %). Davon waren die häufigsten Schwangerschaftsmeldungen. Die Daten zeigen kein erhöhtes Komplikationsrisiko für Schwangerschaften nach Einnahme von Ulipristalacetat.

Notfallkontrazeption zur Verhinderung ungeplanter Schwangerschaften

Mit ca. 475 000 Verordnungen pro Jahr stellt die postkoitale Kontrazeption in Deutschland einen relevanten Aufgabenbereich in Praxis und Klinik dar, wobei durch die Notfallkon-





trazeption zahlreiche ungeplante Schwangerschaften einschließlich eventuell nachfolgender Schwangerschaftsabbrüche vermieden werden. 29 % der Verordnungen der Pille danach entfallen auf Patientinnen unter 20 Jahren. In ►Abbildung 3 ist die Anwendung von Notfallkontrazeptiva und die Häufigkeit von Schwangerschaftsabbrüchen zusammengestellt. Es zeigt sich, dass in den Bundesländern mit einer hohen Anwendungsrate von Notfallkontrazeptiva die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen am niedrigsten ist.

Derzeit sind in Deutschland folgende Fragen wichtig:

- a) Wie entscheidet das Bundesgesundheitsministerium über den Antrag, die Levonorgestrel-haltige „Pille danach“ rezeptfrei zu erhalten und wie wird die EMA im europäischen Verfahren hinsichtlich der Rezeptfreigabe von Ulipristalacetat zur Notfallkontrazeption in Europa entscheiden?

Welche Argumente sprechen gegen eine Freigabe Levonorgestrel-haltiger Notfallkontrazeption?

- Die seit 2009 in Deutschland erhältliche, moderne Notfallverhütung mit Ulipristalacetat hat zum weiteren Rückgang von Schwangerschaftsabbrüchen in Deutschland beigetragen. Der Grund dafür mag darin bestehen, dass die Frauen in Deutschland auf jeden Fall für die Notfallkontrazeption einen Arzt aufsuchen müssen, und so heute in fast allen Fällen das sehr sichere Ulipristalacetat erhalten.
- „Die Rezeptfreiheit für das weniger sichere Levonorgestrel in den meisten Ländern der Welt trägt nirgends zu einem wirkungsvollen Rückgang der Schwangerschaftsabbrüche bei“, so der Frauenarzt Dr. Albring. „Es besteht deshalb keinerlei Veranlassung, dieses ineffiziente Modell in Deutschland nachzuahmen.“

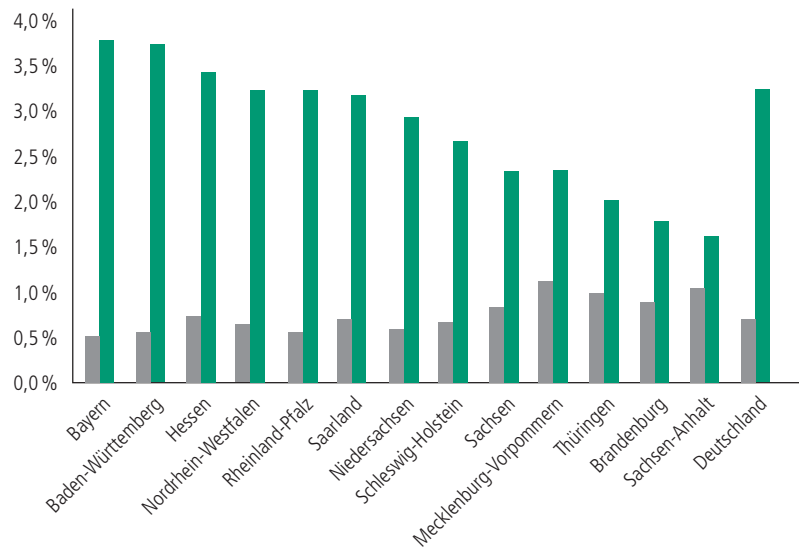


Abb. 3: Schwangerschaftsabbrüche und Verordnung von Notfallkontrazeption in Deutschland nach Bundesland im Jahr 2013 (Daten: IMS 2013 & Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2013)

grau = Schwangerschaftsabbrüche
grün = Verordnungen von Notfallkontrazeption

- Eine einseitige, das heißt nur das Levonorgestrel betreffende Freigabe der Notfallkontrazeption in Deutschland wird abgelehnt. Bei Vorhandensein eines sicheren oralen Notfallkontrazeptivums ist es unverantwortlich, nur dem weniger wirksamen Präparat den niederschweligen rezeptfreien Zugang zu ermöglichen.

Erstens kann das alte Levonorgestrel weniger als halb so viele Schwangerschaften verhindern wie das neue europaweit verschreibungspflichtige Ulipristalacetat [6]. Zweitens wirkt Levonorgestrel vermutlich nur bis zu einem Körpergewicht von 75 Kilogramm [9]. Drittens sind trotz der Freigabe von Levonorgestrel in England, Frankreich, den USA und Schweden die Schwangerschaftsabbruchsraten mehr als doppelt, teilweise dreimal so hoch wie in Deutschland. Viertens sind weltweit einmalig in der gleichen Zeit – innerhalb von zehn Jahren – in Deutschland die Abbruchzahlen bei Minderjährigen um mehr als 40 % gesunken: Ein unwiderlegbarer Beweis für die Güte des Deutschen Systems.

Der Berufsverband der Frauenärzte (BVF), die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) begrüßen deshalb den Beschluss des Bundesgesundheitsministers Hermann Gröhe, an der Rezeptpflicht für Levonorgestrel in der Notfallverhütung festzuhalten.

- b) Bewertung der Wirksamkeit der Notfallkontrazeption in Abhängigkeit vom Körpergewicht
Entsprechend der derzeitigen Datenlage nimmt die kontrazeptive Sicherheit (als Notfallkontrazeptivum) von Levonorgestrel (1,5 mg) ab 75 kg und von Ulipristalacetat (30 mg) vermutlich ab 90 kg ab (► Abb. 4, Seite 11). Ab 90 kg sollte die Einlage einer Kupfer-Spirale in Erwägung gezogen werden [9].

Aufgrund einer EMA-Entscheidung vom 24.7.2014 [10] wird vor dem weltweiten Einsatz der Notfallkontrazeption – auch in Ländern, die sich die Levonorgestrel-Methode kaum leisten können – unter Berücksichti-

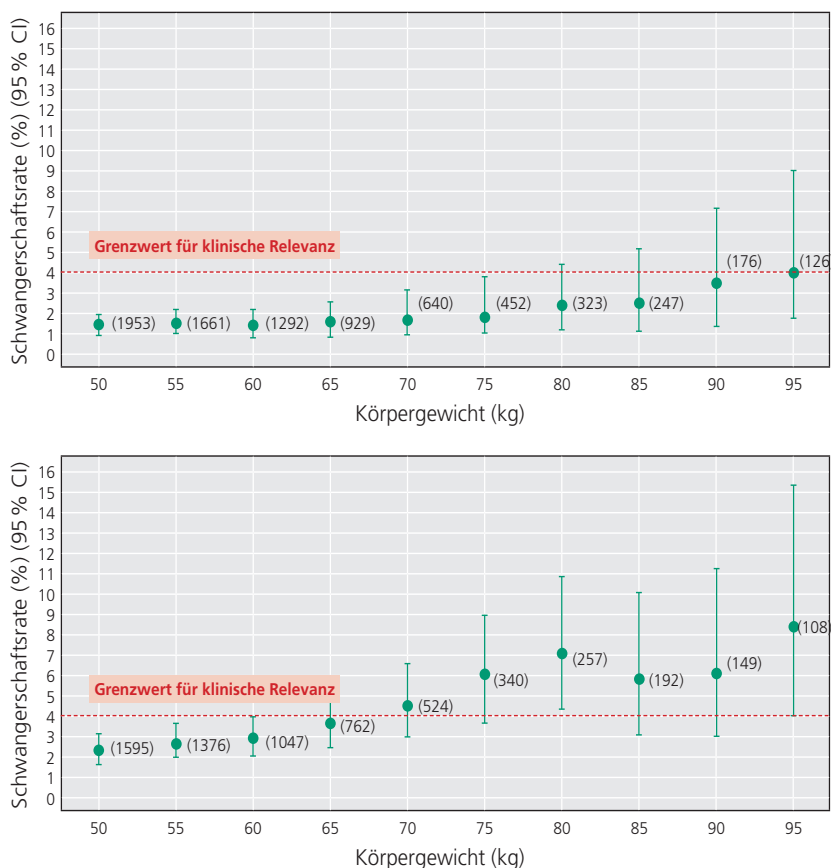


Abb. 4: Wirksamkeit von Notfallkontrazeption in Abhängigkeit vom Körpergewicht (Quelle: HRA Pharma, Paris) Oben: Ulipristalacetat (30 mg als Einmalgabe) Unten: Levonorgestrel (1,5 mg)

gung der Vorteile und Risiken die Gewichtseinschränkung für Levonorgestrel aus den Warnhinweisen der Fachinformation herausgenommen. Auch für Ulipristalacetat besteht keine Anwendungseinschränkung bei erhöhtem Körpergewicht. Diese Entscheidung der EMA berücksichtigt u. a. einen Vergleich von drei WHO Multicenter-Studien, durchgeführt im asiatischen bzw. afrikanischen Raum [11–13]. Diese vor 16 Jahren bzw. vor 12 Jahren in China, Indien, der Mongolei und einigen osteuropäischen Ländern erhobenen Daten und die Studie aus Nigeria führen das Komitee zu der Aussage, dass ein hohes Körpergewicht der Frau die Wirkung der Pille danach nicht abschwächt. In den genannten Multicenter-Studien lag allerdings das durchschnittliche Körpergewicht bei 52 bzw. 56 kg, die mittlere Körpergröße bei 163 cm. Innerhalb der einzelnen Studien wurde nach einem Zusammenhang zwischen Körpergewicht/BMI und Zuverlässigkeit der Pille danach überhaupt nicht gesucht.

Neuere, in Großbritannien, Frankreich und den USA durchgeführte Untersuchungen reichten laut EMA nicht aus, um auf einen möglichen Wirkungsverlust bei höherem Körpergewicht hinzuweisen. In diesen aktuellen Studien war deutlich erkennbar, dass die Wirkung der beiden für die Notfallverhütung verfügbaren Arzneimittel bei steigendem Körpergewicht abnimmt (► Abb. 4) [9]. Nach Bewertung aller vorliegenden Daten, hat die EMA die Empfehlung weitergeleitet, entsprechende Warnhinweise aus den Produktinformationen LNG-haltiger Notfallkontrazeptiva zu entfernen. Allerdings sollen als Hinweis auf mögliche Effekte Datentabellen aus den neueren Studien zur Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Körpergewicht in die Fachinformationen übernommen werden.

Da es sich bei der EMA Entscheidung um eine weltweite Risiko-Nutzen-

	Levonorgestrel	Ulipristalacetat
Asthma (schweres, unkontrolliert)	Ja	Nein, Anwendung von LNG
Frühere Eileiterentzündung oder Eileiterschwangerschaft	Ja – Aufklärung über EUG-Risiko	Ja
Schwere Nieren- oder Leberstörung	nicht bei schwerer Funktionsstörung Cu-IUD als Alternative	Nein, Cu-IUD als Alternative
Schwangerschaft	keine Notfallkontrazeption erforderlich	keine Notfallkontrazeption erforderlich
Stillen	Abpumpen, Verwerfen der Milch bei Stillpause für 8 Stunden	Abpumpen, Verwerfen der Milch bei Stillpause für 7 Tage
Probleme mit der Nahrungsmittelabsorption z. B. M. Crohn/schwere Diarrhoe/Erbrechen	Nein, Cu-IUD als Alternative	Nein, Cu-IUD als Alternative
Glukose-Galaktose Malabsorption & Laktasemangel	Nein, Cu-IUD als Alternative	Nein, Cu-IUD als Alternative
Brustkrebs (derzeit)	Ja	Ja

Siehe auch aktuelle Fachinformationen

Tab. 2: Anwendung von Levonorgestrel oder Ulipristalacetat bei Patientinnen mit medizinischen Vorerkrankungen.

Präparate	Levonorgestrel-haltiges Präparat	Ulipristalacetat-haltiges Präparat
Wirkstoff	1 Tbl. 1,5 mg Levonorgestrel seit über 10 Jahren in BRD	1 Tbl. 30 mg Ulipristalacetat seit 1.9.2009
Fachinformation	07/2010	05/2013
Kosten	Ca. 18 €	Ca. 36 €
Anwendungszeitraum	So schnell wie möglich – Bis 72 Stunden nach einer „Verhütungspanne“	So schnell wie möglich – Bis 120 Stunden nach einer „Verhütungspanne“
Schwangerschaftsrate	2,2–2,5 % Abnahme der Effektivität in Abhängigkeit vom Abstand zwischen ungeschütztem GV und Einnahme der Medikation	0,9–1,4 % (im Vergleich zu LNG überlegen; besonders innerhalb von 24h) Abnahme der Effektivität in Abhängigkeit vom Abstand zwischen ungeschütztem GV und Einnahme der Medikation
Risiken und Nebenwirkungen	Keine ernstesten Risiken – in 28 europäischen Ländern rezeptfrei! Nebenwirkungen: Nur jede 4. Frau hat Nebenwirkungen! NW (> 10%): Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Unterleibsschmerzen, Schwindel, Zwischenblutungen, Spannungsgefühl in der Brust, Verspätete Menstruation, stärkere Menstruation, Blutungen, Müdigkeit. Diese Nebenwirkungen verschwinden im Allgemeinen innerhalb von 48 Stunden nach Einnahme von PiDaNa 1,5mg. Spannungsgefühl in der Brust, Schmier- und unregelmäßige Blutungen werden bei bis zu 30% der Patientinnen berichtet und können bis zur nächsten Menstruationsblutung, die verspätet eintreten kann, andauern. Allergische Reaktionen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft. Es gibt Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut nach Einnahme von PiDaNa 1,5mg. VTE: Nach Markteinführung wurden Fälle thromboembolischer Ereignisse berichtet (Fachinfo); bei Anwendung von 1 Million Einheiten pro Jahr keine Spontanmeldungen	Bisher rezeptpflichtig. Nebenwirkungen: Insgesamt 1054 Nebenwirkungsmeldungen im Zeitraum Oktober 2009 bis Mai 2014. Die davon am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Bauchschmerzen (65; 6,2%), Übelkeit (62; 5,9%), Kopfschmerzen (47; 4,5%), Metrorrhagie (21; 2,0%), Schwindel (20; 1,9%), verspätete Menstruation (19; 1,8%) und Brustbeschwerden (18; 1,7%). Schwere Leberfunktionsstörungen: Da hierzu keine gezielten Studien vorliegen, kann die Anwendung von ellaOne bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen werden. Allergische Reaktionen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. VTE: bisher keine Spontanmeldungen bei Einnahme von über 2 Millionen Einheiten seit Markteinführung.
Gegenanzeigen Warnhinweise	Schwangerschaft. Allergische Reaktionen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Lactose: Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Arzneimittelinteraktionen: Die Verstoffwechslung von Levonorgestrel wird durch gleichzeitige Anwendung von Leberenzym-Induktoren verstärkt: Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin); Rifabutin; Rifampicin; Griseofulvin; Ritonavir; Hypericum perforatum (Johanniskraut). Die Wirksamkeit von PiDaNa 1,5mg kann bei gleichzeitiger Einnahme dieser Wirkstoffe herabgesetzt werden.	Schwangerschaft. Allergische Reaktionen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Lactose: Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der hereditären Galactose- Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption sollten dieses ella-One nicht einnehmen. Arzneimittelinteraktionen: Die gleichzeitige Anwendung von ellaOne und den folgenden Wirkstoffen wird auf Grund möglicher Wechselwirkungen nicht empfohlen: - CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut/Hypericum perforatum), - dauerhafte Anwendung von Ritonavir und -levonorgestrelhaltiger Notfallverhütung. Da Ulipristalacetat mit hoher Affinität an den Progesteronrezeptor gebunden wird, kann die Wirkung gestagenhaltiger Arzneimittel beeinträchtigt werden: – Die kontrazeptive Wirkung von hormonellen Kombinationspräparaten oder rein gestagenhaltigen Arzneimitteln kann vermindert sein. – Die gleichzeitige Anwendung von Ulipristalacetat und Notfallkontrazeptiva auf Basis von Levonorgestrel wird nicht empfohlen. Asthma: Die Anwendung bei Frauen mit schwerem und durch orale Steroide nicht ausreichend kontrolliertem Asthma wird nicht empfohlen.
Teratogenität	Keine Dennoch Ausschluss einer Schwangerschaft bei unklarer Zyklusanamnese (z. B. Schwangerschaftstest)	Aktuelle PV-Daten geben keinerlei Hinweis darauf. Dennoch Ausschluss einer Schwangerschaft bei unklarer Zyklusanamnese (z. B. Schwangerschaftstest)
Kontrazeptiva	Empf.: Orale Kontrazeptiva weiter nehmen! Bis zum Ende des Zyklus zusätzlich Barrieremethode (z. B. Kondom) anwenden!	Am Folgetag nach Einnahme der ellaOne KOK und POP weiter wie gewohnt einnehmen, um Zyklusstörungen zu vermeiden. Es ist dennoch wichtig, zusätzlich mit Kondomen bis zum Ende des betreffenden Zyklus zu verhüten.
Stillzeit	unmittelbar vor der Einnahme Stillen, dann erst 8 Stunden nach Einnahme wieder Stillen	Nach der Einnahme von ellaOne ist das Stillen für eine Woche auszusetzen. Während dieser Zeit sollte die Muttermilch abgepumpt und entsorgt werden, um die Milchbildung anzuregen.
Hauptwirkung	Verzögerung oder Hemmung der Ovulation.	Verzögerung oder Hemmung der Ovulation. ellaOne® kann im Gegensatz zu Levonorgestrel auch noch während des LH-Anstiegs kurz vor dem Eisprung wirken.
Anwendungsbeschränkung	Schwere Leberfunktionsstörungen.	Schwere Leberfunktionsstörungen.
Wirkschwächung	Durchfallerkrankungen und Einnahme von Leberenzyminduktoren (siehe Fachinfo). Schwere Malabsorptionssyndrome wie Morbus Crohn können die Wirksamkeit von PiDaNa 1,5 mg einschränken.	Durchfallerkrankungen und Einnahme von Leberenzyminduktoren (siehe Fachinfo).
Wiederholung der Einnahme	bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden.	bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden.
Wichtige Info an die Patientin: Zyklusanamnese: Zeitpunkt, Dauer und Stärke der letzten Blutung, Koituszeitpunkt, zuvor ungeschützter Geschlechtsverkehr zum Ausschluss einer bereits früher entstandenen Schwangerschaft, erwarteter Menstruationsbeginn. Spermienüberlebenszeit intrauterin bzw. intratubar maximal 5 Tage Die „Pille danach“ hat die höchste Wirkung, wenn sie innerhalb der ersten 12–24 Stunden eingenommen wird. Frühzeitig eingenommen, lassen sich ungefähr neun von zehn möglichen Schwangerschaften verhindern. Hinweis, dass Kupfer-IUD bis 5 Tage danach eine > 99%-ige kontrazeptive Sicherheit hat.		
Kosten unter 18 Jahre	Kassenrezept – Keine Zuzahlung	Kassenrezept – Keine Zuzahlung
Kosten 18-19 Jahre	Kassenrezept – 5 € Zuzahlung	Kassenrezept – 5 € Zuzahlung
Kosten ab 20 Jahre	Medikamentenpreis (ca. 18 €)	Medikamentenpreis (ca. 36 €)

Tab. 3: Anwendung von Levonorgestrel oder Ulipristalacetat bei Patientinnen zur Notfallkontrazeption.



analyse handelt, empfehlen die Autoren in Deutschland weiterhin die Verfügbarkeit aller drei postkoitalen Verhütungsmethoden zu berücksichtigen. Bei Frauen mit einem Körpergewicht über 75 kg bzw. einem BMI über 25 kg/m² ist weiterhin von einer abgeschwächten Wirksamkeit von Levonorgestrel (LNG) auszugehen. Bei UPA scheint die Wirkung erst ab einem Körpergewicht von 90 kg zu sinken. Liegt das Gewicht der Frau höher, kann für eine sichere Notfallverhütung die Einlage einer Kupferspirale empfohlen werden.

Einlage einer Kupferspirale: Hierbei ist im Einzelfall zu prüfen, ob bei der Patientin eine Kontraindikation für die Einlage einer Kupferspirale besteht (Anm. die Einlage eines Levonorgestrel-Intrauterinsystems ist nicht möglich, da der Hersteller darauf hinweist, dass beide Produkte für diese Indikation nicht geeignet sind).

- c) Berücksichtigung bestimmter Grunderkrankungen vor der Verordnung von Notfallkontrazeptiva.

Informationen hierzu finden Sie in ► Tabelle 2.

Zusammenfassung

Deutschland besitzt, hinsichtlich der Notfallkontrazeptions-Beratung, eines der besten Gesundheitssysteme der Welt. Die medizinische Versorgung schließt auch die weitere kontrazeptive Beratung unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren ein. Des Weiteren wird die Patientin über die Risiken sexuell übertragbarer Erkrankungen aufgeklärt und die Sinnhaftigkeit einer HPV-Impfung besprochen. In diesem Zusammenhang müssen auch mögliche Arzneimittelinteraktionen sowie das Gewicht der Patientin und weitere Risikofaktoren berücksichtigt und eine Beratung über die kontrazeptive Sicherheit postkoitaler Me-

thoden und eine Konzeptionsberatung als primär frauenärztliche Aufgabe gesehen werden. Eine genaue Darstellung zur Anwendung von Levonorgestrel oder Ulipristalacetat bei Patientinnen zur Notfallkontrazeption finden Sie in ► Tabelle 3.

Weitere Informationen:

Informationen zur „Pille danach“ im Internet
www.seminarbuch-gyn-endo.de
www.frauenaeerzte-im-netz.de
www.pille-danach.de
www.ellaone.de

Ärztliche Bereitschaftsdienste:

Alle Bereitschaftsdienste sind über eine bundesweite Telefonnummer **116117** zu erreichen. Es erfolgt eine Verbindung mit dem örtlichen Dienst.

Literatur

- Gemzell-Danielsson, K.; Berger, C.; Lalitkumar, P. G. L. Emergency contraception – mechanism of action. *Contraception* 2013, 87, 300–308.
- Rabe, T.; Albring, C. et al. Notfallkontrazeption – ein Update. Gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V. – Update vom 6.2.2013. *Frauenarzt* 2013, 54, 108–114.
- Nallasamy, S.; Kim, J.; SitrukWare, R.; Bagchi, M.; Bagchi, I. Ulipristal blocks ovulation by inhibiting progesterone receptor-dependent pathways intrinsic to the ovary. *Reprod Sci.* 2013; 20(4): 371–381.
- Brache V., Cochon, L., Deniaud M., Croxatto H. B. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception* 2013, 88, 611–618.
- Trussel, J.; Rodríguez, G.; Ellertson, C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1998, 57, 363–369.
- Glasier, A. F. Cameron, S. T.; Fine, P. M.; Logan, S. J. S.; Casale, W.; Van Horn, J.; Sogor, L.; Blithe, D. L.; Scherrer, B.; Mathe, H.; Jaspert, A.; Ulmann, A.; Gainer, E. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non-inferiority trial and meta-analysis. *The Lancet* 2010, 375, 555–562.
- Zhang, L.; Chen, J.; Wang, Y.; Ren, F.; Yu, W.; Cheng, L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum. Reprod.* 2009; 1; 1–7.
- Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol JL. Ulipristal acetate for emergency contraception: post-

marketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception* 2014, 89, 431–433

9. Glasier AF, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, Gainer E, Ulmann A. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011, 84, 363–367

10. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_de-tail_002145.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1;25.7.2014

11. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet.* 1998 Aug 8;352(9126):428–33.

12. von Hertzen H, Piaggio G, Van Look PF. Emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet.* 2002, 360, 1803–1810.

13. Dada OA et al.; Nigerian Network for Reproductive Health Research and Training. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 82 (2010) 373–378.

Dr. med.
Christian Albring

Präsident:
Berufsverband der
Frauenärzte e.V.
Arnulfstr. 58,
80335 München
bvff@bvff.de



Prof. Dr. med.
Dr. med. h.c. mult.
Thomas Rabe

Univ.-Frauenklinik
Im Neuenheimer
Feld 440
69120 Heidelberg

