

Notfallkontrazeption

Neues zu Medikation, Anwendung und Beratung

Die Information über die Möglichkeiten der Notfallkontrazeption ist ein wichtiger Teilaspekt der kontrazeptiven Beratung von jungen, aber auch von perimenopausalen Frauen. Dieser Artikel informiert über die wichtigsten Aspekte des neuen oralen Präparats mit Ulipristalacetat (UPA; 30 mg) im Vergleich zum älteren Notfallpräparat mit Levonorgestrel (LNG; 1,5 mg) und macht den Vergleich mit der Einlage eines kupferhaltigen Intrauterinpressars.

GABRIELE S. MERKI-FELD

Unerwünschte Schwangerschaften sind ein globales Problem. Weltweit treten etwa 55% der Schwangerschaften bei Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren ungeplant ein. Notfallkontrazeption (NK) bietet die Möglichkeit, nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder Fehlern bei der Anwendung von Verhütungsmethoden eine Schwangerschaft zu verhindern. Alle Methoden zur NK können nur innerhalb eines Zeitfensters (methodenabhängig 0–120 Stunden) nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr angewandt werden, wobei die Effizienz mit längerem Zeitabstand zum ungeschützten Geschlechtsverkehr abnimmt. Deshalb ist es enorm wichtig, dass NK einfach und schnell zugänglich, finanzierbar und die Anwendung einfach ist.

Wissenswertes zur Notfallkontrazeption heute

Bei der Beurteilung der Zahlen zur Effizienz verschiedener Notfallkontrazeptiva ist zu bedenken, dass die grosse Mehrheit der Frauen, die NK anwenden, gar nicht einem Schwangerschaftsrisiko ausgesetzt sind. Die Chance, bei irgendeinem ungeschützten Geschlechtsverkehr schwanger zu werden, liegt bei 4 bis 6% (1, 2). Falls der ungeschützte Geschlechtsverkehr in der fertilen Zeit des Zyklus stattfindet, liegt die Wahrscheinlichkeit bei 30% (2). Da der Zeitpunkt der Ovulation bei den meisten Frauen variiert, ist im Einzelfall das Schwangerschaftsrisiko schwer abzuschätzen. Somit sollte, wenn immer verfügbar, die möglichst effizienteste orale Methode zur NK angewandt werden.

Durch die Einführung von Ulipristalacetat (UPA) 30 mg (EllaOne®) in der Schweiz ist das Spektrum der verfügbaren NK erweitert worden. Es stehen nun zwei orale NK mit unterschiedlichen Eigenschaften zur Verfügung. Dieser Artikel soll vor allem dazu dienen, Ärzten die wichtigsten Informationen zu diesem

Präparat allgemein und im Vergleich zu Levonorgestrel (LNG) 1,5 mg (Norlevo®) übersichtlich und in Kürze zur Verfügung zu stellen. Die Einlage eines kupferhaltigen Intrauterinpressars ist effizienter als beide orale Methoden zur NK, aber sehr aufwendig und nicht immer akzeptabel für die betroffene Frau.

Übersicht über die NK-Methoden

Ältere Methoden zur NK wie das YUZPE-Regime (Ethinylestradiol/Levonorgestrel [LNG]) können das Risiko für eine Schwangerschaft um bis zu 74% reduzieren (3). Die Methode führt bei vielen Frauen zu starker Übelkeit und Erbrechen. Die Effizienz nimmt in dem Masse ab, wie das Intervall zwischen Einnahme und ungeschütztem Geschlechtsverkehr ist. In der Schweiz und in vielen anderen Ländern weltweit wurde das YUZPE-Regimen zugunsten anderer, besser verträglicher und effizienterer Methoden verlassen.

Als Notfallkontrazeptiva stehen heute in der Schweiz folgende Methoden zur Verfügung:

1. Levonorgestrel (LNG; 1,5 mg) (Norlevo®)
2. Ulipristalacetat (UPA; 30 mg) (EllaOne®)
3. kupferhaltige Intrauterinpressare.

Levonorgestrel (Norlevo®)

Levonorgestrel (LNG; 1,5 mg) ist ein synthetisches Gestagen, das seit Jahrzehnten in der Kontrazeption Anwendung findet. LNG ist zugelassen für die Anwendung bis zu 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr. Die Substanz ist in der Schweiz rezeptfrei in Apotheken erhältlich. Im Vergleich zum YUZPE-Regime zeigte eine grosse WHO-Studie die höhere Effizienz und das günstigere Nebenwirkungsprofil von LNG (4, 5). Die Wirkung ist am höchsten in den ersten 24 Stunden und geht in dieser Situation mit einer Schwangerschaftsrate von 1,5% einher. Diese steigt auf 2,6%, wenn erst 48 bis 72 Stunden

Tabelle: **Vergleich verschiedener Methoden zur Notfallkontrazeption**

Substanz	Handelsname	Mögliche Anwendungsdauer nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr	Effizienz in Abhängigkeit vom Anwendungszeitpunkt	Rezeptpflicht	Wirksamkeit	Stillzeit	Interaktionen*	Wichtigste Kontraindikationen
Levonorgestrel 1,5 mg	NorLevo®Uno	0-72 Stunden	52-85%	nein	Bis LH-Anstieg	Ja, aber 6 Stunden aussetzen	*1	Schwangerschaft, schwere Leber- funktionsstörung
Ulipristalacetat 30 mg Zulassung ab 18 Jahren	EllaOne®	0-120 Stunden	> 85%	ja	Bis LH-Peak	nein	*2	Schwangerschaft, schwere Leber- funktionsstörung
Kupferhaltiges Intrauterin- pessar	diverse	0-120 Stunden	99%	Arztbesuch erforderlich, aufwendig, teuer. Vorteil : Sehr effizient, kann belassen werden für die weitere Verhütung.	Vor Implantation	ja	keine	Alle, die auch sonst für die Einlage eines IUP gelten.

* Interaktionen: Beschleunigter Abbau bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, die die hepatischen Enzyme induzieren (v.a. CYP 3A4):
 1. Phenobarbital, Bosentan, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin, Rifabutin, Rifampicin, Griseofulvin, Efavirenz, Felbamat, Neviparin, Ritonavir, Topiramid, Johanniskraut.
 2. Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Griseofulvin, Ritonavir, Johanniskraut.

nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr das Präparat eingenommen wird (6–8). Bei Verabreichung mindestens zwei Tage vor dem Peak des luteinisierenden Hormons (LH) verhindert oder verzögert LNG diesen und somit auch die Ovulation (9–11). Hat der LH-Anstieg allerdings bereits begonnen, kann LNG die Ovulation nicht mehr verhindern (12). In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass LNG die Implantation nicht verhindert. Tierstudien bestätigen, dass LNG keinen Einfluss auf die Befruchtung oder Implantation hat (13). Kontraindikationen für die Anwendung und Interaktionen sind in der *Tabelle* aufgeführt. Gehäufte Nebenwirkungen (> 10%) sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Bauchschmerzen/Dysmenorrhö (14). Erbrechen oder Durchfall treten bei weniger als 10% der Frauen auf. Die Menstruation kann sich nach vorn oder hinten verschieben. 71% von 1031 Frauen bluten innerhalb von 7 Tagen um den Zeitpunkt der erwarteten Periode (14).

Ulipristalacetat (EllaOne®)

UPA ist ein Progesteronrezeptormodulator, dessen Wirkung auf seiner starken Bindungsaffinität in Bezug auf den Progesteronrezeptor beruht. Als NK ist UPA für die Anwendung bis zu 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr zugelassen. Im Gegensatz zur Zulassung in den EU-Ländern ist die Zulassung in der Schweiz auf Frauen ab dem Alter von 18 Jahren beschränkt. Die Effizienz ist am höchsten, wenn die Anwendung in den ersten 24 Stunden erfolgt. UPA ist noch während des LH-Anstiegs wirksam, aber nicht mehr, wenn der LH-Peak erreicht ist (12). Mittlerweile wurde UPA bei knapp 1,4 Millionen Frauen angewandt und kann als sehr sicheres Medi-

kament bezeichnet werden (15). Es liegen Berichte über 28 Geburten nach UPA-Anwendung vor (15). Alle Kinder wurden als gesund beurteilt. Kontraindikationen für die Anwendung und Interaktionen sind in der *Tabelle* aufgeführt. Häufige Nebenwirkungen (> 10%) sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Dysmenorrhö. Erbrechen oder Durchfall treten bei weniger als 10% der Frauen auf (14). Die Menstruation kann sich nach vorne oder hinten verschieben. 76% von 1013 Frauen bluten innerhalb von 7 Tagen um den Zeitpunkt der erwarteten Periode (14).

Kupferhaltige Intrauterinpessare (CU-IUP)

Die Einlage eines CU-IUP zur Verhinderung einer Schwangerschaft innerhalb von 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr ist für die betroffene Frau erheblich aufwendiger, teilweise auch unangenehmer und teurer als eine orale NK. Die Hauptvorteile dieser Methode sind die enorm hohe Effizienz (99%) und die Möglichkeit, das IUP als Antikonzeptionsmethode länger zu belassen. Frauen, die in einer Zyklusphase mit sehr hohem Schwangerschaftsrisiko ungeschützt waren und keinesfalls schwanger werden möchten oder dürfen (medizinische Indikation), sollten über diese Möglichkeit mit ihren Vor- und Nachteilen informiert werden. In der Schweiz ist in der Regel der Zugang zu dieser Methode, die auch nach 72 Stunden sehr effizient ist, gegeben.

Vergleich von Norlevo® und EllaOne®

Die Wirksamkeit der Notfallverhütung wird in den meisten Studien überschätzt, weil der Grossteil der

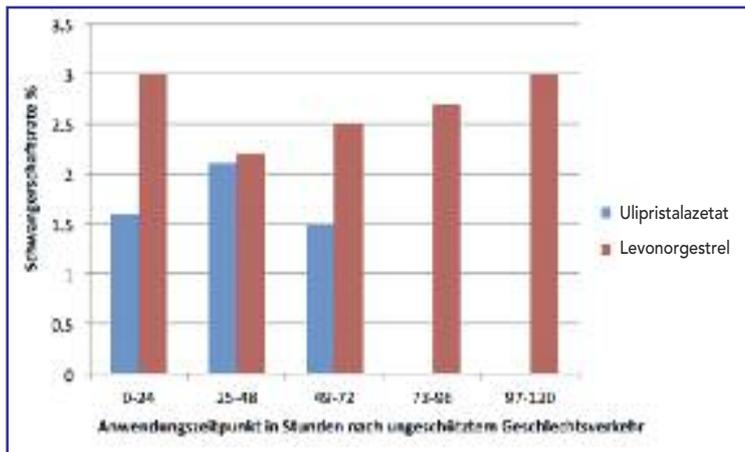


Abbildung: Schwangerschaftsrate von Ulipristalacetat (UPA) im Vergleich zu Levonorgestrel (LNG) in Abhängigkeit von der Zeitdauer der Einnahme nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr (modifiziert nach A.F. Glacier, Lancet 2010: 558)

Anwenderinnen die die NK zu einem Zeitpunkt im Zyklus eingenommen hatte, an dem keine Schwangerschaft eingetreten wäre. Die kritischen Tage bezüglich des Eintretens einer unerwünschten Schwangerschaft sind die Tage direkt vor der Ovulation. Bei einer Überlebensdauer der Spermien im Genitaltrakt von bis zu 5 Tagen müsste eine gute NK den Eisprung um mindestens 5 Tage hinauszögern.

Sicherheit und Nebenwirkungsprofil

Brache und Kollegen untersuchten in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie bei 35 Frauen, ob die Gabe von UPA bei einem Follikeldurchmesser von 18 mm die Ovulation noch verhindern kann (12): Während es in der Plazebogruppe bei allen Frauen innerhalb von 5 Tagen zur Follikelruptur kam, erfolgte diese in der UPA-Gruppe bei 67,6% der Frauen 5 bis 10 Tage später. Bei den restlichen 32% fiel die UPA-Gabe mit dem LH-Peak zusammen, also dem Zeitpunkt, zu dem auch dieses Notfallkontrazeptivum nicht mehr wirksam ist. LNG konnte 94% der Ovulationen verhindern, wenn der Follikel nicht grösser als 12 bis 14 mm war; in der kritischen Phase einer Follikelgröße von ≥ 18 mm wurde die Ruptur dagegen nur in 13% der Zyklen verhindert, also deutlich seltener als unter UPA.

Die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil der beiden Substanzen in der täglichen Anwendung wurden in einer grossen, randomisierten Studie (> 1100 Frauen pro Anwendungsgruppe) untersucht (14). In der *Abbildung* sind die Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Zeitdauer der Einnahme einer der beiden Substanzen bis zu 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr dargestellt.

Eine Metaanalyse von > 1600 Anwenderinnen bei der oralen NK zeigt die signifikant höhere Effizienz von UPA im Vergleich zu LNG (14).

Folgerungen

Wenn sich in der täglichen Praxis eine Patientin nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr vorstellt, weiss man, bei unterschiedlichen Zykluslängen, in der Regel nicht, wie nah die Ovulation ist oder ob sie eventuell bereits stattgefunden hat. Es ist aufgrund der oben genannten Daten deshalb sinnvoll, die effizientere Methode, also UPA, bevorzugt zu verschreiben. Andererseits muss immer wieder betont werden, dass die schnelle Anwendung erheblich zur Effizienz beiträgt. Gibt es also für eine Frau nicht die Möglichkeit, UPA in kurzer Frist zu erhalten, sollte LNG angewandt werden.

Praktische Aspekte bei der Anwendung von UPA oder LNG

Falls Erbrechen innerhalb von zwei Stunden nach der Anwendung auftritt, wird empfohlen, die Tabletten erneut einzunehmen.

Da die Ovulation häufig nur verzögert und nicht verhindert wird, wird empfohlen, nach einer Notfallkontrazeption ein lokales Verhütungsmittel (Kondom, Spermizid, Portiokappe) so lange anzuwenden, bis die nächste Menstruation einsetzt.

Eine wiederholte Anwendung von LNG 1,5 mg oder UPA innerhalb eines Menstruationszyklus sollte wegen der unerwünscht hohen Hormonbelastung für die Patientin und der Möglichkeit schwerer Zyklusstörungen unterbleiben. Frauen, die wiederholt um eine Notfallkontrazeption ersuchen, sollte geraten werden, die Anwendung von Langzeit-Kontrazeptionsmethoden zu erwägen.

Bei *stillenden Frauen* ist zu beachten:

Levonorgestrel tritt in die Muttermilch über. Bei Einnahme von NorLevo[®] 1,5 mg während der Stillzeit sollte das Stillen für 6 Stunden ausgesetzt und während dieser Zeit abgepumpt und die Milch verworfen werden. Es wird daher empfohlen, unmittelbar vor Einnahme der Tablette zu stillen.

UPA (*EllaOne*[®]) sollte laut «Arzneimittel-Kompendium» in der Stillzeit nicht angewandt werden, da bisher keine Daten zu einem möglichen Übertritt der Substanz in die Muttermilch vorliegen.

Auf Interaktionen durch andere Arzneimittel muss bei Verschreibung geachtet werden (*Tabelle*).

Gibt es Risikofaktoren für das Versagen der oralen Notfallkontrazeption?

Glazier und Kollegen analysierten die Daten von mehr als 3600 Frauen, die in vergleichenden Studien entweder LNG oder UPA als Notfallkontrazeptivum angewandt hatten, bezüglich der Frage, welche Faktoren mit einem möglichen Versagen der Notfallkontrazeption assoziiert sind (16). Insgesamt wurden in den Kollektiven 60 Schwangerschaften festgestellt

(unter UPA n = 22; unter LNG n = 38). Als mögliche Einflussfaktoren auf den Effekt der NK genannt wurden die Faktoren Alter, BMI und Gewicht, Zeitintervall zwischen ungeschütztem Geschlechtsverkehr und NK, weiterer ungeschützter Geschlechtsverkehr im gleichen Zyklus nach NK, frühere Schwangerschaften sowie die Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden aufgrund des Zeitpunktes im Zyklus, an dem die NK angewandt wurde. Das fertile Fenster war definiert als «5 Tage vor bis 1 Tag nach Ovulation». Die Studie zeigte:

- **ein signifikant erhöhtes Schwangerschaftsrisiko bei Anwendung von UPA** (relatives Risiko, RR: 2,1) und LNG (RR: 3,6) **in der fertilen Phase**. Da die Ovulation in der fertilen Phase verzögert, aber nicht verhindert wird, war das Risiko für eine Schwangerschaft erwartungsgemäss besonders erhöht, wenn die Anwenderinnen weiteren ungeschützten Geschlechtsverkehr im gleichen Zyklus hatten (unter LNG RR: 7,3; unter UPA RR: 5,6).
- **Auch der BMI spielte eine Rolle:** Bei adipösen Frauen ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) war das Risiko, schwanger zu werden – gegenüber normalgewichtigen Frauen –, unter UPA **um das 2,6-Fache erhöht**, unter LNG **um das 5,8-Fache**. Dies entfachte die Diskussion, ob es überhaupt vertretbar sei, bei adipösen Frauen LNG als NK weiter einzusetzen. Die Europäische Arzneimittelkommission hat diese Frage geprüft und ist aufgrund der momentanen Datenlage zu dem Schluss gekommen, dass es nicht klar bewiesen ist, dass LNG bei adipösen Frauen unwirksam ist. Daher darf LNG auch bei Adipositas als NK weiterhin angewandt werden. Dies ist deshalb besonders sinnvoll, weil UPA, bisher nur über Rezept erhältlich, nicht immer als bessere Option zur Verfügung steht.

Konklusion für die Praxis

UPA, ein in der Schweiz seit knapp einem Jahr zugelassenes, rezeptpflichtiges Notfallkontrazeptivum (NK), zeigte in der Metanalyse von zwei grossen Studien eine höhere Effizienz im Vergleich zu LNG. Das Anwendungsfenster ist 48 Stunden grösser. Die Nebenwirkungen der Präparate sind vergleichbar. In der fertilen Zeit wird die Ovulation verzögert, sodass eine Kontrazeption nach Anwendung einer NK bis Zyklusende unbedingt erforderlich ist. NK sollten möglichst innerhalb von 24 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr abgegeben werden. Eine bereits bestehende Schwangerschaft sollte vorher ausgeschlossen werden. ■



PD Dr. med. Gabriele Susanne Merki-Feld
Abteilungsleiterin
Kontrazeption und Adoleszenz
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: Gabriele.Merki@usz.ch

Merkmale

Notfallkontrazeption unter besonderer Berücksichtigung von Ulipristalacetat (UPA)(EllaOne®)

- **Die Wirksamkeit der Notfallkontrazeption** sinkt mit längerem Zeitabstand zum ungeschützten Geschlechtsverkehr. Optimal wäre die Anwendung innerhalb von 24 Stunden.
- **UPA ist zugelassen zur Notfallkontrazeption bis zu 120 Stunden** nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr bei Frauen ab 18 Jahren.
- **UPA ist rezeptpflichtig, LNG nicht.**
- **UPA verzögert die Ovulation** auch noch in der kritischen Phase des LH-Anstiegs und ist effizienter als LNG.
- **Da die Ovulation mit UPA und LNG** in der kritischen Zeit **verzögert, aber nicht verhindert wird**, ist eine **zusätzliche Verhütung** bis zur nächsten Menstruation **unbedingt erforderlich**.
- **Nebenwirkungen** von UPA sind gering und vergleichbar mit LNG.
- **Die Menstruation nach Anwendung** kann einige Tage früher oder später eintreten. Falls es mehr als 7 Tage nach der erwarteten Menstruation zu keiner Blutung gekommen ist, empfiehlt sich ein Schwangerschaftstest.

Quellen:

1. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception*. 2003; 67: 259–265.
2. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*. 1998; 352: 428–433.
3. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013; 29 Suppl 1: 1–14.
4. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1058–1064.
5. Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 8: CD001324.
6. 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*. 1998; 352: 1939.
7. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002; 360: 1803–1810.
8. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*. 1999; 353: 721.
9. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*. 2001; 64: 227–234.
10. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception*. 2004; 69: 373–377.
11. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0,75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception*. 2004; 70: 442–450.
12. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. 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.
13. Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes MA, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod*. 2004; 19: 1352–1356.
14. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 555–562.
15. Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol JL. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception*. 2014; 89: 431–433.
16. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, et al. 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.

Interessenkonflikte: Die Autorin hat als Referentin und Adviser für Bayer, MSD und HRA Pharma gearbeitet. In Zusammenhang mit diesem Artikel sind keine Gelder von den Firmen geflossen.