

Neue Möglichkeit der hormonellen Notfallkontrazeption

Eva Franz, Brigitte Frey Tirri, Isabelle Arnet

Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat im Mai 2009 für ellaOne® (Inhaltsstoff Ulipristalacetat, UPA) die Zulassung als Notfallkontrazeptivum erteilt. Die neue Hormonpille kann bis 5 Tage (120 Stunden) nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen werden. Der OTC-Verkauf durch den Apotheker ist noch nicht vorgesehen, die Pille untersteht im europäischen Raum der Rezeptpflicht. Ob und wann das Medikament in der Schweiz auch auf den Markt kommen wird, ist noch unbekannt.

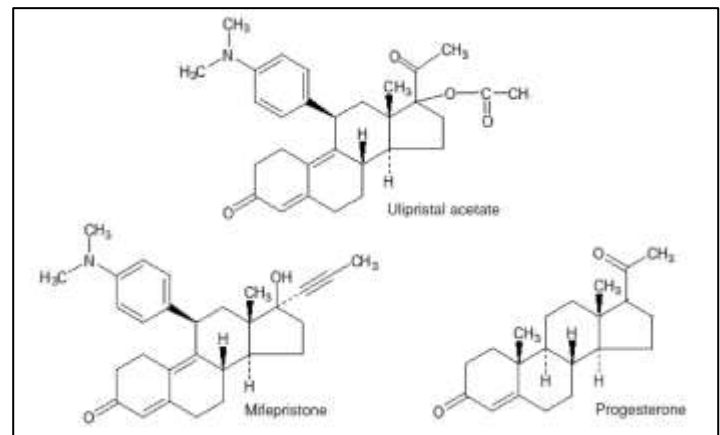
Der Verkauf der „Pille danach“ in den öffentlichen Apotheken ist seit ihrer Einführung in 2002 gut etabliert und ermöglicht eine einfache und schnelle Zugänglichkeit. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die rezeptfreie Abgabe in der Schweiz die Verhütungsgewohnheiten nicht verändert hat und dass das Sexualverhalten nicht risikoreicher geworden ist [1]. Die neuesten Zahlen des Bundesamts für Statistik (2010) zeigen einen leichten Abwärtstrend der Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche seit dem Jahre 2004 [2]. Ob dies auch im Zusammenhang mit der erleichterten Abgabepaxis der Notfallkontrazeption in Offizin-Apotheken steht, steht offen. In der Schweiz werden zurzeit zwei Notfallverhütungsmethoden angewendet (s. Tab. 1):

- Levonorgestrel (LNG) 1,5 mg (Norlevo® Uno): kann bis 72h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr angewendet werden. Rezeptfreier Verkauf in Apotheken und Familienplanungsstellen im Anschluss an ein Beratungsgespräch zwischen dem Apotheker und der Patientin sowie Dokumentation (Protokoll). Das Alter unter 16 Jahre stellt keine Kontraindikation dar.
- Kupferspirale (IUD – intrauterine Device): kann bis zu 120 Stunden (5 Tage) nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder maximal 5

Tage nach dem erwarteten Eisprung von einem Facharzt eingesetzt werden.

Wirkung und klinische Wirksamkeit [3]

Ulipristal (UPA) ist strukturverwandt mit Mifepriston, einem Progesteronantagonist, der zur Unterbrechung einer Schwangerschaft in der Schweiz bis zu einer Amenorrhöedauer von 49 Tagen eingesetzt wird.



UPA ist ein oral wirksamer, synthetischer, selektiver Progesteronrezeptor-Modulator (SPRM) der zweiten Generation mit hoher Affinität zum menschlichen Progesteronrezeptor. Dort weist UPA antagonistische und partiell agonistische Eigenschaften auf. Als Haupteffekt wird die Hemmung bzw. Verzögerung der Ovulation genannt,

wobei der Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. In klinischen, Placebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass das Follikelwachstum sowie die Ovulation dosisabhängig durch UPA gehemmt bzw. verzögert werden, solange der LH-Peak nicht erreicht wird. In anderen Worten, UPA kann bei schon ansteigenden LH-Spiegel, sehr kurz vor der Ovulation, noch eine Verschiebung der Ovulation bewirken (Tag -5 bis -1 vor der Ovulation). Anscheinend zeigt UPA auch eine direkte hemmende Wirkung auf den Eisprung und eine Verzögerung der Endometriumreifung. Ein Einfluss auf die Implantation kann nicht ausgeschlossen werden. Dies erklärt das längere therapeutische Fenster von UPA gegenüber LNG, das für denselben Effekt unabdingbar vor einem LH-Anstieg verabreicht werden muss (Tag -5 bis -3 vor der Ovulation). UPA ist dadurch besonders in den 1 bis 2 Tagen vor der Ovulation wirksamer als LNG; es vermag in dieser Zeitspanne den Eisprung bei 59% der Fälle um 5 Tage zu verzögern, verglichen mit 12% unter Levonorgestrel.

Die Wirksamkeit von UPA wurde in mehreren klinischen Studien, sowie einer Metaanalyse bestätigt. Zwei Studien waren randomisiert, einfach oder doppelblind. Diese verglichen die Schwangerschaftsraten unter UPA und LNG, während die offene Studie Frauen mit ungeschütztem Geschlechtsverkehr, aber ohne Notfallkontrazeption als Vergleichsgruppe hatte. Die Ergebnisse der randomisierten Studien zeigten, dass UPA mindestens so wirksam ist wie LNG bei Einnahme innerhalb von 72 Stunden (Schwangerschaftsrate von 0,9% für UPA vs 1,7% für LNG). Die offene Studie zeigte, dass UPA zwischen 72 bis 120 Stunden nach ungeschütztem Verkehr deutlich besser vor einer

Schwangerschaft schützt als LNG (LNG ist für dieses Zeitintervall von Swissmedic nicht zugelassen). Bei 203 Frauen (UPA n=97/ LNG n=106) traten 3 Schwangerschaften unter LNG auf und keine unter UPA. Hinzu kommt, dass die Wirksamkeit von UPA über 120 Stunden immer gleich hoch ist.

Dosierung und Verabreichung

Eine Tablette UPA 30 mg sollte baldmöglichst, spätestens 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen werden, mit oder ohne Nahrung. Eine bereits bestehende Schwangerschaft muss vorab ausgeschlossen werden. UPA sollte eine regelmässige Kontrazeption nicht ersetzen. Wegen seiner hohen Affinität an den Progesteronrezeptor kann UPA die Wirkung gestagenhaltiger Arzneimittel beeinträchtigen, sodass die kontrazeptive Wirksamkeit von Mikropillen oder rein gestagenhaltigen Präparaten vermindert sein kann. Nach Einnahme von UPA unter einer hormonellen Verhütungsmethode wird deshalb bis zur nächsten Abbruchblutung eine zusätzliche Barrieremethode empfohlen. Eine Mehrfacheinnahme während eines Zyklus ist nicht empfohlen, bei LNG ist dies möglich.

UAWs und Interaktionen

Die unerwünschten Wirkungen nach der Einnahme von UPA sind denen von LNG ähnlich. Sehr häufig ($\geq 10\%$) wurden in den klinischen Studien Kopfschmerzen, Übelkeit und Bauchschmerzen, häufig ($\geq 1\%$ bis 10%) Dysmenorrhoe, Müdigkeit und Schwindel gemeldet. Die Länge des Zyklus ist meistens verlängert nach UPA (um ca. 2 Tage) bzw. verkürzt nach LNG (um ca. 1 Tag). UPA zeigte embryonale Auswirkungen in Tierstudien. Die Sicherheit in Bezug auf menschliche Embryonen ist nicht bekannt. UPA (wie auch LNG) wird in

vitro durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Ritonavir, Johanniskraut) kann zu einer Erniedrigung des Plasmaspiegels von UPA und einer verminderten Wirksamkeit führen und wird deshalb nicht empfohlen. Die klinische Relevanz der Interaktion mit CYP3A4-Inhibitoren (Itraconazol, Ketoconazol, Clarithromycin etc.) ist nicht bekannt. Substanzen, welche den gastrischen pH erhöhen (Protonenpumpenhemmer, H₂-Antagonisten, Antazida) können die Plasmaspiegel von UPA vermindern und werden deshalb nicht zur gleichzeitigen Einnahme empfohlen.

Konklusion

Gebrauch eines Medikamentes oder einer Spirale nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr zur Vermeidung einer unerwünschten Schwangerschaft. Die hormonellen Methoden gelten als angenehmer als die Spirale, obwohl letztere die effektivste Methode bleibt. Mit der neuen „Pille danach UPA“ wird das Zeitfenster für eine hormonelle, orale Notfallkontrazeption um 48 Stunden verlängert, d. h. von 72 Stunden auf 120 Stunden erhöht. UPA ist mindestens gleichwirksam wie LNG bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil. Im Gegensatz zu LNG kann UPA den Eisprung auch dann verzögern, wenn es im fortgeschrittenen Stadium des Follikelwachstums verabreicht wird. Nachteilig auf die Verfügbarkeit der „Pille danach - UPA“ wirkt sich Rezeptpflicht und der hohe Preis aus. Welchen Platz UPA in der Notfallkontrazeption in der Zukunft einnehmen wird, ist noch offen. Levonorgestrel bleibt vorderhand das Mittel der Wahl.

Die IENK Gruppe*

Die IENK (Interdisziplinäre Experten-
gruppe Notfallkontrazeption) setzt sich

zusammen aus Ärztinnen, Beraterinnen für Familienplanung, Vertretern der Universität Basel (Pharmaceutical Care Research Group) und von PLANeS sowie in der Offizin tätigen Apothekerinnen. Ihr Ziel ist es, sowohl die optimale Beratung zur Notfallkontrazeption und zur regulären Verhütung in Apotheken und Familienplanungsstellen zu unterstützen als auch die Zusammenarbeit zwischen den ÄrztInnen/BeraterInnen aus Spitälern und Familienplanungsstellen und den ApothekerInnen zu fördern.

Korrespondenzadresse

Eva Franz
Murfeldweg 7
3006 Bern
E-Mail: evamaria.franz@gmail.com

Literatur

- (1) Arnet I, Frey Tirri B, Zemp Z, et al. Emergency hormonal contraception in Switzerland: A comparison of the user profile before and three years after deregulation. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009;14(5): 349-356
- (2) Berrut S. Bundesamt für Statistik BFS, Sektion Gesundheit der Bevölkerung. Statistik des Schwangerschaftsabbruchs 2009 [online]. Verfügbar unter: www.admin.ch/br/aktuell/00091/index.html?lang=de&msg-id=33638 (zuletzt abgerufen am 15.1.2011)
- (3) European Medicines Agency EMA. CHMP assessment report for EllaOne - ulipristal acetate. Doc ref: EMEA/261787/2009 2009 [online]. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf (zuletzt abgerufen am 3.8.2011)
- (4) Denby A for the London New Drugs Group. APC/ DTC briefing document: ulipristal acetate (ellaOne®). September 2009 [online]. Verfügbar unter: www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Ulipristal-acetate-ellaOne/?query=ellaone&rank=93
- (5) Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare FSRH. Ulipristal acetate (ellaOne®) - new product review. October

- 2009 [online]. Verfügbar unter: www.fsrh.org/pdfs/ellaOneNewProductReview1009.pdf (zuletzt abgerufen am 03.08.2011)
- (6) Brache V, Cochon L, Jesam C, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010;25(9):2256-63
- (7) 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(6):442-50
- (8) Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception, a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(5):1089-97
- (9) 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(9714):555-62
- (10) Fine P, Mathe H, Ginde S, et al. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (2 Pt 1): 257-63
- (11) McKeage K, Croxtall JD. Ulipristal acetate: a review of its use in emergency contraception. *Drugs* 2011; 71(7):935-45
- (12) European Medicines Agency. Ulipristal acetate 30mg: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf (zuletzt abgerufen 27.7.2011)
- (13) Rabe T für den Arbeitskreis „Postkoitale Kontrazeption“ der deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. *Postkoitale Kontrazeption. Frauenarzt* 2009;50(9):784-8

Dieser Artikel wurde im Auftrag der Autorengruppe für evidenzbasierte Pharmazie und in Zusammenarbeit mit der Interdisziplinären Expertengruppe Notfallkontrazeption IENK* geschrieben von Eva Franz, Apothekerin, Dr. med. Brigitte Frey Tirri, Leitende Ärztin an der Frauenklinik des Kantonsspitals Bruderholz und Dr. Isabelle Arnet, Pharmaceutical Care Research Group Universität Basel. Gegengelesen wurde der Artikel von Dr. Marianne Beutler, Thomas Kappeler, Dr. Anita Thomae, Dr. Christina Ruob Fuchs, Prof. Kurt Hersberger, Christine Sieber.

Tabelle 1: Methoden der postkoitalen Kontrazeption im Vergleich

Behandlung	Substanz	Erstanwendung nach ungeschütztem Verkehr	Wirksamkeit	Kommentar
Levonorgestrel	1,5 mg (Einzeldosis)	0-72 Std.	96 - 98% Abnahme mit der Zeit	Gängige Methode in CH und D
Levonorgestrel	0,75 mg (2 Dosen alle 12h)	0-72 Std.	75 - 85%	In CH und D nicht mehr verfügbar
Ulipristal	30 mg (Einzeldosis)	0-120 Std.	98% über Zeit konstant	Europäische Markteinführung in 2009. CH?
Kupfer-IUD		0-120 Std. nach dem frühesten berechneten Tag der Ovulation	99%	Verfügbar in CH und D – wirksamste Methode
Mifepriston	10, 50 oder 600 mg (Einzeldosis)	0-120 Std.	85 - 100%	Nur in China und Russland für diese Indikation zugelassen
Estrogen/ Gestagen	100 µg EE + 0,5 mg LNG (2 Dosen alle 12h)	0 - 72 Std.	75%	Verfügbar, jedoch off-label!
Hohe Estrogendosis	5 mg EE (täglich für 5 Tage)	0 - 72 Std.	75%	Obsolet!

EE: Ethinylestradiol

LNG: Levonorgestrel

Tabelle 2: Vergleich der Notfallkontrazeptionsmethoden Levonorgestrel, Ulipristalacetat und Kupferspirale

	Levonorgestrel (LNG)	Ulipristalacetat (UPA)	Kupferspirale (IUP)
Wirkungsprinzip	<p>Gestagen</p> <p>Stört die Ovulation und behindert den Ei- und Spermientransport. Es gibt keine Evidenz, ob es vor einer Embryoimplantation schützt. Es führt nicht zum Abbruch einer implantierten Schwangerschaft.</p>	<p>Selektiver Progesteron-Rezeptor-Modulator (SPRM)</p> <p>Verschiebt die Ovulation (eventuell direkte hemmende Wirkung auf den Eisprung) und beeinflusst die Entwicklung des sekretorischen Endometriums. Ein Einfluss auf die Implantation kann nicht ausgeschlossen werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale Wirkung auf Uterus, Tuba uterina und Zervix ▪ toxische und hemmende Wirkung auf Spermien ▪ Entzündungsreaktion des Endometriums: cytotoxische Enzyme verhindern eine Nidation ▪ Entzündungszellen wie Makrophagen phagozytieren Spermien ▪ Behinderung des Eizell- und Spermientransportes
Einnahmemodus / Einsetzmodi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Tablette à 1,5 mg ▪ Einnahme möglichst in den ersten 12 Stunden nach GV ▪ Einnahme vor dem Essen ▪ tritt innerhalb 3 Stunden nach Einnahme Erbrechen auf, ist die Einnahme zu wiederholen ▪ mehrmalige Einnahme innerhalb eines Menstruationszyklus ist möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Tablette à 30 mg ▪ Einnahme möglichst früh nach GV ▪ unabhängig einer Mahlzeit ▪ tritt innerhalb 3 Stunden nach Einnahme Erbrechen auf, ist die Einnahme zu wiederholen ▪ die wiederholte Einnahme während eines Menstruationszyklus wird vom Hersteller nicht empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einsetzen der Spirale durch einen geübten Gynäkologen ▪ 5-6 Wochen nach Einsetzen Überprüfung des korrekten Sitzes mittels Ultraschall ▪ Nutzung des IUD während 5 - 10 Jahren

Wirksamkeit	0-72 Stunden nach ungeschütztem GV	0-120 Stunden nach ungeschütztem GV	0-120 Stunden oder spätestens 5 Tage nach erwarteter Ovulation nach ungeschütztem GV
Kinder und Jugendliche	Über die Anwendung bei Frauen unter 16 Jahren liegen nur sehr beschränkte Daten vor. Die Anwendung bei Mädchen unter 16 Jahren stellt jedoch keine Kontraindikation dar. Bei jüngeren Mädchen soll ein Zusammenhang mit sexueller Gewalt ausgeschlossen werden. Nachbetreuung ist wichtig!	Jugendliche ab 18 Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit ist nur bei Frauen ab 18 Jahren durch Studien belegt.	Kann auch bei Nulligravidae eingesetzt werden. Entscheid liegt beim Arzt.
Einnahmeort/Verfügbarkeit	Arzt, Familienplanungsstellen, Rezeptfrei in Apotheken erhältlich (Gespräch mit Apotheker obligatorisch und Dokumentation)	Arzt (Rezeptpflicht in EU)	Arzt (Gynäkologe)
Vorbestehende Schwangerschaft	LNG sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, führt jedoch nicht zu einem Abbruch der Schwangerschaft.	Eine bereits bestehende oder vermutete Schwangerschaft stellt eine Kontraindikation dar.	Eine bereits bestehende oder vermutete Schwangerschaft muss vor Einnahme ausgeschlossen werden.
Laktation	LNG tritt in geringem Mass in die Muttermilch über. Es muss aber keine Muttermilch verworfen werden.	Übertritt in Muttermilch unklar. Unterbruch des Stillens während 36 Stunden nach Einnahme von UPA wird vom Hersteller empfohlen.	Kann ohne Bedenken eingesetzt werden.
Nebenwirkungen	Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unterleibsbeschwerden u.a.	Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unterleibsbeschwerden u.a.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektionsrisiko (v.a. im ersten Monat nach Einsetzen)

			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypermenorrhoe, Metrorrhagien, Dysmenorrhoe ▪ Unterleibs- oder Kreuzschmerzen bei Dislokation.
Verschiebung der nächsten Menstruation	<p>Periode kann früher, pünktlich oder später auftreten. Falls keine Periode innerhalb 3 Wochen nach Einnahme auftritt, oder die Periode schwächer als gewohnt ist, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.</p>	<p>Periode kann früher, pünktlich oder später auftreten. Falls keine Periode innerhalb 3 Wochen nach Einnahme auftritt, oder die Periode schwächer als gewohnt ist, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.</p>	
Verhütung nach Einnahme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kondome ▪ Falls Patientin eine hormonelle Kontrazeptionsmethode benützt, kann nach einem differenzierten Schema gehandelt werden (siehe Artikel AKA „Pille danach“ 2008). (Diesen Artikel finden Sie im öffentlichen Bereich von www.pharmasuisse.org unter → Dienstleistungen → Publikationen → AKA-Artikel. Weitere Unterlagen (Protokoll) finden Sie ebenfalls im Mitgliederbereich unter → Dienstleistungen → Angebot → Vorlagen, Musterverträge und Leitlinien). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kondome ▪ Falls Patientin eine hormonelle Kontrazeptionsmethode benützt, soll trotzdem zusätzlich ein Kondom bis zur nächsten Menstruation verwendet werden (verminderte Wirkung der hormonellen Kontrazeptionsmethode durch UPA). 	
Interaktionen	<p>In vitro Metabolisierung über CYP3A4.</p>	<p>In vitro Metabolisierung über CYP3A4.</p>	

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leberenzyminduktoren: verstärkter Metabolismus von LNG. 2. Leberenzyminhibitoren: können LNG-Spiegel erhöhen 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leberenzyminduktoren: Erniedrigte Plasmaspiegel von UPA mit eventuellem Einfluss auf das Wirkungsvermögen. Die gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen. 2. Leberenzyminhibitoren: Potente CYP3A4 Inhibitoren können UPA erhöhen. Klinische Relevanz: noch nicht bekannt. 3. UPA kann theoretisch mit progesteronhaltigen Medikamenten interagieren und deren Verhütungswirkung beeinträchtigen (z.B. kombinierte Pillen). Nach Einnahme von UPA und Verhütungspille muss bis zur nächsten Abbruchblutung ein zusätzliches lokales Verhütungsmittel (Kondom) angewendet werden. 4. Substanzen, welche den gastrischen pH erhöhen (z. B. Antazida, H₂-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer) können die Plasmaspiegel von UPA vermindern. Die gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen. 	
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bekannte Überempfindlichkeit gegen LNG oder einen der Hilfsstoffe ▪ Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bekannte Überempfindlichkeit gegen UPA oder einen der Hilfsstoffe ▪ Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akute entzündliche Unterleibserkrankungen ▪ Schwangerschaft

	<ul style="list-style-type: none">▪ Schwere Leberfunktionsstörungen, z.B. Porphyrrie	<ul style="list-style-type: none">▪ Schwere Leberfunktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none">▪ Kupferallergie, M. Wilson▪ Erhöhtes Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen (relative Kontraindikation, Abschirmung mit Antibiotika möglich)
--	--	---	--