

Kann bei der Anwendung der „Pille-danach“ davon ausgegangen werden, dass die angestrebte Wirkung durch einen kontrazeptiven und nicht durch einen nidationsverhindernden Wirkungsmechanismus erreicht wird?

Stellungnahme – Version 1.1.– Stand 9.2.2013

Die Erkenntnisse in der Medizin und der Pharmazie unterliegen – wie bei anderen Wissenschaften auch – stetigen Veränderungen durch neue Befunde. Der Autor hat große Sorgfalt darauf verwendet, dass die in dieser Stellungnahme gemachten Angaben dem derzeitigen Wissenstand entsprechen. Das entbindet den ärztlichen oder pharmazeutischen Nutzer aber nicht von der Verpflichtung seine Verordnung bzw. Abgabe in eigener Verantwortung zu treffen.

Dr.phil.nat. Andreas L.G. Reimann, MBA
Apotheker, admedicum® - patientenzentrierte Lösungen

Ringelplatzstrasse 35
50996 Köln
Tel.: 0221-985455-0
FAX: 0221- 985455-1
andreas.reimann@admedicum.de
www.admedicum.de

Erklärung zu Interessenkonflikten:

Der Autor hat keine materiellen oder immateriellen Interessenkonflikte im Hinblick auf pharmazeutische Unternehmer, die Produkte, die Gegenstand dieser Stellungnahme sind, herstellen und/oder vertreiben.

I. Hintergrund und Fragestellung

Nach katholischer Lehre ist jeder Abbruch einer Schwangerschaft nach Verschmelzung von Ei- und Samenzelle als Abtreibung zu betrachten und absolut unerlaubt¹. Diese Definition geht über die in Deutschland zur Zeit geltende Rechtslage hinaus, die einen Schwangerschaftsabbruch erst nach abgeschlossener Nidation (vgl. § 218 Abs.1 StGB) annimmt. Wenn im nachfolgenden daher von „frühabtreibend“ gesprochen wird, ist damit die Verhinderung der Nidation und somit der Abbruch der Schwangerschaft im Sinne der katholischen Lehrmeinung gemeint. Die hierfür häufig gebrauchten Begriffe „Notfallkontrazeption“, „Nachverhütung“ oder „Emergency Contraception“ verundeutlichen den komplexeren Tatbestand. Es wird daher nachgehend neutral von Postkoitaler Intervention (PI) gesprochen.

Das Lehramt der katholischen Kirche lehnt - auch im Falle einer mutmaßlichen Vergewaltigung - jedenfalls die Anwendung der „Pille danach“ ab, wenn diese nidationsverhindernd und somit frühabtreibend wirkt^{2 3}.

Ausgelöst durch einen aktuellen Fall in einer Kölner Klinik in katholischer Trägerschaft⁴ stellen sich folgende Fragen:

a) Darf im Falle einer mutmaßlichen Vergewaltigung in Übereinstimmung mit dem Lehramt der katholischen Kirche die „Pille-danach“ verordnet bzw. abgegeben werden, wenn die erwünschte Wirkung, nämlich die Verhinderung einer Schwangerschaft, ausschließlich auf einem kontrazeptiven und nicht auf einem nidationsverhindernden Wirkungsmechanismus beruht?

b) Mit welcher Sicherheit kann bei den zur Zeit verfügbaren Methoden zur PI davon ausgegangen werden, dass diese kontrazeptiv und nicht nidationsverhindernd und somit frühabtreibend wirken?

Die erste Frage ist keine medizinisch-naturwissenschaftliche, sondern eine moraltheologische, die vom authentischen Lehramt zu beantworten ist. Diese Ausarbeitung beschäftigt sich daher ausschließlich mit der zweiten Frage.

Ziel dieser Ausarbeitung ist die zusammenfassende Darstellung der veröffentlichten Evidenz zum gegenwärtigen Zeitpunkt. Es handelt sich jedoch nicht um einen systematischen Review. Vielmehr wird neben Primärliteratur auch ausdrücklich auf aktuelle Übersichtsarbeiten Bezug genommen.

Der Autor ist sehr am fachlichen kollegialen Austausch interessiert und begrüßt daher eine kritische Kommentierung. Im Lichte dieser Kommentare behält er sich eine Weiterentwicklung dieser Stellungnahme vor.

II. Evidenzlage

A. Verfügbare Methoden zur postkoitalen Intervention

Nur während einer relativ kurzen Zeit des weiblichen Zyklus ist eine Befruchtung wahrscheinlich. Dies resultiert daraus, dass nach der Ovulation die Eizelle nur ca. 12-24 Stunden befruchtungsfähig ist und die Spermien nur 3 bis 5 Tage überleben können. Somit besteht 4-5 Tagen vor der Ovulation und ca. ein Tag danach eine hohe Empfängniswahrscheinlichkeit nach dem Geschlechtsverkehr. Sie ist am höchsten an den beiden Tagen vor dem Eisprung. Postkoitale Intervention kann unterschiedliche Ansatzpunkte haben: a) die Reduzierung der Spermienfunktion, b) die Verzögerung der Eizellreifung, c) die Hemmung oder Verzögerung des Eisprungs, d) die Störung der Wanderung der befruchteten Eizelle durch den Eileiter, e) die Beeinträchtigung der embryonalen Entwicklung, f) die Verhinderung der Einnistung des Embryos in die Gebärmutter und g) die Störung der Funktion des Gelbkörpers¹⁷. Während die Mechanismen a,b und c die Zeugung verhüten, verhindern die Mechanismen d bis f die erfolgreiche Nidation und wirken damit frühabtreibend. Der Mechanismus g könnte darüber hinaus auch im gesetzlichen Sinne abtreibend wirken.

In Deutschland zugelassen sind als pharmakologische Interventionen („Pille danach“) PiDaNa[®] (1,5 mg Levonorgestrel, LNG) sowie ellaOne 30 mg[®] (30 mg Ulipristalacetat, UPA). Pharmazeutischer Unternehmer (pU) beider Präparate ist HRA Pharma (Paris). Darüber hinaus steht als Medizinprodukt die Kupferspirale, die auch als „Spirale danach“ verwendet werden kann, zur Verfügung. Nicht zugelassen ist die niedrigdosierte Anwendung von Mifepristone (in Deutschland nur als Abortivum Mifegyne[®]), die vor allem in China weit verbreitet ist.

B. Levonorgestrel 1,5 mg

Levonorgestrel ist ein synthetisches Gestagen. In der Fachinformation des Handelspräparates PiDiNa[®] ⁵ heißt es zum Wirkungsmechanismus:

„Die genaue Wirkungsweise von PiDaNa 1,5 mg ist nicht bekannt. Es wird angenommen, dass Levonorgestrel bei dem verwendeten Dosierungsschema die Ovulation unterdrückt und somit eine Befruchtung verhindert, wenn der Geschlechtsverkehr in der präovulatorischen Phase stattgefunden hat, in der die Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung am höchsten ist. Es könnte ebenfalls die Implantation verhindern.“

Demgegenüber betonen die International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) und das International Consortium for Emergency Conception (ICEC) in einem gemeinsamen Statement⁶ vom März 2011, dass die Verhinderung oder Verzögerung der Ovulation der möglicherweise einzige Wirkungsmechanismus sei und die Einnistung einer bereits befruchteten Eizelle nicht verhindert werde. Es wird empfohlen anderslautende Formulierungen in Zulassungsdokumenten (bspw. wie oben zitiert) zu streichen. Die Stellungnahme der beiden Organisationen beruht auf präklinischen Studien sowie klinisch-experimentellen Untersuchungen an insgesamt 142 Patienten. Die Interpretation dieser zugrundeliegenden Evidenz wird allerdings u.a. aufgrund methodischer Mängel der Studien in einem kurzen Übersichtsartikel angezweifelt⁷. Eine

Wirkung von LNG auf die immunsuppressiven Eigenschaften des Endometriums und damit auch eine Beeinflussung der postkonzeptionellen Prozesse sei zumindest nicht ausgeschlossen. Die Autoren dieser Publikation schließen, dass die Evidenzlage nicht vollständig die Annahme unterstützt, dass LNG als postkoitale Intervention durch Ovulationshemmung Schwangerschaften vermeidet.

Eine mögliche Wirkung von LNG auf postkonzeptionelle Prozesse wird auch mit pharmakologischen Überlegungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Progesteron als natürlichem Liganden begründet. Eine bei der PI eingesetzte Dosis, die 40-50 mal höher sei als die bei der „Minipille“ eingesetzte, könne zu einer Down-Regulation von Progesteronrezeptoren und auch zu einer verminderten Freisetzung von Leukämie-Inhibitionsfaktor (LIF) führen. Dieser sei wiederum für eine erfolgreich verlaufende Nidation unerlässlich⁸. Eine am 5.2.2013 durchgeführte Recherche in PubMed (ca. 22 Millionen verfügbare Publikationen) ergab für Levonorgestrel 4502 Treffer. Nur drei davon beschäftigten sich mit einer möglichen Interaktion mit LIF. Alle drei kamen aus der Gruppe von Frau Gemzell-Danielsson¹⁷ und verneinten eine mögliche Wirkung von LNG auf LIF. Mindestens eine weitere neuere Veröffentlichung konnte eine LNG-Wirkung auf die endometrialen Rezeptionsbiomarker und somit auf die postkonzeptionelle Phase ebenfalls nicht belegen⁹.

In einer Untersuchung¹⁰ am Affen *Cebus apella* (Haubensapuziner) konnte eine LNG-Wirkung nur bei einer Anwendung vor der Ovulation und dann auch nur beobachtet werden, wenn diese noch nicht unmittelbar bevorstand. Ähnliche Befunde konnten auch in einem Rattenmodell beobachtet werden¹¹.

In einer Studie¹² an 58 Frauen wurde die Wirkung von LNG auf die Ovulation in Abhängigkeit von der Dosis (Placebo vs. 0,75 mg vs. 1,5 mg) und dem Tag der Einnahme vor der Ovulation untersucht. LNG (1,5 mg) verhinderte oder verzögerte den Ovulationsprozess in 91 bis 94% der Zyklen, wenn der Follikeldurchmesser nicht größer als 17mm Durchmesser betrug. War er dagegen 18-20 mm, war dies in nur 47% der Zyklen der Fall.

In einer 2007 publizierten nicht-kontrollierten klinischen Studie¹³ nahmen 99 Frauen nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr 1,5 mg LNG ein. Hormonell wurde vor der Einnahme der vermutete Tag der Ovulation bestimmt. Es wurden drei Schwangerschaften beobachtet, die alle bei Frauen auftraten, die ungeschützten Geschlechtsverkehr am Tag vor oder am Tag der Ovulation hatten und LNG zwei Tage danach einnahmen. Dies entsprach dem Erwartungswert ohne postkoitaler Intervention. Bei Frauen, die Geschlechtsverkehr an den Tagen -5 bis -2 vor der Ovulation hatten und LNG vor oder am Tag der Ovulation nahmen, wurden statt erwarteter vier Schwangerschaften keine beobachtet.

Dieser Befunde werden durch eine im April 2011 publizierte nicht-kontrollierte klinische Studie¹⁴ bestätigt. Bei 148 Frauen mit ungeschütztem Geschlechtsverkehr während der fruchtbaren Zeit des Zyklus, die eine Levonorgestrel PI durchführten, wurden die tatsächlich beobachteten Schwangerschaften mit dem Erwartungswert in Abhängigkeit vom endokrinologisch bestimmten Zyklusstatus zum Zeitpunkt der Einnahme verglichen. 103 Frauen nahmen das Präparat an den Tagen -5 bis -1 vor der Ovulation ein. Dabei wären 16 Schwangerschaften zu erwarten gewesen, von denen keine eintrat. 45 Frauen nahmen das Präparat am Tag der Ovulation oder danach ein. Es

wurden acht Schwangerschaften beobachtet bei einem Erwartungswert von 8,7 ($p=1,0$). Die Autoren schließen daraus, dass bei den Zulassungsstudien die Wirksamkeit von Levonorgestrel überschätzt wurde, weil zur Bestimmung des Zykluszeitpunkts dort lediglich Angaben der Patientinnen verwendet wurden. Die Ergebnisse zeigten weiterhin, dass Levonorgestrel als PI nicht die Implantation des Embryos verhindere. Diese Schlussfolgerungen wurden kritisiert¹⁵, da die angegebenen Vergleichsdaten zu erwarteten Schwangerschaften bereits um die natürlicherweise zu erwartenden Abgänge vor Nidation reduziert seien sowie die Studie nicht auf einer vordefinierten Fallzahlkalkulation und einem Fall-Kontroll-Design beruhen. Die Autoren der Studie entgegneten¹⁶ dagegen, dass keine andere Datenbasis zur Verfügung stünde. Wenn bei post-ovulatorischer Einnahme von LNG nicht signifikant weniger als die erwartete Schwangerschaftsrate beobachtet würde, sei nicht Anderes zu schließen, als dass LNG keine Wirkung auf die Nidation habe. Die Forderung nach einer Fall-Kontroll Studie sei praktisch nicht zu verwirklichen, da sich kaum Frauen bereit erklärten, an einem bestimmten Tag ungeschützten Geschlechtsverkehr zu haben und dann entweder LNG oder aber keine PI einzunehmen. Der Vergleich zu der erwarteten Schwangerschaftsrate sei wissenschaftlich akzeptiert.

Diese Studien finden ebenso wie die in dem o.g. Statement von FIGO/ICEC zitierten Arbeiten Eingang in einen umfangreichen Review zum Wirkungsmechanismus der PI¹⁷. Dieser Review kommt zu dem Schluss, dass Levonorgestrel als PI nur eine kontrazeptive Wirkung entfaltet, wenn das Präparat noch vor dem Anstieg des Luteinisierenden Hormons (LH) eingenommen wird. Es habe keine Wirkung auf postovulatorische Vorgänge und das Endometrium. Die Autoren zitieren auch eigene Arbeiten an einem in-vitro Modell, in dem eine nidationshemmende Wirkung zwar für Mifepristone, nicht aber für Levonorgestrel gezeigt werden konnte¹⁸. Die Übertragbarkeit dieses Modells auf die in-vivo Situation nach PI wird allerdings angezweifelt⁷. Schließlich wird in dem Review eine molekularbiologische Arbeit¹⁹ zitiert, bei der das Expressionsmuster verschiedener Gene nach post-ovulatorischer Levonorgestrel Gabe erhoben wurde. Die Autoren schließen, dass weder die Größenordnung noch die Veränderungsmuster des Transcriptoms die Hypothese unterstützen, dass Levonorgestrel die Funktion des Endometriums – und damit möglicherweise die Implantation – beeinträchtigen. Zum gleichen Ergebnis kommt auch ein weiterer Review²⁰.

Im Unterschied zu den o.g. Befunden wird in einer 2008 erschienen Übersichtsarbeit²¹ aus Wahrscheinlichkeitsüberlegungen geschlossen, dass nur etwa 30% der Wirksamkeit von LNG bei PI auf eine ovulationshemmende bzw. -verzögernde Wirkung, jedoch mindestens 50% auf einen postkonzeptionellen Effekt zurückzuführen sei. Dies wird mit der bewiesenen Unwirksamkeit von LNG bei einer Einnahme an den Tagen LH-1 und 0 des Zyklus sowie der dennoch beobachteten Wirkung in der Reduktion der erwarteten Schwangerschaften begründet. Nähme man an, dass in der Regel der ungeschützte Geschlechtsverkehr bereits 24-48h vor der Einnahme von LNG erfolgt sei, kämen für eine präkonzeptionelle Wirkung maximal nur die Zyklustage LH-3/4 in Betracht. Die Konzeptionswahrscheinlichkeit an diesen Tagen sei aber deutlich geringer als in den darauffolgenden Zyklustagen. Somit könne nur ein postkonzeptioneller Effekt für den großen Teil der Wirksamkeit verantwortlich sein.

C. Ulipristalacetat

Nach Angaben der Fachinformation von ellaOne 30mg²² ist Ulipristalacetat

„ein oral wirksamer synthetischer selektiver Progesteronrezeptor-Modulator, dessen Wirkung auf einer hochaffinen Bindung an den menschlichen Progesteronrezeptor beruht. Als Hauptwirkungsmechanismus wird die Hemmung oder Verzögerung der Ovulation angesehen“.

Diese Angaben decken sich mit jenen in der US amerikanischen Verschreibungsinformation²³. In dem öffentlich zugänglichen Teil des Europäischen Bewertungsreports (EPAR) heißt es zwar ebenfalls, dass der hauptsächliche Wirkmechanismus auf der Hemmung oder Verzögerung der Ovulation beruht. Gleichzeitig wird aber auch betont, dass Progesteron für die erfolgreiche Einnistung erforderlich sei.

Im Unterschied zu Levonorgestrel, das nur für den Zeitraum bis 72h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr zugelassen ist, ist das strukturell dem Mifepristone verwandte Ulipristalacetat für einen Zeitraum bis 120h zugelassen. Die Zulassungsstudien zeigen eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Levonorgestrel für die gesamte untersuchte Studienpopulation²⁴. Eine - allerdings umstrittene²⁵ - Metaanalyse legt den Schluss nahe, dass Ulipristal Levonorgestrel überlegen ist, wenn die Einnahme des Prüfpräparates an den Tagen 3,4 oder 5 postkoital erfolgt ist. Als wesentlicher Wirkungsmechanismus wird neben der Ovulationshemmung die Verzögerung der Ovulation und damit die Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung durch überlebende Spermien diskutiert¹⁷. Insbesondere aber könne UPA im Gegensatz zu LNG auch noch wirken, wenn es unmittelbar vor der Ovulation gegeben werde. Deshalb sei es klinisch auch dem LNG überlegen²⁶. Dem widersprechen jedoch andere Autoren^{27 28 29 30 31}, die eine Einwirkung auf das Endometrium sowie eine immunmodulatorische Wirkung auf die Interaktion von Zygote und Endometrium und somit im Ergebnis eine Nidationshemmung zumindest als weiteren Wirkungsmechanismus nach post-ovulatorischer Gabe in Betracht ziehen. Hierfür spräche auch die pharmakologische Verwandtschaft als Agonist/Antagonist („Modulator“) mit dem Progesteron-Antagonisten Mifepristone. Ein Effekt auf die endometriale Physiologie konnte auch bei therapeutisch angewandten Dosen gezeigt werden^{32 33}. Auch in der o.g. Metaanalyse der beiden Zulassungsstudien wird ein postovulatorischer Mechanismus als möglich bezeichnet²⁴. Die Auswirkungen einer Ulipristal-Gabe bei dennoch entstehender Schwangerschaft seien nicht ausreichend gesichert, ein möglicher embryotoxischer Effekt könne nicht ausgeschlossen werden³⁴.

D. „Spirale danach“

Die Kupfer Intrauterinspirale gilt als sicherste Methode für eine PI. Nach übereinstimmender Literaturmeinung trägt hierzu eine Nidationsverhinderung wesentlich bei^{17 29}.

III. Bewertung

A. Grundsätzliche Probleme der Bewertung

Die Prozesse, die nach einer Befruchtung zu einer erfolgreichen Einnistung der befruchteten Eizelle führen unterliegen einer hochkomplexen Regulation. Die Aufklärung des Wirkmechanismus von postkoitalen Interventionen in-vivo ist daher keinesfalls trivial und unterliegt erheblichen methodischen Einschränkungen. In-vitro- sowie Tiermodelle unterliegen dagegen stets methodischen Vereinfachungen und ihre Übertragbarkeit auf die in-vivo Situation beim Menschen ist immer kritisch zu prüfen. Es überrascht daher nicht, dass die vorliegende Evidenz zwar Hinweise auf die möglichen Wirkmechanismen von „Notfallkontrazeptiva“ gibt, eine unbezweifelbare Aussage aber nicht getroffen werden kann.

Neben der in den Biowissenschaften inzwischen weit verbreiteten Erkenntnis über Verzerrungspotentiale (Bias) bei experimentellen und klinischen Studien³⁵ muss eine besondere Form der Verzerrung, nämlich das „biased funding“³⁶, erwähnt werden. Damit ist die gezielte Förderung von Forschungsarbeiten beschrieben, die zu einem kommerziellen Nutzen des Förderers beitragen. Im Umkehrschluss heißt das aber auch, dass relevante Forschung deshalb unterbleiben kann, weil entsprechend interessierte Forschungsförderer fehlen. Es ist nicht auszuschließen, dass es sich auch bei der gegenständlichen Fragestellung so verhält. Das Fehlen von Evidenz kann viele Gründe haben: Methodische Unzugänglichkeit, praktische Undurchführbarkeit, fehlendes wissenschaftliches Interesse, fehlende Förderung oder auch die Unterdrückung von Publikationen.

Daraus darf aber wiederum nicht abgeleitet werden, dass systematisch und geplant Studien interessegeleitet manipuliert werden. Die Beweispflicht für einen solchen Generalverdacht liegt bei dem, der sie aus ideologischen Gründen äußert, und nicht bei den Wissenschaftlern, sofern sie den allgemein anerkannten Standards der wissenschaftlichen Arbeit Genüge getan haben.

B. Levonorgestrel zur postkoitalen Intervention

Die meisten Lehrbücher der Gynäkologie und der Pharmakologie beschreiben für LNG neben einer Hemmung oder Verzögerung des Eisprungs auch eine Wirkung auf die Einnistung des Embryos als möglich. In der aktuell gültigen Fachinformation des LNG-Präparates PiDaNa[®] ist dies sogar in einem amtlichen Dokument über das Arzneimittel so ausgesagt. Noch Anfang Februar 2012 wurde dies auch auf einer vom Berufsverband der Frauenärzte (BFV) betriebenen Website so vertreten³⁷. Die Kirche konnte daher zu Recht die Auffassung vertreten, eine Verordnung bzw. Abgabe dieser Präparate verstoße gegen das Verbot der Abtreibung und somit auch in Richtlinien eine Verordnung in katholischen Krankenhäusern untersagen.

Allerdings kann nicht bestritten werden, dass die vorliegende neuere Evidenz diese Aussage nicht länger ausreichend stützt. Publikationen, die dem widersprechen, sind entweder älteren (länger als 5 Jahre) Datums oder aber sie stützen sich nur auf mechanistische Überlegungen ohne klinische Belege. Lehrbücher stellen keine eigene primäre Evidenz dar und sind eo ipso für den Beleg wissenschaftlicher Aussagen nicht geeignet. Bedingt durch den oft jahrelangen Produktionsvorlauf solcher Lehrwerke können sie auch nicht den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Diskussion mit

ausreichender Sicherheit darstellen. Darüber hinaus dürfte es zweifelhaft sein, ob die Frage des Wirkungsmechanismus von PI gerade in gynäkologischen Lehrbüchern eine besondere Aufmerksamkeit genießt, da gesetzlich die Definition der Abtreibung erst nach erfolgter Nidation greift und Gynäkologen überwiegend an der Verhinderung einer Schwangerschaft (in diesem Sinne) interessiert sein dürften.

Größere Aufmerksamkeit muss den Argumenten der 2008 vom Institut für medizinische Anthropologie und Bioethik²¹ (IMABE) veröffentlichten Übersichtsarbeit gewidmet werden. Auf den ersten Blick scheinen die Wahrscheinlichkeitsüberlegungen einen plausiblen Hinweis auf einen postkonzeptionellen Effekt von LNG zu geben. Dem Autor waren aber vor fünf Jahren noch nicht die hier zitierten neueren Arbeiten zum Wirkmechanismus zugänglich. Darüber hinaus sprechen neuere klinische Befunde^{14 24} für eine deutlich überschätzte Wirksamkeit von LNG in dessen Zulassungsstudien. So konnten in der Vergleichsstudie von UPA vs. LNG in der LNG Gruppe nur 71% der erwarteten Schwangerschaften (2,2% LNG vs. 7,8% erwartet) vermieden werden, wenn die LNG-Gabe innerhalb von 72h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr erfolgte. Dies ist deutlich unter denen seinerzeit von Rella (2008) angenommenen 89%. Die von ihm vorgestellten Wahrscheinlichkeitsüberlegungen legen darüber hinaus ältere Angaben zur Schwangerschaftswahrscheinlichkeit zugrunde, während die allgemein als Benchmark verwendete Arbeit von Wilcox et al.³⁸, die zu niedrigeren Schwangerschaftsraten kommt, deshalb abgelehnt wird, weil die dort untersuchten Frauen vorher eine hormonelle Kontrazeption abgesetzt hätten und danach gewollt schwanger werden wollten. Hier sei von einer geringeren Empfängniswahrscheinlichkeit auszugehen. Dem ist aber entgegenzuhalten, dass bei den Studien mit LNG ebenfalls anamnestisch eine Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva möglich war und deshalb sehr wohl die Verwendung des neueren Datasets angemessen erscheint. Schließlich sind die Kalkulationen von Empfängniswahrscheinlichkeiten kritisch abhängig von der genauen Kenntnis des Zyklusstatus zum Zeitpunkt des Geschlechtsverkehrs. Die Bestimmung des Zyklusstatus aufgrund der Angaben der Patientinnen unterliegen aber erheblich größeren Unsicherheiten als einer objektiven hormonell bestimmten Zeitpunktbestimmung. Genau diese hat die Studie von Noé et al. (2011)¹⁴ vorgenommen und bei Einnahme von LNG nach der Ovulation keine Reduktion der erwarteten Schwangerschaften gefunden. Das IMABE wird nach eigenen Angaben die eigene Stellungnahme im Lichte dieser Befunde überarbeiten. Ob diese dann allerdings zu einer veränderten Bewertung des IMABE führen wird bleibt abzuwarten.

Bei Abwägung der vorliegenden Evidenz kann die Forderung der FIGO/ICC nach einer Veränderung des Wortlauts amtlicher Arzneimittelinformationen über den Wirkmechanismus von LNG daher nachvollzogen werden. Dem Vernehmen nach will dies der pU nun auch beantragen. Auch der Berufsverband der Frauenärzte hat sich gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) im Januar und Februar 2013 entsprechend geäußert³⁹. Eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten fehlt allerdings bei dieser Erklärung. Sie entspricht daher nicht den aktuellen Standards zur Transparenz bei wissenschaftlichen Darstellungen.

An dieser Stelle sind zwei wichtige Einschränkungen zu machen: Auch nach Ansicht von Frau Gemzell-Danielsson, die als Autorin eines umfangreichen Reviews und zahlreicher Arbeiten zum Wirkungsmechanismus von PI hervorgetreten und nach eigenen Angaben

Mitglied des Advisory Boards des Herstellers HRA-Pharma ist, sind die „molekularen und zellulären Vorgänge, die eine Nidation des menschlichen Embryos vermitteln, weitgehend unbekannt“¹⁷.

Die FIGO propagiert darüber hinaus deutlich die Verbreitung der PI und setzt sich insbesondere mit „religiösen Gegnern“ auseinander. Diese verhinderten insbesondere in Lateinamerika eine weitere Verbreitung der PI.⁴⁰ Es kann daher nicht völlig ausgeschlossen werden, dass es eine interessegeleitete Argumentation gibt, die auf eine höhere Akzeptanz von levonorgestrel-haltigen FAM als Arzneimittel abzielt. In diesem Sinne wurde auch auf Widersprüche bei den Co-Autoren des FIGO/ICEC Statements hingewiesen (Bruno Mozzanega, pers.Kommunikation).

Zusammenfassend spricht sehr vieles dafür, dass levonorgestrel-haltige FAM zur postkoitalen Intervention keine nidationsverhindernde Wirkung entfalten. Die Hypothese einer postkonzeptionellen Wirkung ist nicht ausreichend durch Belege gestützt. Vielmehr existieren Belege für eine Falsifizierung der Hypothese. Das Ausmaß der Sicherheit dieser Aussage kann jedoch unterschiedlich eingeschätzt werden^{41 42}. Diese Unsicherheit ist zur Zeit nicht auszuräumen.

C. Ulipristalacetat

UPA ist deutlich weniger untersucht als LNG. Im Gegensatz zu Mifepristone handelt es sich um einen Progesteronrezeptormodulator, der gewebespezifisch und/oder konzentrationsabhängig agonistische oder antagonistische Wirkung am Progesteronrezeptor zu entfalten vermag. Die vorliegende Evidenz ist zumindest hinweisend darauf, dass ein dosisabhängiger Effekt auf das Endometrium nicht ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus ist die pharmakologisch plausible Hypothese, dass konzentrationsabhängig eine progesteronantagonistische Wirkung und damit eine dem Mifepriston vergleichende frühabortive Wirkung postkonzeptionell eintreten könnte, nicht überzeugend widerlegt. Schließlich ist aufgrund der langen Halbwertszeit des Arzneistoffs (32,4h) sowie der Bildung eines aktiven Metaboliten (monodemethyl-Ulipristal) plausibel, dass relevante Arzneistoffkonzentrationen in der Biophase postkonzeptionell während des Nidationsprozesses anzutreffen sind, die potentiell eine pharmakodynamische Wirkung auf die sehr komplexe Interaktion zwischen Zygote und Endometrium entfalten könnten.

Die in der o.g. Erklärung³⁹ getroffene Aussage: „Allerdings ist auch Ulipristalacetat nach erfolgtem LH-Peak und eingetretener Ovulation für die Lebensdauer der Oozyte – 12-14 Stunden – unwirksam“ ist nicht ausreichend durch primäre Evidenz belegt. So wurde beispielsweise UPA nicht in dem zur Verfügung stehenden in-vitro Modell¹⁸ im Hinblick auf nidationsbeeinflussende Eigenschaften untersucht. Auf Nachfrage erklärte die Arbeitsgruppenleiterin, Frau Gemzell-Danielsson, dazu sei man noch nicht gekommen (persönliche Mitteilung).

Aufgrund eines vorliegenden Schreibens der HRA-Pharma und der Kommunikation an Fachkreise⁴³ sowie an Patientinnen⁴⁴ kann davon ausgegangen werden, dass der pharmazeutische Unternehmer ellaone® als „moderne Pille danach“ und somit als „3rd Generation Product“ positionieren möchte. Ob diese Positionierung durch eine interessegeleitete Ausblendung möglicher postkonzeptioneller Effekte auf dem deutschen Markt eher gestützt oder geschwächt werden kann, bleibt offen zur Diskussion. Da ein großer Teil der deutschen Öffentlichkeit eher gleichgültig der Frage

möglicher frühabtreibender Wirkungen gegenüber stehen dürfte, ist die Annahme einer interessegeleitenden Argumentation zum Wirkungsmechanismus zumindest nicht zwingend. Auf der anderen Seite könnten Zweifel an der postkonzeptionellen Unwirksamkeit des Präparates hinderlich für eine rasche Penetrierung des südamerikanischen Marktes sein, auf dem „katholische Positionen“ noch durchaus bedeutsam sein könnten.

Zusammenfassend bestehen im Hinblick auf das Ulipristalacetat-haltige FAM nicht ausgeräumte Zweifel an der Aussage, dass die Wirkung als postkoitale Intervention ausschließlich auf eine Ovulationshemmung und nicht auf postkonzeptionelle Vorgänge zurückzuführen ist. Die Hypothese einer postkonzeptionellen Wirkung ist zwar nicht ausreichend durch Belege gestützt. Es existieren aber auch keine überzeugenden Belege für eine Falsifizierung der Hypothese.

IV. Literaturverzeichnis

-
- ¹ Instruktion der Glaubenskongregation: Leben und Fortpflanzung v.22.2.1987 – zitiert nach Denzinger, Freiburg 2005 (40.Aufl.), Rnr. 4793
- ² u.a. <http://blogs.wsj.com/health/2007/10/29/pope-catholics-shouldnt-dispense-emergency-contraception/> - Download am 27.1.2013, 18 Uhr
- ³ u.a. Erklärung des Erzbischofs von Köln: http://www.erzbistum-koeln.de/modules/news/news_1318.html - Download am 7.2.2013 - 15 Uhr
- ⁴ a.a.: <http://www.ksta.de/politik/vergewaltigungsoffer-erzbistum-spricht-von-einzelfall,15187246,21486770.html> - Download am 27.1.2013
- ⁵ Fachinformation, Stand Juli 2010 – aktueller Download am 27.1.2013, 18 Uhr von www.fachinfo.de
- ⁶ http://www.figo.org/files/figo-corp/MOA_FINAL_2011_ENG.pdf - Download am 27.1.2013, 18 Uhr
- ⁷ Mozzanega B, Cosmi E. How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? *Gynecological Endocrinology* 2010: early online 1-4
- ⁸ Wilks J. Präimplantative und Notfallkonzeption. In: *Lexikon Familie*, herausgegeben vom Päpstlichen Rat für die Familie, Dt.Ausgabe 2007
- ⁹ Palomino WA, Kohen P, Devoto L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 94: 1589-1594 (2010)
- ¹⁰ Ortiz M, Ortiz R, Fuentes M et al. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod* 19:1352-1356 (2004)
- ¹¹ Müller A, Lladós C, Croxatto H. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 67:415-419 (2003)
- ¹² Croxatto H, 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* 70: 442-450 (2004).
- ¹³ Novikova N, Weisberg E, Stanczyk F et al.. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 75:112-118 (2007)
- ¹⁴ Noé G, Croxatto H, Salvatierra A et al.. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 84: 486-492 (2011)
- ¹⁵ Puccetti R, Noia G, Riccardi M. Post-ovulatory administration of levonorgestrel: interference with implantation is not excluded. *Contraception* 86:770-772 (2012)
- ¹⁶ Noé G, Croxatto H. Response to letter to the editor. *Contraception* (2013) in press
- ¹⁷ Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar P. Emergency contraception – mechanism of action. *Contraception* – in press, accepted by August 2012 – proof provided by authors

-
- ¹⁸ Lalitkumar P, Lalitkumar S, Meng CX et al. Mifepristone but not levonorgestrel inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Hum Reprod* 22:3031-3037 (2007)
- ¹⁹ Vargas M, Tapia-Pizarro A, Herniquez S et al.. Effect of single post-ovulatory administration of levonorgestrel on gene expression profile during the receptive period of the human endometrium. *J Mol Endocrinol*. 48:25-26 (2012)
- ²⁰ Suarez VJ, Zavala R, Ureta J et al. Effect of levonorgestrel in the ovulation, endometrium, and spermatozoa for emergency oral contraception. (spanish). *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 27:222-230 (2010)
- ²¹ Rella W. Neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise der „Pille danach“. Institut für medizinische Anthropologie und Bioethik, Wien. Bd 15, 2: 121-129 (2008)
- ²² Fachinformation, Stand Juli 2010 – aktueller Download am 27.1.2013, 18 Uhr von www.fachinfo.de
- ²³ FDA news release vom 13.8.2010
- ²⁴ Glasier A, Cameron S, Fine P et al.. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 375:555-562 (2010)
- ²⁵ *arznei-telegramm* 41:18.6.2010
- ²⁶ Brache V, Cochon L, Jesam C.. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod*. 25:2256-2263 (2010)
- ²⁷ Miech R. Immunopharmacology of ulipristal as an emergency contraceptive. *Int J Women's Health* 3:391-397 (2011)
- ²⁸ Harrison D, Mtroka J. Defining reality: the potential role of pharmacists in assessing the impact of progesterone receptor modulators and misoprostol in reproductive health. *Ann Pharmacoth* 45:115-119 (2011)
- ²⁹ Batur P. Emergency contraception: separating fact from fiction. *Clev Clin J Med* 79:771-776 (2012)
- ³⁰ Sullivan J, Bulloch M. Ulipristal acetate: a new emergency contraceptive. *Expert Rev Clin Pharmacol* 4:417-427 (2011)
- ³¹ Keenan J. Ulipristal acetate: contraceptive or contragestive? *Ann Pharmacother* 45:813-815 (2011)
- ³² Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N et al. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogesterin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 15:1092-1099 (2000)
- ³³ Stratton P, Levens E, Hartog B. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril* 93:2035-2041 (2010)
- ³⁴ Calis K. Ulipristal and embryotoxicity – an alternative viewpoint. *Pharmacotherapy* 32:e176-e177 (2012)
- ³⁵ Sica G. Bias in research studies. *Radiology*: 238:780-789 (2006)
- ³⁶ Gigerenzer G, Muir Gray J. Launching the century of the patient. In: better doctors, better patients, better decisions. Strüngmann Forum Reports, Cambridge (MA), London 2009.
- ³⁷ www.frauenaerzte-im-netz.de/de_pille-danach-wirkung-sicherheit. Download am 1.2.2012
- ³⁸ Wilcox A, Dunson D, Weinberg C et al. Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark rates for assessment of post-coital contraceptives. *Contraception* 63:211-215 (2001)

³⁹ [http://www.bvf.de/pdf/fachinfo/130205_final_EC_update_18_5.2.2013\[1\].pdf](http://www.bvf.de/pdf/fachinfo/130205_final_EC_update_18_5.2.2013[1].pdf)

Download am 7.2.2013 – 18 Uhr

⁴⁰ <http://www.figo.org/news/ibpicec-virtual-forum-emergency-contraception-attracts-global-interest-003446> - Download am 27.1.2013, 18 Uhr

⁴¹ Lopez Guzman J. Bias in publications about the mechanism of action of the morning-after pill. (spanish). Cuad Bioet 22:169-184 (2011)

⁴² Trussel J, Raymond E. Emergency Contraception: A last chance to prevent unintended pregnancy (February 2013) <http://ec.princeton.edu/questions/ec-review.pdf> Download am 9.2.2013, 10 Uhr

⁴³ <http://www.ellaone.de> Download am 7.2.2013, 18 Uhr

⁴⁴ <http://www.verhuetung-danach.de> Download am 7.2.2013, 18 Uhr