

IMABE

Empfehlungen zur Handhabung der Notfallkontrazeption („Pille danach“) bei Frauen nach einer Vergewaltigung

Guidelines for Handling Emergency Contraception (the “Morning-After“ Pill) in Cases of Rape

Zusammenfassung auf Basis der Stellungnahme

1. Sowohl Levonorgestrelpräparate (LNG) als auch Ulipristal (UPA) wirken in Abhängigkeit von der Zyklusphase, in der sie verabreicht werden, entweder nidationshemmend oder ovulationshemmend, oder sie sind überhaupt wirkungslos.
2. Durch die Kombination folgender Untersuchungen kann das nidationshemmende Zeitfenster von der Zeit unbedenklicher Pilleneinnahme abgegrenzt werden:
 - a. Ultraschalluntersuchung zur Beurteilung der Follikelgröße bzw. des Corpus Luteum (vaginal oder transabdominell)
 - b. Beurteilung der Endometriumsdicke
 - c. LH-Schnelltest im Harn
 - d. Zervixschleim-Beurteilung
3. Wenn in der ersten Zyklusphase (Follikelphase) die Follikelgröße ≤ 14 mm, die Endometriumsdicke < 9 mm, der LH-Test (und Zervixschleim) negativ sind, kann bevorzugt UPA (im Falle der LNG-Pille mit Zusatz eines COX-2-Hemmers) ohne moralische Bedenken verabreicht werden, da zwar mit einer Ovulationshemmung gerechnet werden kann, keinesfalls aber mit einer relevanten Nidationshemmung.
4. Ist hingegen der Follikel größer als 14 mm und/oder LH pos. und/oder die Endometriumsdicke größer als 8 mm und/oder Zervixschleim pos., kann keine EC-Pille gegeben werden, weil beide Präparate mit hoher Wahrscheinlichkeit (ca. 80%) nicht mehr ovulationshemmend, sondern nidationshemmend wirken.
5. Befindet sich die Frau in der 2. Zyklusphase und findet man in der Sonographie bereits ein älteres Corpus Luteum, sodass der Eisprung vor zwei oder mehr Tagen stattgefunden hat, so ist eine LNG-Pille wirkungslos und kann im Bedarfsfall gegeben werden.
6. Die UPA-Pille darf hingegen in der zweiten Zyklusphase überhaupt nicht eingenommen werden, da sie das Endometrium schädigt und die Einnistung des Embryos verhindert.
7. Findet man in der Sonographie die Zeichen einer erst kürzlich zurückliegenden Follikelruptur, kann auch die LNG-Pille nicht gegeben werden, da sie bis 24 h nach dem Eisprung noch nidationshemmend wirken kann.

Einleitung

Für die sog. Notfallkontrazeption (Emergency Contraception = EC) sind derzeit zwei unterschiedliche Substanzen am Markt:

Levonorgestrel (LNG) in der Dosis von 1 x 1,5 mg oder 2 x 0,75 mg (im Abstand von 12 h, eingenommen).

Ulipristalacetat (UPA) in der Dosis von 1x30 mg (mikronisiert).

Die LNG-Pille (Vikela®, Duofem®, Unofem®, Plan B® u. a.) ist in Österreich und zahlreichen anderen Ländern nicht verschreibungspflichtig, die

UPA-Pille (EllaOne®) hingegen schon.

Es muss aufgrund der neuesten wissenschaftlichen Literatur davon ausgegangen werden, dass der Haupteffekt (mehr als 50%) beider für die EC zugelassenen Substanzen, wenn sie überhaupt zur Wirkung kommen, auf dem Mechanismus der Nidationshemmung beruht und nur ein geringerer Anteil auf der Hemmung der Ovulation.¹ In einem Großteil der Anwendungsfälle wird die „Pille danach“ in einer Zyklusphase verabreicht, in der sie unwirksam ist und weder nidationshemmend noch ovulationshemmend wirkt. Aus ethischer Perspek-

tive ist daher die undifferenzierte Einnahme eines EC-Präparates auch nach einer Vergewaltigung nicht vertretbar. Tatsache ist, dass die LNG-Pille nur in ca. 10% der Anwendungsfälle nidationshemmend wirken kann, nämlich wenn sie, laut Literatur, innerhalb von 48 h vor dem Eisprung oder bis 24 h danach, verabreicht wird.² In 90% der Anwendungsfälle ist die Pille hingegen unnötig oder wirkt allenfalls ovulationshemmend. Für die UPA-Pille gilt, dass sie bis 24 h vor dem Eisprung ovulationshemmend wirkt und jenseits dieses Zeitraums bis über die Mitte der Lutealphase hinaus hingegen nidationshemmend.³ Da also beide Arten der „Pille danach“ in Abhängigkeit von der Zyklusphase, in der sie verabreicht werden, unterschiedlich wirken, erscheint es erstrebenswert, wenn man Frauen, die vergewaltigt wurden, die Pille danach nicht prinzipiell und kategorisch verweigern müsste, sondern ihnen eine Hilfe anbieten könnte, indem man durch entsprechende Untersuchungen das nidationshemmende Zeitfenster von der Zeit unbedenklicher Pilleneinnahme abgrenzt.

Grundsätzliche Erwägungen

Die Unterzeichnenden haben folgende Empfehlungen zur Diskussion ausgearbeitet:

Der Zeitraum einer möglichen Konzeption kann heute durch die kombinierte Anwendung von vier verschiedenen Methoden hinreichend eingegrenzt werden. Es sind das die sonographische Bestimmung der Follikelgröße bzw. des Corpus Luteum, die semiquantitative LH-Bestimmung aus dem Harn, die sonographische Ausmessung der Endometriumsdicke und die makroskopische (bzw. auch mikroskopische) Beurteilung des Zervikalschleims.

1. An erster Stelle steht heute die vaginale Sonographie zur Feststellung der Follikelgröße. Einstimmig wurde aus gynäkologischer Perspektive bestätigt, dass die vaginale Sonographie mit den heute verwendeten klein dimensionierten Sonden keine ernstliche physische oder psychische Belastung auch für eine Frau nach Vergewaltigung darstellt. Die Untersuchung ist

jedenfalls weniger belastend als eine vaginale Untersuchung mit dem Scheidenspekulum, die aus forensischen Gründen zur Spurensicherung nach einer Vergewaltigung in jedem Fall durchgeführt werden muss. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass man mit Hilfe der Vaginalsonographie auch mit großer Sicherheit feststellen kann, ob bei der Vergewaltigung überhaupt eine Befruchtung hat stattfinden können oder noch stattfinden könnte, was eine erhebliche psychische Entlastung für die betroffene Frau vor Ort bedeutet. Dieser Aspekt erleichtert auch die Zustimmung der Frau zu einer Vaginalsonographie. Theoretisch könnte diese auch unter Sedierung durchgeführt werden, wenn die betroffene Frau aus psychologischen Gründen vor einer solchen Untersuchung bei vollem Bewusstsein zurückschreckt. Sollte die Frau die vaginale Untersuchung dennoch ablehnen, bietet sich als Alternative die (i. a. weniger aussagekräftige) transabdominelle Sonographie an.

2. Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft kann gesagt werden, dass es bei einer Follikelgröße von ≤ 14 mm mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit durch die Gabe eines EC-Präparates (LNG oder UPA) zu keiner Ovulation bzw. zu keiner Befruchtung kommen kann.⁴ In einer Studie von Mikolajczyk et al.⁵ konnte allerdings gezeigt werden, dass die Variabilität der Follikelgröße vor dem Eisprung sehr groß ist und auch Follikelrupturen bei einer Größe von unter 17 mm vorkommen. Die Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung liegt jedoch bestenfalls im Promillebereich.
3. Sicherheitshalber sollte trotzdem neben der Sonographie zusätzlich auch der LH-Test aus dem Harn oder Blut als Kriterium für eine unbedenkliche Gabe eines EC-Präparates herangezogen werden. Der LH-Anstieg (Test positiv) erfolgt ca. 48 h vor der Follikelruptur und markiert den Zeitpunkt, ab dem die Einnahme eines EC-Präparates nicht mehr sicher ovulationshemmend, sondern nidationshemmend wirkt. Zu bevorzu-

gen wäre ein LH-Test aus dem Blut. Alternativ kann auch ein Schnelltest aus dem Harn durchgeführt werden. Eine Frau, die einen Follikel der Größe 14 mm aufweist und deren LH Test negativ ist, kann jedenfalls frühestens 48 h später ein befruchtungsfähiges Ei freisetzen.

4. Die Beurteilung des Endometriums mit Hilfe der Sonographie ist ein weiterer Sicherheitsfaktor im Zweifelsfall. Präovulatorisch erreicht das Endometrium eine Dicke von 10-12 mm und nimmt nach der Ovulation rasch ein charakteristisches dreischichtiges Erscheinungsbild an. Bei einer Endometriumsdicke von 9 mm sollte jedenfalls kein EC-Präparat mehr gegeben werden.⁶
5. Ergänzend sollte der Arzt noch zusätzlich die makroskopische und womöglich auch mikroskopische Zervixschleim-Beurteilung anwenden. Bei einem positiven Befund kann davon ausgegangen werden, dass der Eisprung nahe bevorsteht. Ein negativer Befund ist jedoch nicht aussagekräftig.
6. Mit Hilfe der Sonographie kann mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden, dass eine Ovulation stattgefunden hat. Die Unterscheidung eines Corpus rubrum (unmittelbar nach der Ovulation) von einem Corpus luteum gelingt sonographisch oft nicht mit ausreichender Sicherheit.⁷ Es sollte daher auf eine Flüssigkeitsansammlung im Douglasraum geachtet werden, welche jedenfalls eine erst kurz zurückliegende Ovulation anzeigt. In diesem Fall darf auch die LNG-EC Pille nicht gegeben werden, da sie bis 24 Stunden nach der Ovulation noch nidationshemmend wirken kann.

Empfehlung zur Vorgangsweise

Daraus ergeben sich unter der Berücksichtigung ausreichender Sicherheitsgrenzen folgende Empfehlungen, wie bei Frauen nach Vergewaltigungen sinnvoller Weise vorgegangen werden könnte:

1. Ultraschalluntersuchung zur Beurteilung der Follikelgröße bzw. des Corpus Luteum (vaginal oder transabdominell)

2. Beurteilung der Endometriumsdicke
3. LH-Schnelltest im Harn
4. Zervixschleim-Beurteilung

Diese Untersuchungen kann heutzutage jeder Gynäkologe in seiner Ordination (bzw. in einer gyn. Ambulanz) durchführen.

Wenn in der ersten Zyklusphase (Follikelphase) die Follikelgröße ≤ 14 mm, die Endometriumsdicke < 9 mm, der LH-Test (und Zervixschleim) negativ sind, so können beide Präparate (im Falle der LNG-Pille mit Zusatz eines COX-2-Hemmers) ohne moralische Bedenken verabreicht werden, da zwar mit einer Ovulationshemmung gerechnet werden kann, keinesfalls aber mit einer relevanten Nidationshemmung. Wenn beide Präparate verfügbar sind, ist UPA zu bevorzugen, weil es ohne Zusatz auskommt und bei übergewichtigen Frauen eine größere Sicherheit aufweist. Ist hingegen der Follikel größer als 14 mm und/oder LH pos. und/oder die Endometriumsdicke größer als 8 mm und/oder Zervixschleim pos., kann keine EC-Pille gegeben werden, weil beide Präparate mit hoher Wahrscheinlichkeit (ca. 80%) nicht mehr ovulationshemmend, sondern nidationshemmend wirken.⁸

Befindet sich die Frau in der 2. Zyklusphase und findet man in der Sonographie bereits ein älteres Corpus Luteum, sodass der Eisprung vor zwei oder mehr Tagen stattgefunden hat, so ist eine LNG-Pille wirkungslos und kann im Bedarfsfall gegeben werden, ohne dass mit einer Nidationshemmung gerechnet werden muss. Die UPA-Pille darf hingegen in der zweiten Zyklusphase überhaupt nicht eingenommen werden, da sie das Endometrium schädigt und die Einnistung des Embryos verhindert.⁹

Findet man in der Sonographie die Zeichen einer erst kürzlich zurückliegenden Follikelruptur, kann auch die LNG-Pille nicht gegeben werden, da sie bis 24 h nach dem Eisprung noch nidationshemmend wirken kann.¹⁰

Wenn alle diese Bedingungen berücksichtigt werden, und im Einzelfall verbleibende Zweifelsfälle restriktiv gehandhabt werden, wirkt ein EC-Präparat mit an Sicherheit grenzender Wahr-

scheinlichkeit nicht nidationshemmend.

Sollte die betroffene Frau mit den vorgeschlagenen Untersuchungen nicht einverstanden sein, so kann ihr keine Pille verabreicht werden.

Beurteilung

Mit der vorgeschlagenen Vorgangsweise würden Frauen, die vergewaltigt wurden, nicht alleine gelassen, sondern es könnte ihnen erheblich geholfen werden. Man wird die Mehrzahl der betroffenen Frauen beruhigen und ihnen mitteilen können, dass sie durch die Vergewaltigung nicht schwanger geworden sind bzw. nicht werden können und dass die Einnahme einer EC-Pille bestenfalls ovulationshemmend aber nicht nidationshemmend wirkt:

1. Befindet sich die Frau in der ersten Zyklusphase und sind die obigen Bedingungen erfüllt, so kann man ihr mitteilen, dass sie eine EC-Pille (UPA oder LNG in Kombination mit einem COX2-Hemmer) ohne moralische Bedenken einnehmen kann, weil sie allenfalls ovulationshemmend, aber mit moralischer Sicherheit nicht nidationshemmend wirkt. Sind die obigen Bedingungen nicht erfüllt, muss man der betroffenen Frau mitteilen, dass eine Schwangerschaft mit ca. 30% Wahrscheinlichkeit eintreten könnte, da der Eisprung unmittelbar bevorsteht oder gerade erfolgt ist. Die Einnahme eines EC-Präparates kann aus moralischen Gründen nicht empfohlen werden, da es nicht mehr ovulationshemmend, sondern mit hoher Wahrscheinlichkeit nidationshemmend wirkt.
2. Befindet sich die Frau in der zweiten Zyklusphase, so kann eine UPA-Pille keinesfalls gegeben werden, weil sie nidationshemmend wirkt.
3. Findet man im Ultraschall die Zeichen einer kurz zurückliegenden Ovulation (s. o.), darf auch die LNG-Pille nicht gegeben werden. Findet man im Ultraschall ein Corpus luteum so ist eine stattfindende oder stattgehabte Befruchtung mit großer Wahrscheinlichkeit

auszuschließen, sofern die Vergewaltigung nur kurze Zeit (< 24h) zurückliegt. Hätte sie dennoch stattgefunden (z. B. durch den Ehepartner), wäre die LNG-Pille jedenfalls unwirksam und sollte wegen der eventuellen Nebenwirkungen (unnötige hormonelle Belastung) besser nicht verabreicht werden.

Angesichts der Datenlage dürfte die vorgeschlagene Vorgangsweise doch die humanere und einfühlsamere Art sein, wie einer betroffenen Frau in dieser schwierigen Lage geholfen werden kann, als wenn man die Verabreichung der „Pille danach“ nach einer Vergewaltigung grundsätzlich verweigert.

Abgesehen davon könnten diese Empfehlungen auch von denjenigen Ärzten angenommen werden, die behaupten, dass die EC-Pillen ausschließlich ovulationshemmend und nicht nidationshemmend wirken, weil dadurch auf jeden Fall die Pilleneinnahme in einem Zeitfenster verhindert wird, in dem nach deren Meinung die Pille danach ohnehin unwirksam ist.

Univ.-Prof. Dr. Johannes Bonelli (Klinische Pharmakologie)

Mag. Susanne Kummer (Ethik)

Prof. Dr. Enrique H. Prat (Ethik)

MR Dr. Karl Radner (Gynäkologie)

MR Dr. Romeo Reichel (Gynäkologie)

Dr. Walter Rella (Family Practitioner)

Referenzen

1. IMABE, *Aktualisierung der Erkenntnisse zur Wirkweise der „Pille danach“*, 19. Februar 2013, <http://www.imabe.org/index.php?id=1861> (letzter Zugriff am 13. Februar 2014); Peck R., Vélez J. R., *The Postovulatory Mechanism of Action of Plan B*, NCBQ (2013); 13(4): 677-716, <http://www.ncb-center.org/page.aspx?pid=1364> (OpenAccess, zuletzt abgerufen am 8. Jänner 2014); Mozzanega B., Cosmi E., *How does levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? Some considerations*, Gynecol Endocrinol (2011); 27(6): 439-42 ; Rella W., *Neue Erkenntnisse über die Wirkweise der „Pille danach“*, Imago Hominis (2008); 15(2): 121-129. Weiters: IMABE Info 2/10 und Aznar J., Tudela J., *Ulipristal acetat. An emergency contra-*

ceptive? *Medicina e Morale* (2011); 2: 233-245; Brache V. et al., *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

- 2 Präovulatorisch verabreicht, muss die LNG-Pille mit einem COX-2-Hemmer in mittlerer Dosis kombiniert werden, damit eine Ovulationshemmung bis 48 h vor dem Eisprung greifen kann; siehe dazu auch Ref. 4
- 3 Die UPA-Pille muss nicht mit einem COX-2-Hemmer kombiniert werden.
- 4 Weitgehend geklärt ist, bis wann vor dem zu erwartenden Eisprung UPA bzw. LNG in der Lage ist, diesen zu verhindern. In einer Studie von Brache (siehe unten) wurde UPA bei einer Follikelgröße zwischen 18 und 19 mm verabreicht. Bei 8/8 Probandinnen konnte der Eisprung um mindestens 5 Tage verzögert werden. Bei einer der Probandinnen war der Follikel bei dieser Größe bereits gesprungen und sie wurde ausgeschieden. Nach den Kriterien der „Empfehlungen“ wäre diese Frau erfasst worden und hätte keine Pille verordnet bekommen. In einer Studie von Stratton (2000) wurde UPA bei einer Follikelgröße von 14-16 mm verabreicht. Bei 11/11 Probandinnen trat daraufhin der Eisprung erst frühestens nach 7 Tagen auf. Demnach konnte bei 19/19 Probandinnen, die noch keinen LH-Anstieg aufwiesen, über die Zeit hinaus, da Samenzellen befruchtungsfähig sind verzögert werden.
Croxatto H. B. 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
Brache V. et al., *Immediate preovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture*, *Human Reprod.* (2010); 25: 2256-2263; Stratton P. et al., *A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women*, *Hum Reprod.* (2000); 15: 1092-1099
Zur Frage der Befruchtungsfähigkeit von Samenzellen siehe: Wilcox A. J., et al., *Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of pregnancy and sex of the baby*, *NEJM* (1995); 333(23): 1517-1521: Obwohl Spermien in östrogenbetontem Schleim theoretisch (in vitro) bis zu 7 Tage bewegungsfähig bleiben, nimmt ihre Befruchtungsfähigkeit (in vivo) bereits nach 3 Tagen deutlich ab. Der maximale Zeitraum der Befruchtungsfähigkeit beträgt 6 Tage.
Zur Frage gestörter Ovulation nach Verabreichung der LNG EC Pille: Croxatto diskutiert, dass die LNG Pille

- bei Verabreichung vor dem LH-Anstieg (im Zeitfenster zwischen 72 und 48 h vor Ovulation) zu sog. dysfunktionellen Ovulationen führe, bei welchen kein fertilisierbares Ei freigesetzt werde, weil die Eireifung zu keinem Abschluss komme. Neuere Untersuchungen legen jedoch nahe, dass die Gestagenpille von sich aus in der Lage ist, trotz fehlendem LH die Eireifung in Gang zu bringen. Siehe dazu: Borman S. M. et al., *Progesterone promotes oocyte maturation, but not ovulation, in nonhuman primate follicles without a gonadotropin surge*, *Biol Reprod.* (2004); 71: 366-373. Um den Eisprung dennoch zu verhindern, muss zusätzlich zur Gestagenpille ein nicht steroidales Antirheumatikum hinzugegeben werden, welches die durch Progesteron aktivierte und durch Prostaglandine herbeigeführte Auflösung der Follikelwandung unterbinden kann. Siehe dazu: Masai M. R. et al., *Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study*, *Human Reproduction* (2007); 22 (2): 434-439; Jesam C. et al., *Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception*, *Hum Reprod* (2010); 25: 368-373. Empfohlene Dosis: 2x30 mg meloxicam im Abstand von 24 Stunden.
- 5 Mikolajczyk R. T. et al., *Multilevel model to assess sources of variation in follicular growth close to the time of ovulation in women with normal fertility: a multicenter observational study*, *Reproductive Biology and Endocrinology* (2008); 6: 61
 - 6 Fleischer A. C., Kalemeris G. C., Entman S. S., *Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles*, *Ultrasound Med Biol* (1984); 12: 271; Delisle M. F., Villeneuve M., Boulvain M., *Measurement of endometrial thickness with transvaginal ultrasonography: is it reproducible?*, *JUM* (1998); 17: 481-4
 - 7 Stratton P. et al., *Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914*, *Fertility and Sterility* (2010); 93 (6): 2035-2041. Die Arbeit zeigt, dass Ulipristal (= CDB-2914) eine Schädigung des Endometriums bewirkt, wenn es während der Lutealphase gegeben wird. Für Levonorgestrel (LNG) ist das nicht der Fall. Einer Frau, die vor der Ovulation Verkehr hatte (vergewaltigt wurde) und nach der Ovulation für die Verabreichung einer „Pille danach“ vorstellig wird, darf daher die UPA-Pille nicht gegeben werden. Siehe dazu auch die IMABE Info 2/10.
 - 8 Rella W., *Neue Erkenntnisse über die Wirkweise der „Pille danach“*, siehe Ref. 1
 - 9 Stratton P. et al., siehe Ref. 7
 - 10 IMABE, siehe Ref. 1; Rella W., *Neue Erkenntnisse über die Wirkweise der „Pille danach“*, siehe Ref. 1