

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

**Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
mit Hochschulambulanz**

**Standortleitung Campus Mitte:
PD Dr. med. Mandy Mangler**

Deutscher Bundestag
Ausschuss f. Gesundheit

Ausschussdrucksache
18(14)0043(5)
gel. ESV zur öAnhörnung am 02.07.
14_Pille danach
02.07.2014

Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: (030) 450 564 172
Fax: (030) 450 564 931

Hotline-Gynäkologie
(Mo.-Fr. 0-24.00 Uhr)
Tel. 030 450 664 443

Brustzentrum (Campus Mitte)
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel. (030) 450 564 247
Fax (030) 450 564 947

Hotline-Brustzentrum
(Mo.-Fr.: 8-17.00 Uhr)
Tel.: 030 450 564 272

Homepage Frauenklinik: <http://frauenklinik.charite.de>

Stellungnahme zur rezeptfreien Abgabe der Notfallkontrazeption mit Levonorgestrel von Dr. Julia Bartley, Charité Frauenklinik.

Deutschland ist eines der letzten drei Länder der EU, in denen die hormonelle Notfallkontrazeption mit Levonorgestrel (LNG) 1.5mg rezeptpflichtig ist. Im Gegensatz zur internationalen oder international anerkannten Fachgremien wie der WHO, dem „Public Health Committee“ des Europarats oder der FDA, die sich schon vor Jahren für eine Rezeptfreiheit von LNG ausgesprochen haben, lehnen entscheidende deutsche Fachgesellschaften, wie der Berufsverband der Frauenärzte (BVF) und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und Herr Gesundheitsminister Gröhe eine Rezeptfreiheit für LNG als Notfallkontrazeptivum ab. Als Argumente gegen die Rezeptfreiheit führen die deutschen Fachgesellschaften sowie das Gesundheitsministerium u.a. an, dass (1) der Wirkstoff Levonorgestrel in Einzelfällen zu schweren Nebenwirkungen führe, (2) die bessere Effizienz der hormonellen Notfallkontrazeption mit Ulipristalacetat (UPA) die Verwendung von LNG insgesamt in Frage stelle, (3) eine gute und wichtige Gelegenheit einer ärztlichen Beratung über die zukünftige Kontrazeption und sexuell übertragbare Erkrankungen bei Aufhebung der Rezeptpflicht wegfallende und diese von Apothekern nicht übernommen werden könne, (4) nur ein Arzt einschätzen könne, ob eine Notfallkontrazeption indiziert sei und dies in Einzelfällen eine gynäkologische Untersuchung erfordere, (5) auch infolge der Beibehaltung der Rezeptpflicht von LNG die Abortraten in Deutschland zurückgegangen sei und (6) desweiteren Deutschland über eine so gute Gesundheitsstruktur verfüge, die jeder Frau einen schnellen Zugang zur

Notfallkontrazeption ermögliche und einer Rezeptfreiheit daher in Deutschland nicht notwendig sei [1,2].

Zu den sich aus dieser Argumentationslinie ergebenden Diskussionspunkten Sicherheit, Effizienz, Nutzen und Risiken einer Rezeptfreien Vergabe von LNG ist Folgendes anzumerken:

Sicherheit:

Internationale oder international angesehene Fachgesellschaften wie die WHO [3], das „Public Health Committee“ des Europarats oder die FDA [4] haben sich schon vor Jahren für eine Entlassung von LNG als Notfallkontrazeptivum aus der Rezeptfreiheit ausgesprochen, da keine schweren Nebenwirkungen durch LNG bekannt sind und nicht erwartet werden. Desweiteren besteht für LNG eine hohe teratogene Sicherheit und eine postkonzeptionelle Wirkung - sei es durch Störungen der Einnistung des Embryos oder einer Abortauslösung - ist für LNG weitgehend ausgeschlossen [5]. So hat sich auch der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) schon 2003 und in zweiter Prüfung erneut 2014 für die rezeptfreie Abgabe von LNG als Notfallkontrazeptivum ausgesprochen [6]. Die vom BVF, der DGGG und dem Gesundheitsministerium geäußerten Bedenken zur Sicherheit von LNG als Notfallkontrazeptivum werden keiner wissenschaftlichen Argumentation mehr standhalten.

Effizienz:

Alle Effizienzdaten zur Notfallkontrazeption sind mit einer gewissen Vorsicht zu bewerten, da sie auf Schätzungen einer angenommenen Schwangerschaftsrate im Vergleich zu der tatsächlich beobachteten Schwangerschaftsrate beruhen.

Die Notfallkontrazeption mit LNG verhindert etwa die Hälfte der erwarteten Schwangerschaften. Allerdings weisen die meisten, aber nicht alle Studien bessere Wirkung von LNG auf, wenn es rasch nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr (GV) eingenommen wird und eine deutliche Abnahme der Effizienz bei verzögerter Einnahme [7,8,9]. Aus diesem Grund ist LNG nur für ein Zeitfenster von 72 Stunden nach ungeschütztem GV zugelassen, auch wenn eine gewisse Wirkung auch danach noch angenommen wird [10]. Da die Wirkung von LNG wahrscheinlich allein auf einer antiovulatorische Wirkung beruht, ist der zeitliche Wirkungsverlust durchaus plausibel: je mehr Zeit bis zur Einnahme der Notfallkontrazeption vergeht, desto größer ist das Zeitfenster für eine ungestörte Ovulation [11]. Desweiteren ist ein Effizienzverlust für LNG bei Übergewichtigkeit mit einem BMI ≥ 25 zu beobachten [12].

An dieser Stelle ist ein kritischer Vergleich zu der hormonellen Notfallkontrazeption mit Ulipristalacetat (UPA) zu ziehen, da der BVF und die DGGG eine Verwendung von LNG und damit die Diskussion um die Rezeptfreiheit von LNG für überholt halten und UPA allgemein aufgrund der besseren Effizienz den Vorzug geben [1,2].

In zwei Vergleichsstudien lässt sich aus den absoluten Zahlen klar eine bessere Wirksamkeit von UPA im Vergleich zu LNG feststellen und für UPA kein Effizienzverlust bei einer Einnahme innerhalb von 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr erkennen [13,14]. Allerdings sind die Fallzahlen für eine späte Einnahme 72-120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr so klein, dass man mit einer abschließenden Bewertung für diesen Zeitraum für UPA noch vorsichtig sein sollte. Desweiteren sollten die Unterschiede, die sich in den einzelnen Einnahme-Zeitfenstern von ≤ 24 , 24-48 und 48-72 Stunden zeigen mit großer Zurückhaltung bewertet werden: in der Zeiteinnahme von <24 Stunden war UPA dreimal so effektiv wie LNG, eine Zahl, die von der Pharmafirma, aber auch vom BVF und der DGGG gerne zitiert wird – ganz im Gegensatz zu der Autorin, Anna Glasier, die sich aufgrund der geringen Fallzahlen auf eine Gesamtbewertung der Effizienz von UPA beschränkt: die beobachteten Schwangerschaftsraten betrug bei den Frauen die UPA eingenommen hatten 1.4%, bei denen die LNG eingenommen hatten dagegen 2.2% bei einer erwarteten Schwangerschaftsrate von 5.5% bzw. 5.4% in den beiden Gruppen. UPA verhindert nach den Berechnungen etwa 60% der erwarteten Schwangerschaften, also etwa 10% mehr als LNG [9]. In einer Metaanalyse hat die bessere Wirkung von UPA gegenüber LNG statistische Signifikanz erreicht [14], in einer nachfolgende Cochrane Metaanalyse dagegen nicht [15]. Aufgrund dieser statistischen Ergebnisse die bessere klinische Wirksamkeit von UPA in Frage zu stellen – wie es derzeit in der Diskussion um die Rezeptfreiheit von LNG in Deutschland getan wird – ist wiederum wenig hilfreich: in den absoluten Zahlen zeigt sich ein so klarer Trend für eine bessere Wirksamkeit für UPA, dass eine statistische Signifikanz bei höheren Fallzahlen wahrscheinlich ist, eine Einschätzung, die die Autoren der Cochrane Metaanalyse teilen. Auch die nachweislich bessere Ovulationshemmung von UPA passt zu den klinischen Daten [16]. Ein weiterer Vorteil von UPA ist, dass Übergewichtigkeit erst bei einem BMI von ≥ 35 zu einem Wirkungsverlust zu führen scheint [12].

Die etwas bessere klinische Effizienz von UPA gegenüber LNG ist aber kein Argument, LNG als Notfallkontrazeptivum für „überholt“ zu bewerten. Denn die Unterschiede dieser beider Substanzen sind so groß, dass sie sich nicht gegenseitig „ersetzen“ können, sondern – im Gegenteil – das Präparat UPA als eine Erweiterung der Behandlungsoptionen nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr anzusehen ist.

Ulipristalacetat ist – im Gegensatz zu LNG - ein relativ neues Medikament aus der Substanzklasse der Antigestagene, zu dem sehr viel weniger Daten zur Sicherheit und dem Wirkungsmechanismus vorliegen. In einer erste Anwendungs-Beobachtungsstudie wurden zwar keine ernsthaften Nebenwirkungen oder teratogene Wirkungen beschrieben, allerdings beschränkt sich die Fallzahl einer nachweislichen Einnahme von UPA im ersten Trimenon auf 14 Frauen, von denen nur in 9 Fällen der Schwangerschaftsausgang bekannt ist [16]. Diese Zahl ist viel zu gering für eine abschließende Beurteilung der teratogenen Wirkungen, zumal postkonzeptionelle Effekte von UPA nicht auszuschließen sind: die Einnahme von 10, 50 oder 100mg UPA in der frühen Lutealphase, kurz nach dem Eisprung, führte zu einer signifikanten Reduktion der Endometriumdicke und einer dosisabhängigen Veränderung einiger, wenn auch nicht aller untersuchten Progesteron-anhängigen Marker. Die Autoren dieser Studie kommen zu der Schlussfolgerung, dass endometrielle Veränderungen möglicherweise zur kontrazeptiven Wirkung beitragen [17]. Die DGGG und der BVF zitieren die gleiche Arbeit als Beleg, dass für UPA *keine* endometrielle Wirkung anzunehmen ist, kommen also zu einer gegenteiligen Schlussfolgerung als die Autoren der Studie selbst [1,2, 17]. Die anzunehmende postkonzeptionelle Wirkung von UPA ist aber längst Gegenstand einer kritischen Diskussion geworden [18].

Ein weiterer großer Unterschied zwischen UPA und LNG ist, dass für LNG eine abortive Wirkung weitgehend ausgeschlossen ist [5], für UPA aber eine abortive Wirkung in verschiedenen Tiermodellen nachgewiesen wurde, vergleichbar mit der von Mifepriston, dem für medizinisch induzierte Aborte zugelassenen Antigestagen [19,20,21]. Diese ähnliche abortive Wirkung von Mifepriston und UPA ist wissenschaftlich plausibel, da beide Substanzen ein sehr ähnliches antigestagenes Rezeptorbindungsprofil und Wirkungsprofil besitzen [22]. Somit ist für UPA auch beim Menschen eine ähnliche abortive Wirkung anzunehmen wie Mifepriston, aber sicher erst bei höheren Dosen, als sie für die Notfallkontrazeption verwendet werden. Eine Sicherheitsbewertung von UPA muss derzeit also mit größter Zurückhaltung und Vorsicht erfolgen. Desweiteren wird für einige Frauen die mögliche postkonzeptionelle Wirkung ein Grund sein, diese Form der hormonellen Notfallkontrazeption nicht einnehmen zu wollen.

Ein weiterer großer Unterschied zwischen UPA zu LNG ist, dass UPA möglicherweise zu einer Interaktion mit und einem Wirkungsverlust von hormonellen Kontrazeptiva führt. Die „Faculty of Sexual and Reproductive Health Care“ empfiehlt daher Pillenanwenderinnen für 2 Wochen nach UPA Einnahmen zusätzlich zu verhüten, statt nur einer Woche nach LNG Einnahmen [23]. Diese zusätzliche Woche, die Frauen nach UPA Einnahme unter der Pille nicht geschützt sind erschwert den sogenannten „Quick start“, also unmittelbaren Beginn einer hormonellen Kontrazeption und erfordert eine längere Abstinenz oder Verwendung von Barrieremethoden

nach Einnahme der Notfallkontrazeption. Der DGG und die BVF gehen in ihre Stellungnahmen auf diesen wichtigen Unterschied leider nicht ein. Klinische Studien zur Interaktion von UPA mit hormonellen Kontrazeptiva laufen derzeit und Ergebnisse sind in den nächsten Jahren zu erwarten. Solange sollte die Empfehlung der FSRHC auch in Deutschland berücksichtigt werden. Desweiteren ist stillenden Frauen von einer Einnahme von UPA abzuraten, was für LNG ebenfalls nicht zutrifft [24].

Levonorgestrel und Ulipristal zeigen als Substanzen verschiedener Wirkstoffgruppen also so große Unterschiede in ihrem Wirkungsspektrums und der Sicherheit, dass sie als *unterschiedliche* Behandlungsoptionen hormoneller Notfallkontrazeption verstanden werden sollten und es daher falsch erscheint Levonorgestrel aus der Anwendungsempfehlung herauszunehmen.

Nutzen und Risiken einer Rezeptfreiheit von LNG

Nach Einführung der Rezeptfreiheit wurde in zahlreichen europäischen Ländern ein drastischer Anstieg der Verschreibungshäufigkeit der Notfallkontrazeption verzeichnet. Trotz der häufigeren und auch schnelleren Einnahmen konnte in den Ländern kein Rückgang der Abortraten nachgewiesen werden, ohne Frage eine Enttäuschung, da dies ein erklärtes und erhofftes Ziel bei Einführung der Rezeptfreiheit war [25,26,27].

Diese Beobachtungen erlauben aber keineswegs die Schlussfolgerung, dass die Rezeptfreiheit keinen positiven Nutzen habe. Für die einzelne Frau kann sich aus der Rezeptfreiheit durchaus ein Nutzen ergeben, wenn ihr der Zugang zur Notfallkontrazeption dadurch erst ermöglicht oder vereinfacht wird, denn die bessere Wirkung von LNG bei schnellerer Einnahme sollte nicht mehr in Frage gestellt werden (s.o.). Auch wenn die Arztdichte in Deutschland sehr hoch ist, ist die Notfallkontrazeption nicht immer einfach zu erhalten. Es wird niemand in Fragen stellen, das Wartezeiten in Apotheken deutlich kürzer sind als in Arztpraxen und in Kliniken. Allein dieser Zeitgewinn kann im Einzelfall schon entscheidend sein. Insbesondere am Wochenende werden vor allem die Notfallstationen der Krankenhäuser aufgesucht, in denen zum Teil internistische Kollegen die Verschreibung der Notfallkontrazeption übernehmen. Es ist kaum zu erwarten, dass in der Nacht eine ähnlich empathische kontrazeptive Beratung erfolgt, wie tagsüber in einer gynäkologischen Praxis. Es ist nicht überraschend, dass in einer europäischen Studie etwa 30% der Frauen angeben, sich unwohl, stigmatisiert und bevormundet gefühlt zu haben, wenn sie sich eine Notfallkontrazeption besorgen mussten. Die Ergebnisse sind für Deutschland nicht besser als in Ländern, in denen die Rezeptfreiheit schon eingeführt wurde. Der Arztkontakt garantiert also auch nicht, dass die Frau sich besser beraten fühlt [28]. In einer retrospektiven Auswertung der Verschreibung von Notfallkontrazeptiva an der Charité zeigte

sich die höchste Verordnungshäufigkeit – wie zu erwarten – am Wochenende, aber schon eine deutliche Abnahme am Sonntag, während in den Praxen Notfallkontrazeption am häufigsten montags verschrieben werden. Diese Daten lassen vermuten, dass Frauen sonntags eher auf den Klinikbesuch verzichten und bevorzugen, ihren Gynäkologen montags auszusuchen [29]. Da beide hormonellen Notfallkontrazeptiva aber (vor allem) durch die Hemmung der Ovulation wirken, ist dieser Zeitverzug im Einzelfall verantwortlich für das Versagen dieser Methoden. Die Argumentation der DGGG, dass aufgrund der höheren Wirksamkeit von UPA ein „Produktvorteil [...] zum Tragen [kommt], wenn der ungeschützte GV, z.B. kurz vor einem Wochenende erfolgte und ein Arztbesuch erst Anfang der nächsten Woche möglich ist“, ist als eine äußerst bedenkliche Empfehlung zu bewerten.

Dass sich in der Abortstatistik verschiedener Länder der individuelle Nutzen einer schnelleren Einnahme nicht abbildet, wird u.a. damit erklärt, dass die Notfallkontrazeption nach wie vor zu selten eingenommen wird und auch durch eine Rezeptfreiheit nicht diejenigen erreicht werden, für die die Einnahmen am wichtigsten wäre [25]. So hat der rezeptfreie Zugang in Schottland nicht dazu geführt, dass mehr Frauen, die einen Schwangerschaftsabbruch durchführen lassen, zuvor eine Notfallkontrazeption eingenommen hätten [30]. Ein Grund dafür ist eine problematische, ja gefährliche Unwissenheit über Fertilität und Verhütung, wie eine jüngste Umfrage in 5 europäischen Ländern erneut gezeigt hat: nur 24% hatten eine Notfallkontrazeption nach ungeschütztem GV in den letzten 12 Monaten genutzt, die Frauen waren sich oft ihres hohen Risikos einer ungewollten Schwangerschaft nicht bewusst, überschätzten dagegen die Effizienz einer hormonellen Notfallkontrazeption. Die Kenntnisse deutscher Frauen waren im Vergleich nicht besser als von Frauen aus in Länder mit einer weniger dichten Gesundheitsversorgung, aber Frauen in Deutschland nahmen deutlich später die Notfallkontrazeption ein als in Ländern, in denen die Rezeptpflicht für LNG als Notfallkontrazeption schon aufgehoben ist [28]. Diese Daten lassen bezweifeln, dass die Rezeptpflicht für LNG in Deutschland ein entscheidendes Instrument für eine effiziente kontrazeptive Beratung und Versorgung ist. Ein umfassendes Angebot ärztlicher kontrazeptiver Beratung und Aufklärung ist dringend notwendig, denn der Wissensstand ist erschreckend schlecht und über 80% der in der o.g. Studie befragten Frauen wünschen sich eine bessere Aufklärung über Notfallkontrazeption. Nur sollte eine Beratung in einer Notfallsituation nicht als ein entscheidendes Aufklärungsinstrument verstanden, ja missbraucht werden, in der sich weder die Frau noch der Arzt auf ein klärendes Beratungsgespräch im Vorfeld einstellen können. Eine kontrazeptive Beratung sollte präventiv erfolgen und eine Notfall-Situation verhindern. Die Befürchtung, dass der rezeptfreie Zugang zur Notfallkontrazeption zu einem

„unverantwortlichen“ Umgang führe lässt sich nicht belegen, denn in verschiedenen Ländern konnte nach Einführung der Rezeptfreiheit weder eine Veränderung in der Verwendung hormoneller Kontrazeptiva noch in der Prävalenz sexuell übertragbarer Erkrankungen beobachtet werden [31].

Die vergleichsweise niedrigen Abortraten in Deutschland werden von dem BVF und der DGGG auch auf die Rezeptpflicht von LNG zurückgeführt. Es ist allerdings weder möglich noch sinnvoll einen kausalen Zusammenhang zwischen der Abortrate und Verschreibungspflicht der Notfallkontrazeption herzustellen: bis zum Jahr 2002 gab es eine stetige Zunahme der Abortraten in Deutschland, wofür keine zufriedenstellende Antwort gefunden werden konnte. Seit 2002 ist wieder ein Rückgang der Abortrate in Deutschland zu verzeichnen, ohne dass sich an der Rezeptpflicht, der Gesundheitsstruktur oder Aufklärungsangeboten Wesentliches verändert hätte und UPA – das wirksamere Notfallkontrazeptivum – wurde erst 2010 zugelassen, also erst 8 Jahre nach der Trendwende in der Abortstatistik.

Vom BVF und der DGGG wird angeführt, dass nur ein Arzt sicherstellen könne, ob eine Notfallkontrazeption notwendig sei. Weder eine gynäkologische Untersuchung noch eine hormonelle Untersuchung kann in jedem Fall einen Zyklusstatus sicher definieren und auf das Ergebnis einer hormonellen Diagnostik zu warten wäre fahrlässig, da dadurch kostbare Zeit verloren gehen könnte, um eine Ovulation durch das Notfallkontrazeptivum zu verhindern. Der Arzt muss sich also insbesondere auf die Zyklus- und Zeitangaben der Frauen beziehen, um zu beurteilen, ob eine Notfallkontrazeption indiziert erscheint [10]. Desweiteren ist durch keine Untersuchung festzustellen, ob der ungeschützte Geschlechtsverkehr zu einer ausreichenden Exposition von Spermien für eine Befruchtung geführt hat [10]. Im Zweifelsfall wird also jeder Arzt – auch aufgrund der hohen Sicherheit von LNG - zu der Einnahme der Notfallkontrazeption raten, so wie es auch mehrfach in der Empfehlung der DGGG formuliert ist, dass im Zweifelsfall eine Notfallkontrazeption zu verordnen ist [2].

Fazit:

Die rezeptfreie Abgabe der Notfallkontrazeption mit LNG vereinfacht ohne Zweifel den Zugang und kann im Einzelfall zu einer schnelleren Einnahme beitragen.

Es stellt sich aber die Fragen, wodurch mehr ungewollte Schwangerschaften verhindert werden können: durch eine rezeptfreie und damit schnellere Einnahme von LNG oder die rezeptpflichtige Einnahme vom wirkungsvolleren UPA? Hier fehlen Befürwortern und Gegnern der Rezeptfreiheit für LNG „harte“ Zahlen und Beweise und eine „evidenzbasierte“ Antwort wird es auf diese Fragen nicht geben.

Dies wirft auch uns Ärzte somit auf eine gesellschaftspolitische Frage zurück, ob wir es Frauen zutrauen verantwortlich, in einer Notfallsituation nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr verantwortungsvoll mit einer rezeptfreien Notfallkontrazeption umzugehen. Diese Frage beantworte ich mit ja und sehe in der Aufrechterhaltung der Rezeptpflicht für LNG eine nicht mehr zeitgemäße kontrazeptive Kontrolle der Frau.

Sollte nun auch in Deutschland LNG als Notfallkontrazeptivum aus der Rezeptpflicht entlassen werden, könnte man sich die vielfältigen Erfahrungen anderer Länder zu Nutze machen, wie Apotheker gut auf die Ausgabe der Notfallkontrazeption vorzubereiten sind und wie einer Frau, die eine Notfallkontrazeption in Anspruch genommen hat am besten mit einer zukünftigen Kontrazeption versorgt wird und eine kontrazeptive Beratung gewährleistet wird.



Dr. Julia Bartley

Leiterin der Hormonsprechstunde, Charité Frauenklinik, Campus Mitte.

Referenzen:

- [1] Rabe T et al. (2012) Postkoitale Kontrazeption: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V., Seminarbuch Gynäkologische Endokrinologie 06/2012, 1-27
- [2] Rabe T & Albring Ch (2012) Notfallkontrazeption – ein Update, Frauenarzt 54(2), 108-114
- [3] Fact sheet on the safety of levonorgestrel-alone emergency contraceptive pills (LNG ECPs), WHO 2010. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO-RHR-HRP-10.06-eng.pdf>
- [4] Food and Drug Administration Rockville, MD 20857, <http://www.hpm.com/pdf/blog/PLANB.pdf>
- [5] Gemzell-Danielsson et al. (2013) Emergency contraception – mechanisms of action. Contraception, 87: 300-308
- [6] Voten des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht nach § 53 AMG, 71. Sitzung, 14.01.2014, Punkt 6.

- [7] von Hertzen H & Van Look PFA (1998) Randomized controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined hormonal contraceptives for emergency contraception. *The Lancet*, 352: 428-433
- [8] von Hertzen H et al. (2002) Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial, *The Lancet*, 360: 1803-1810
- [9] Piaggio G, Knapp N , von Hertzen H (2011) Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception*, 84: 35-39
- [9] Glasier A (2013) Emergency contraception -Clinical outcomes; Review Article. *Contraception*, 87: 309-313
- [10] Trussell J, Raymond GR , Cleland K (2014) Emergency Contraception: a last chance to prevent unintended pregnancy.<http://ec.princeton.edu/Questions/ec-review.pdf>
- [11] Brache V et al. (2013) Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception*, 88(5):611-8.
- [12] Glasier A et al. (2011) Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristalacetat and levonorgestrel. *Contraception*. 84: 363-367
- [13] Creinin MD et al. (2006) Progesterone Receptor Modulator for Emergency Contraception: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynaecology*, 108 (5), 1089-1097
- [14] Glasier A et al. (2010) Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *The Lancet*, 375, 555–562. doi:10.1016/S0140-6736(10)60101-8.
- [15] Cheng L et al. (2012) Cochrane Review: Interventions for emergency contraception, *The Cochrane Library* 2012, Issue 8, <http://www.thecochranelibrary.com>
- [16] Levy DP et al. (2014) Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception*. 89(5): 431-3
- [17] Stratton P et al. (2010) Endometrial effects of a single dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril*, 93(6): 2035- 2041
- [18] Mozzanega B et al (2014) Ulipristal Acetate: Critical review about endometrial and ovulatory effects in emergency contraception. *Reproductive Science* 1-8
- [19] Teutsch G & Philibert C (1994) History and perspectives from the chemist's point of view, *Hum Reprod*, 1994, 9(Suppl1): 12-31
- [20] Taranatal AF et al. (1996) Effect of two antiprogestins on early pregnancy in long-tailed macaque, *Contraception*, 54: 107-115

- [21] Kovacs L et al. (1984) Termination of very early pregnancy by RU 486 – an antiprogestational compound, *Contraception*, 29(5): 399 – 410
- [22] Attardi BJ et al. (2003) In vitro antiprogestational/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB 4124 and mifepristone, *Ster Biochem Mol Biol*, 88: 277-288
- [23] Statement of drug interactions between hormonal contraception and Ulipristal acetate: ellaOne and Esmya (2012) Faculty of sexual and reproductive health care, <http://www.fsrh.org.com>
- [24] CEU statement: Update on the use of ulipristal (ellaOne) in breast feeding women (2013) Faculty of sexual and reproductive health care, <http://www.fsrh.org.com>
- [25] Thomin A et al (2014) Consequences of emergency contraceptives: the adverse effects. *Expert Opin Drug Saf*, 13(7): 893-902
- [26] Raymond et al. (2007) Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 109: 181-188
- [27] Glasier et al. (2004) Advanced provision of emergency contraception does not reduce abortion rates. *Contraception*, 69: 361-366
- [28] Nappi R et al. (2014) Use of and attitudes towards emergency contraception: a survey of women in five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 19: 93-101
- [29] David M, Radke AM, Bartley J (2012) Die Verordnung der sog. Pille danach in einer Berliner Kliniknotfallambulanz in einem 4-Jahres-Zeitraum – Anwenderinnenprofil und Anwendungsgründe. *Gebursth Frauenheilk*, 72
- [30] Cameron S et al. (2012) The effect on use of making emergency contraception available free of charge. *Contraception*, 86: 366-369
- [31] Neustadt a et al. (2011) Sexual, relationship, contraceptive and personal factors influencing emergency contraception use: a qualitative study. *Contraception*, 84: 266-272