

Aktualisierung der Erkenntnisse zur Wirkweise der "Pille danach"

[< zurück](#)

Anhang zur Stellungnahme von IMABE zur Diskussion über die Wirkungsweise der „Pille danach“

IMABE, Wien, 13.2.2013 (Stand: 19.2.2013)

Die Präparate und ihre Wirkweisen

Grundsätzlich sind derzeit zwei Substanzen auf dem Markt: Ulipristalacetat (UPA) [EllaOne®] und Levonorgestrel (LNG) [Vikela®, Duofem®, Unofem®, Plan B® u. a.]. Ulipristalacetat ist ein selektiver Progesteronrezeptor-Modulator (Nachfolger der Abtreibungspille Mifepristone), Levonorgestrel ein synthetisches Gestagen mit agonistischer Wirkung auf die Progesteronrezeptoren.

Beide Substanzen haben zum Teil ähnliche, zum Teil auch deutlich unterschiedliche Wirkungsmechanismen.

Gemeinsam ist ihnen, dass sie den Eisprung hemmen oder um einige Tage verzögern und dadurch eine Befruchtung nach Geschlechtsverkehr verhindern können, wenn die „Pille danach“ rechtzeitig vor dem zu erwartenden Eisprung eingenommen wird. Sie sind dagegen weitgehend unwirksam, wenn sie erst nach dem Eisprung eingenommen werden. Problematisch ist die Tatsache, dass beide Präparate, wenn sie kurz vor dem Eisprung eingenommen werden, diesen nicht mehr verhindern können. Bei LNG beträgt dieses Zeitfenster mindestens 48 h vor der Ovulation, bei UPA 24-0 h.¹ Gerade in dieser Zeit ist das Konzeptionsrisiko am größten, während es zu einem früheren Zeitpunkt gering ist. Rund 80% der Kinder werden in dieser Phase hoher Konzeptionswahrscheinlichkeit empfangen.

Schwangerschaften werden nicht nur durch Ovulationshemmung verhindert

Studien zeigen, dass Frauen von der „Pille danach“ an den Tagen hoher Empfänglichkeit häufiger Gebrauch machen als an potentiell unfruchtbaren Tagen.² Diese Tatsache weist darauf hin, dass Frauen gerade in dieser Phase auch überproportional sexuell aktiv sind. Daraus folgt, dass bei den meisten Frauen, die die „Pille danach“ einnehmen, deren ovulationshemmender Effekt gar nicht zur Wirkung kommt. Trotzdem werden ca. 80% möglicher Schwangerschaften durch diese Präparate verhindert.

In einer rezenten Studie von Noé G. et al.³ konnte gezeigt werden, dass von 103 Frauen, die LNG vor der Ovulation eingenommen hatten, die meisten trotzdem eine Follikelruptur hatten. Dennoch wurde keine einzige der Studienteilnehmerinnen schwanger. Dies deutet darauf hin, dass bei den meisten Frauen die Schwangerschaft durch einen anderen Mechanismus verhindert wurde und nicht durch eine Ovulationshemmung. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass der Zervixschleim unter LNG eingedickt und für Spermien unpassierbar wird oder dass die Spermienbeweglichkeit gehemmt wird, sodass das freigesetzte Ei nicht befruchtet werden kann. In-vitro-Untersuchungen erbrachten jedoch keinen Hinweis, dass die Spermienfunktion durch LNG beeinträchtigt werden könnte.⁴ Ein relevanter Einfluss auf die Schleimkonsistenz bei einmaliger Gabe von LNG ist ebenfalls höchst unwahrscheinlich.⁵

Faktoren, die eine Einnistung verhindern

Mit hoher Wahrscheinlichkeit kommt hingegen ein nidationshemmender Effekt der „Pille danach“ zur Wirkung, wenn sie erst kurz vor bis knapp nach der Ovulation eingenommen wird. In einer Studie von Raymond E. G. et al.⁶ an 120 Frauen wurde die Korrelation zwischen einer vorzeitigen Regelblutung und dem Zeitpunkt der Pilleneinnahme untersucht. Dabei wurde ein signifikant verkürzter Zyklus beobachtet, wenn die Pille zur Zeit der 2. oder 3. Zykluswoche, also während des empfängnisbereiten Zeitraums, eingenommen wurde. Bei Anwendung während der 2. Zykluswoche betrug die mediane Verkürzung 8,6 Tage und während der 3. Zykluswoche 3,2 Tage. Es scheint

schwer vorstellbar, dass Blastozysten (Keimlinge) einen so gravierenden Eingriff in den Zyklus überleben können und nicht vor ihrer Einnistung mit der vorzeitigen Blutung ausgeschwemmt werden.

Bei Anwendung während der 4. Woche war der Zyklus hingegen eher verlängert.

Hinsichtlich der endometrialen Rezeptivität zeigen verschiedene Studien für die Substanz LNG unterschiedliche Ergebnisse. Während bei Gabe von LNG vor der Ovulation keine eindeutigen Veränderungen am Endometrium zu finden sind,⁷ findet man geringfügige Veränderungen, wenn es postovulatorisch verabreicht wird.⁸ Diese Effekte können jedoch nicht für eine nidationshemmende Wirkung von LNG verantwortlich gemacht werden.⁹

Hingegen wurde in einigen Fällen eine gestörte Zeitabstimmung (Dechronisation) zwischen der Keimes- und Endometriumsentwicklung beobachtet, die Voraussetzung für eine erfolgreiche Einnistung ist (fehlende Phasenkonzordanz).¹⁰

Hohe Dosen von Gestagen können die Aktivität des tubaren Flimmerepithels und die Tubenmotilität lähmen.¹¹ Als Folge davon wird der tubare Transport der Blastozyste verzögert. Dieser Effekt ist im Kontext einer manifesten Verkürzung der Lutealphase (vorzeitige Regelblutung) zu sehen. Es liegt nahe zu vermuten, dass der Blastozyste letztlich nicht genug Zeit bleibt, sich im Endometrium einzunisten, auch dann nicht, wenn dessen Rezeptivität kaum affiziert ist. Denn der mit Verzögerung in die Gebärmutterhöhle eintreffende Keimling findet ein Eibett vor, das bereits im Begriff ist, vorzeitig abgestoßen zu werden. Diese Wirkung muss indirekt erschlossen werden und ist klinisch experimentell allein schon aus ethischen Gründen nicht fassbar.¹² Die letzten empirischen Beweise erbringen zu wollen, würde nämlich eine embryoverbrauchende und daher nicht vertretbare Forschung erfordern.

Gefahr der statistischen Verschleierung

Je später die „Pille danach“ verabreicht wird, d. h. je länger eine Fertilisation zurückliegt, desto weniger kommen nachteilige Wirkungen von LNG zu tragen. Im Gegenteil: Es treten nunmehr die schwangerschaftschützenden Attribute der Gestagenpille in den Vordergrund, nämlich eine verlängerte Lutealphase und damit eine Verschiebung der Menstruation nach hinten. Dadurch bekommen verspätete Keimlinge, die im Normalfall keine intakte Gebärmutter Schleimhaut mehr vorgefunden hätten, die Chance sich einzunisten.

Dem entspricht die Beobachtung, dass bei späterer Einnahme der „Pille danach“ Schwangerschaften paradoxerweise sogar häufiger auftreten können, als natürlicherweise zu erwarten wäre.¹³ In diesen Fällen kommt es sozusagen zu einer Diskordanzumkehr: Die Natur wird diskordant, die „Pille danach“ korrigiert. Aus diesem Grund müssen bei der Berechnung der Schwangerschaftsraten diejenigen Patientinnen, die die „Pille danach“ unmittelbar vor oder kurz nach der Ovulation eingenommen haben, von solchen getrennt werden, die sie erst spät danach eingenommen haben. Andernfalls kommt es zu einer statistischen Verschleierung der tatsächlichen Verhältnisse: Wird die „Pille danach“ nämlich unmittelbar nach dem Eisprung eingenommen, überwiegt deren nidationshemmender Effekt (durch vorzeitige Regelblutung). Wird sie hingegen spät eingenommen, kommt die Schwangerschaft begünstigende Wirkung zum Tragen. In Summe ergibt dies eine durchschnittliche normale Schwangerschaftsrate, die aber in Wirklichkeit nur den Nettoeffekt von künstlich abgegangenen und künstlich „geretteten“ Embryonen widerspiegelt, wie im Fall der Studien von Noé G. et al.¹⁴

Nidationshemmende Wirkung von Ulipristal

Ulipristal (EllaOne) ist im Gegensatz zu LNG ein Nachfolgepräparat der Abtreibungspille Mifepristone. Es hat ovulationshemmende, aber - dosisabhängig wie Mifepristone - auch abtreibende Wirkung. In einer Studie von Stratton P. et al.¹⁵ bekamen 56 Frauen nach der Ovulation eine einmalige Dosis von UPA (10, 50, 100 mg). Es konnte gezeigt werden, dass es unter UPA auch in niedriger Dosierung zu einer Verdünnung des Endometriums und zu Veränderungen der progesteronabhängigen Rezeptormarker kommt. Die Autoren schließen aus den erhobenen Befunden, dass UPA, wenn es nicht mehr ovulationshemmend wirken kann, über diesen Mechanismus nidationshemmend wirkt.

Im Vergleich mit LNG wirkt UPA nicht nur bis zum 9., sondern bis einen Tag vor dem Eisprung ovulationshemmend. Anschließend gibt es ein Zeitfenster von höchstens 1-2 Tagen, wo noch eine Befruchtung stattfinden kann. Dennoch ist UPA noch jenseits der 3-Tages-Frist bis zum 5. Tag nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr zugelassen.

Offenbar soll hier das nidationshemmende Potential von UPA ausgenutzt werden.

Somit kann gesagt werden, dass UPA gegenüber LNG eine insgesamt stärkere Wirkung hat.

Mit UPA können ca. 90%, mit LNG ca. 80% der zu erwartenden Schwangerschaften verhindert werden. Diese hohen Prozentsätze können unmöglich alleine durch eine Ovulationshemmung bedingt sein, weil die Fertilitätsrate in einem Zeitraum am höchsten ist, in dem die „Pille danach“ nicht ovulationshemmend wirkt.¹⁶ Die „Pille danach“ muss daher auch einen zusätzlichen Effekt haben, der mit ihrem nidationshemmenden Potential erklärbar ist. Der Anteil der nidationshemmenden Wirkung ist bei beiden Präparaten praktisch gleich groß.

Wahrscheinlichkeit

Eine statistische Wahrscheinlichkeitsrechnung kommt zu folgendem Ergebnis:¹⁷

Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach einmaligem Verkehr beträgt im Standardfall ca. 8%.¹⁸ Dieser Wert ist natürlich altersabhängig, wonach hier nicht differenziert wurde. Er liegt eher im oberen Bereich. Nach einer Vergewaltigung sind es nur rund 5%, weil die sexuelle Aktivität der Frau keine Rolle spielt.¹⁹ D. h. nur in rund 8% [im Fall der Vergewaltigung 5%] der Fälle findet der Geschlechtsverkehr in der fruchtbaren Periode statt. Von den rund 8%[5%] potentieller Fruchtbarkeit werden durch die „Pille danach“ ca. 2,2% [1,4%] (=28% von 8%[5%]) mögliche Schwangerschaften durch Ovulationshemmung (bzw. Verschiebung) verhindert.

Bei ca. 1,8% [1,1] (=22% von 8%[5%]) ist die Pille in der fertilen Phase unwirksam, sodass eine Schwangerschaft ungehindert stattfinden kann.

Die restlichen rund 4% [2,5%] (=50% von 8%[5%]) signalisieren denjenigen Prozentsatz potentieller Schwangerschaften, der durch die nidationshemmende Wirkung der Pille verhindert wird.

Ein Präparat – zu verschiedenen Zykluszeiten verschiedene bis konträre Wirkungen

Interessanter Weise haben wir es bei diesen Präparaten mit einer höchst ungewöhnlichen Wirkungsweise zu tun. Weil sie nämlich zu verschiedenen Zeiten des Zyklus der Frau höchst unterschiedlich, ja geradezu konträr wirken. Wir haben gesehen, dass diese Präparate, wenn sie ca. bis 2 Tage vor dem Eisprung gegeben werden, nur antikonceptiv wirken, während die Wirkung kurz vor der Ovulation in eine nidationshemmende umschlägt und nach der Ovulation verabreicht zunehmend unwirksam wird oder sogar schwangerschaftsschützend wirkt. D. h. wir haben aus dieser Perspektive zu verschiedenen Zykluszeiten verschieden wirkende Präparate vor uns. Bis zwei Tage vor der Ovulation (im Falle einer Vergewaltigung) ein unbedenkliches Präparat, unmittelbar vor dem Eisprung stellt es ein Abtreibungsmittel dar, und nach dem Eisprung ist es wiederum unbedenklich.

Wichtiger Einsatz diagnostischer Methoden zur Feststellung der Eireifung

Aus medizinischer Perspektive sollte es heute möglich sein, die drei geradezu konträren Situationen voneinander zu trennen. So kann man z. B. mit Hilfe der Vaginalsonographie sehr genau feststellen, ob ein Follikel am Ovar vorhanden ist, und anhand der Größe und Morphologie mit zusätzlicher Beurteilung des Endometriums kann auch ermittelt werden, wann der Eisprung stattfinden wird. Falls man dies mit einem LH Schnelltest ergänzt, kann man mit großer Sicherheit erkennen, ob der Eisprung kurz bevor steht oder ob er erst in 2 oder mehr Tagen zu erwarten ist.

Der Einsatz dieser Diagnostik kann sowohl für diejenigen, die von der nidationshemmenden Wirkung der „Pille danach“ überzeugt sind, als auch für diejenigen, die diese Wirkung abstreiten, hilfreich sein. Denn für beide Seiten sollte die Einnahme der „Pille danach“ spätestens, wenn die 48 (LNG) bzw. 24 (UPA)-Stundenfrist überschritten ist, nicht mehr in Frage kommen. Für die einen aus moralischen Gründen, für die anderen, weil ihrer Meinung nach, die „Pille danach“ ab diesem Zeitpunkt ohnehin unwirksam ist. Kein Arzt, der seiner Sorgfaltspflicht nachkommt, wird mit Absicht ein unwirksames Präparat verschreiben wollen. Es wäre wünschenswert, das diagnostische

Instrumentarium auf dem Sektor der Eireifung zu verfeinern und weiter auszubauen (z. B. durch einen Schnelltest zur Progesteronbestimmung).

Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach einem Geschlechtsverkehr beträgt ca. 8% oder ca. 5%, wenn es sich um eine Vergewaltigung handelt. Durch die „Pille danach“ kann dieser Prozentsatz auf ca. 1,8%, bzw. 1,1% verringert werden.
2. Die „Pille danach“ wirkt in ca. 2,2% der Anwendungsfälle ovulationshemmend bzw. in ca. 1,4% nach Vergewaltigung (Das sind 28% der möglichen Schwangerschaften).
3. Die „Pille danach“ wirkt in rund 4% der Anwendungsfälle bzw. 2,5% der Vergewaltigungsfälle als Frühabortivum. Das sind 50% aller möglichen Schwangerschaften und 64% der von der „Pille danach“ verhinderten Schwangerschaften.
4. Die Einnahme der „Pille danach“ ist in über 90% der Fälle unnötig ($100\% - 8\%[5\%] = 92\%[95\%]$).
5. Die abortive Wirkung, antikonzeptive Wirkung und Wirkungslosigkeit sind mit den heutigen medizinischen Untersuchungsmethoden voneinander zeitlich abgrenzbar.

Welcher Evidenzstatus kommt diesen Ergebnissen zu?

Die Ergebnisse hinsichtlich des Zeitraumes der ovulationshemmenden Eigenschaften – sowohl der LNG- als auch der UPA-Pille – sowie hinsichtlich des Zeitbereiches, ab dem die LNG-Pille nicht mehr wirksam ist, sind empirisch sehr gut gesichert. Die Erklärungen hingegen für die gut dokumentierte Wirksamkeit der LNG-Pille außerhalb dieser Zeitbereiche sind empirisch derzeit noch sehr wenig gesichert. Zur Debatte stehen Wirkungen auf die Spermienfunktion (bis 12 Stunden nach Koitus²⁰), Wirkungen auf die Eifunktion (dabei handelt es sich um Analogieschlüsse), Wirkungen auf die Tubenfunktion (ebenfalls Analogieschlüsse) und Wirkungen auf die Länge der Lutealphase. Letztere Wirkung – die Induktion einer künstlichen Lutealinsuffizienz – ist am besten dokumentiert und besitzt in Hinblick auf die daraus resultierende Nidationshemmung den Sicherheitswert einer gut begründeten Hypothese.

Einige wenige Studien, die scheinbar dieser Hypothese widersprechen, weisen methodische Fehler in den Prämissen der Studie oder in der Interpretation der Ergebnisse auf.²¹

Somit kann behauptet werden, dass die präsentierten Ergebnisse die höchste empirische Evidenz aufweisen, die in diesem Fall möglich sind.

Selbstverständlich sind die Zahlenangaben als Mittelwerte zu betrachten, die nach oben und unten eine Unsicherheit von ca. 10% aufweisen. Eine genaue statistische Erfassung ist angesichts der Komplexität der Materie und der unterschiedlichen Studienbedingungen nicht möglich. Um genauere Intervalle angeben zu können, müsste man konkrete Experimente durchführen, die im gegebenen Fall praktisch unmöglich und ethisch höchst bedenklich wären.

Referenzen

1. Glasier A. F. et al., *Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and metaanalysis*, *Lancet* (2010); 13: 555–562
2. Rella W., *Neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise der „Pille danach“*, *Imago Hominis* (2008); 15: 121-129; Trussell J. et al., *Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action*, *Contraception* (2003); 67: 167-171, Tab. 1
3. Noé G. et al., *Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation*, *Contraception* (2011); 84: 486-492
4. Gemzell-Danielsson K. et al., *Emergency contraception – mechanisms of action*, *Contraception*, in press,

accepted by August 2012; Yeung W. S. B. et al., *The effects of levonorgestrel on various sperm functions*, Contraception (2002); 66: 453-7; Bahamondes L., *The in vitro effect of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men*, Contraception (2003); 68: 55-9; Uhler M. L. et al., *Direct effects of progesterone and antiprogesterone on human sperm hyperactivated motility and acrosome reaction*, Fertil Steril (1992); 58: 1191-8

5. ebd.
6. Raymond E. G. et al., *Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills*, Contraception (2006); 73: 376-381
7. Palomino W. A. et al., *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 (2010); 94: 1589-94; Durand M. et al., *The mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception*, Contraception (2001); 64: 227-34
8. Vargas M. F. 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 (2012); 48: 25-36
9. Gemzell-Danielsson K. et al., siehe Ref. 4
10. Marions L., Hultenby K., Lindell I., Sun X., Ståbi B., Gemzell Danielsson K., *Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action*, Obstet Gynecol (2002); 100: 65-71
11. Mahmood T. et al., *The effect of ovarian steroids on epithelial ciliary beat frequency in the human Fallopian tube*, Hum Reprod (1998); 13: 2991-1994
12. Gemzell-Danielsson K. et al., siehe Ref. 4
13. Novikova N. et al., *Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before ovulation – a pilot study*, Contraception (2007); 75: 112-118; Trussell J. et al., *Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception*, Obstet Gynecol (1999); 93: 872-876
14. Noé G. et al., siehe Ref. 3
15. Stratton P. et al., *Endometrial effects of a single early-luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914*, Fertil Steril (2010); 93(6): 2035-2041
16. Rabe T., Albring C., *Notfallkontrazeption – ein Update*, Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V., Update vom 4.2.2013
17. Rella W., siehe Ref. 2
18. Trussell J. et al., *New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception*, Contraception (1998); 57: 363-369
19. Rella W., siehe Ref. 2
20. Kesserü E., Garmendia F., Westphal M., Parada J., *The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception*, Contraception (1974); 10: 411-24
21. zum Beispiel Noé G. et al., siehe Ref. 3; Gemzell-Daniellson K. et al., siehe Ref. 4; Yeung W. S. B. et al., siehe Ref. 4; Bahamondes L., siehe Ref. 4; Uhler M. L. et al., siehe Ref. 4