

Wissenschaftlicher Exkurs zur Wirkungsweise der Postkoitalpillen

Ärztevereinigung St. Lukas e.V.

Einführung

In Deutschland sind zwei Präparate zur „Notfallverhütung“ verfügbar: ein hochdosiertes Gelbkörperhormon, Levonorgestrel (LNG) 1,5 mg, mit Handelsnamen genannt Unofem®, und Ulipristalacetat (UPA) 30 mg, mit Handelsnamen EllaOne®. Bei UPA handelt es sich um einen sogenannten Progesteronrezeptormodulator (zugelassen seit 2009).

Das fruchtbare Fenster der Frau

Nur während weniger Tage im weiblichen Zyklus kann eine Kohabitation zur Schwangerschaft führen. Nach dem Eisprung überlebt die Eizelle 24 (bis max. 48) Stunden, danach ist eine Empfängnis nicht mehr möglich. Da Spermien bis zu 5 (max. 7) Tagen im weiblichen Genitaltrakt überleben können, ergibt sich ein fruchtbares Fenster von 6 Tagen, d.h. 5 Tage vor und ein Tag nach dem Eisprung. Nur in diesem Zeitraum ist die Wirkung einer Postkoitalpille überhaupt gefordert. Findet der Geschlechtsverkehr außerhalb dieses Zeitraumes von 6 Tagen statt, so ist ein Schwangerschaftseintritt nicht möglich. Nach dem Eisprung und der Befruchtung wandert der Embryo durch den Eileiter in die Gebärmutterhöhle und erreicht diese nach 5 Tagen. Hier findet nun in der hormonell vorbereiteten Schleimhaut die Einnistung (lat. Nidation) statt.

Welche Wirkungen muss eine Postkoitalpille nun haben, um dann eine Schwangerschaft zu verhindern, wenn **im fruchtbaren Fenster** zum Geschlechtsverkehr stattfindet?

1. Sie muss den Eisprung hemmen können, falls dieser noch nicht eingetreten ist
2. Sie muss den Transport des Embryos in die Gebärmutter behindern können, falls die Eisprunghemmung nicht eingetreten ist
3. Sie muss die Gebärmutterschleimhaut verändern und eine Einnistung des Embryos nach 5 Tagen dadurch erschweren/verhindern.

In der Diskussion um die Wirkungsweise der Postkoitalpille wird immer wieder betont, dass diese Pille eine bereits bestehende Schwangerschaft nicht abtöten kann, also folglich kein Abtreibungsmittel ist. Diese Tatsache ist insofern unumstritten, dass bei bereits erfolgter Einnistung des Embryos dieser nicht durch die Postkoitalpille abgestoßen wird. Deshalb ist die Einnahme der Postkoitalpille auch nur zeitlich begrenzt effektiv. Wird Levonorgestrel eingesetzt: maximal 72 Stunden, wird Ulipristalacetat eingesetzt: maximal 120 Stunden. Hat eine Frau aber zum Zeitpunkt eines bereits eingenisteten Embryos (z.B. in der 4. Zykluswoche) ungeschützten Verkehr, so erübrigt sich jede kontrazeptive Maßnahme, da sie de facto gar nicht „nochmal“ schwanger werden kann.

Im Folgenden werden nun die potentiellen Wirkungsweisen einer Postkoitalpille wissenschaftlich analysiert:

Ovulationshemmung

Levonorgestrel (LNG) kann den Eisprung hemmen, so lange das luteinisierende Hormon (LH) noch nicht angestiegen ist (Durand et al, 2001). *(LH dieses steigt bei einem bestimmten Östrogenschwellenwert an (das Östrogen wird vom wachsenden Eibläschen gebildet) und führt zum Eisprung.)* D.h., kurz vor dem Eisprung (Ovulation) bzw. bei einem Durchmesser des Eibläschens von > 18 mm, hat LNG keine zuverlässige Eisprunghemmung mehr inne (Ovulationshemmung von höchstens 50% bei Follikeldurchmessern von 12-20 mm; Croxatti et al, 2004).

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie konnte Brache et al (2010) nachweisen, dass UPA den Eisprung zu 100% hemmt, wenn es vor dem LH-Anstieg gegeben wird. Hat der sprungreife Follikel einen Durchmesser von 18 mm erreicht, findet die Eisprunghemmung durch UPA nur noch in knapp 60% statt. Bei Gabe nach dem LH-Gipfel tritt eine Ovulationshemmung nur noch in 8% auf.

Somit kann zusammengefasst werden, dass beide Substanzen den Eisprung nur in einem bestimmten, sehr engen Zeitfenster hemmen können.

Wirkung auf die Eileiterbeweglichkeit

Um den Embryo innerhalb von wenigen Tagen in die Gebärmutter zu transportieren, benötigt der Eileiter kleinste Muskelfasern für die Beweglichkeit und Flimmerhärchen (Zilien), die innerhalb des Eileiters durch ihre „Flimmerrichtung - Zilienschlag“ den Transport koordinieren. Ein optimales Milieu im Eileiter, genannt „Microenvironment“, ist für die Erhaltung des Embryos notwendig und wird u.a. von Progesteron gesteuert. Progesteron beeinflusst den Zilienschlag und die Muskelaktivität im Eileiter.

Levonorgestrel:

In vitro-Studien (*in vitro= im Reagenzglas*) konnten eine hemmende Wirkung auf die muskuläre Eileiterbeweglichkeit durch LNG zeigen (Wanggran et al, 2008). LNG führt zu einer Veränderung und Hochregulierung des Progesteronrezeptorenbesatzes, was zu einem „Zurückhalten“ des Embryos im Eileiter durch Modulation der muskulären Aktivität führen kann (Wanggran et al, 2008).

Man wird in vivo, d.h. im Mutterleib, nicht messen können, ob ein Embryo durch einen gestörten Eileitertransport die Gebärmutterhöhle nicht erreicht hat und deshalb abgestorben ist. Dies ist faktisch/anatomisch nicht möglich. Man kann sich hier nur anhand der In-vitro-Daten Information über die Levonorgestrelwirkung am Eileiter verschaffen.

Levonorgestrel kann anhand der vorliegenden Daten den Transport des Embryos durch den Eileiter potentiell beeinträchtigen und damit eine frühabtreibende Wirkung auf diesen kann haben.

Ulipristal:

Da der Embryotransport stark progesteronabhängig ist, ist eine beeinflussende Wirkung durch UPA als Progesteronrezeptormodulator nicht auszuschließen. Entsprechende Studien müssen folgen.

Wirkungen auf die Gebärmutterschleimhaut (lat. Endometrium)

Levonorgestrel:

Viele Studien konnten bisher keine Veränderungen des Endometriums nach Gabe von LNG vor dem Eisprung nachweisen (Gemzell-Danielsson et al 2013). In einer Studie von Vargas et al erhielten Frauen einen Tag nach der Ovulation Levonorgestrel oder Placebo. Einige Tage später wurden genetische Analysen an Endometriumbiopsien durchgeführt. Hier wurden insbesondere Gene untersucht, die eine Rolle bei der Einnistung spielen. Nach LNG-Gabe konnten im Vergleich zu Placebo signifikant veränderte Gentranskriptionen von Genen, die die Nidation steuern, beobachtet werden. Die Autoren führen an, dass zumindest theoretisch ein potentieller Einfluss auf die Embryoeinnistung durch Levonorgestrel nicht auszuschließen ist.

Auch in diesem Punkt kann niemand im Mutterleib direkt nachweisen, ob sich ein Embryo in der Gebärmutterhöhle befand und sich nicht einnisten konnte.

Die Einnistungshemmung durch LNG kann aufgrund dieser molekulargenetischen Erkenntnisse nicht ausgeschlossen werden (Vargas et al, 2012).

Ulipristal:

UPA zeigt eine dosisabhängige Wirkung auf das Endometrium mit Abnahme der Schleimhautdicke und Veränderung progesteronabhängiger Faktoren, die die Einnistung beeinflussen. Wird UPA kurz vor dem Eisprung eingenommen, so kommt es auch bei sehr niedrigen Dosen (niedriger als in EllaOne®) zu Veränderungen des Endometriums im Sinne einer Reifungsverzögerung. Wird UPA nach dem Eisprung eingenommen, kommt es zu einer dosisabhängigen Abnahme der Schleimhautdicke und progesteronabhängiger Differenzierungsprozesse (Stratton et al 2010).

Ulipristalacetat zeigt somit potentiell einnistungsbehindernde Wirkungen auf das Endometrium.

Zusammenfassung:

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass sowohl LNG als UPA neben der Eisprunghemmung auch andere, frühabtreibende Wirkungen haben können. Somit kann man nicht mit letzter Konsequenz die Postkoitalpillen als reine Ovulationshemmer bezeichnen. Es wird nie möglich sein, im Einzelfall zu ermitteln, welche Wirkung bei versagter Ovulationshemmung nun eingetreten ist – gestörter Embryotransport, Nidationshemmung oder – keine Wirkung und damit Versagen der Postkoitalpille?

Da UPA erst seit wenigen Jahren verfügbar ist, sind entsprechende Studien auch erst kürzlich publiziert worden bzw. viele Studien zu LNG wurden in diesem Zusammenhang überhaupt erst durchgeführt. Einige der Studien weisen auch methodische Mängel, wie z.B. kleine Fallzahlen, auf. Weitere, insbesondere In-vitro-Studien, erfordern ergänzende klinische Untersuchungen.

Die verfügbare Datenlage erlaubt es bei sorgfältiger Recherche nicht, eine nidationshemmende und frühabortive Wirkung sowohl für Levonorgestrel als auch Ulipristalacetat auszuschließen.

Literatur:

1. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, Gainer E, Croxatto HB. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod.* 2010 Sep;25(9):2256-63.
2. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. 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 Dec;70(6):442-50.
3. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception.* 2001 Oct;64(4):227-34.
4. Gemzell-Danielsson K, Berger C, P G L L. Emergency contraception - mechanisms of action. *Contraception.* 2013 Mar;87(3):300-8.
5. Gemzell-Danielsson K, Meng CX. Emergency contraception: potential role of ulipristal acetate. *Int J Womens Health.* 2010 Aug 9;2:53-61.
6. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E. *Lancet.* Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. 2010 Feb 13;375(9714):555-62.
7. Lalitkumar PG, Berger C, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;27(1):91-101.
8. Stratton P, Levens ED, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, Nieman LK. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril.* 2010 Apr;93(6):2035-41.
9. Vargas MF, Tapia-Pizarro AA, Henríquez SP, Quezada M, Salvatierra AM, Noe G, Munroe DJ, Velasquez LA, Croxatto HB. Effect of single post-ovulatory administration of levonorgestrel on geneexpression profile during the receptive period of the human endometrium. *J Mol Endocrinol.* 2012 Jan 25;48(1):25-36.
10. Wånggren K, Stavreus-Evers A, Olsson C, Andersson E, Gemzell-Danielsson K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. *Hum Reprod.* 2008 Oct;23(10):2359-68.