

## Orale Kontrazeptiva und Nidationshemmung: Eine Nachbetrachtung\*

Walter RELLA

Im Jahre 1994 erschien in der IMABE-Schriftenreihe eine vom Autor dieser Zeilen verfasste Studie zur Wirkungsweise oraler Kontrazeptiva und der Bedeutung ihres nidationshemmenden Effekts. Als Resultat dieser Untersuchung ergab sich, dass der Beitrag der Nidationshemmung zum kontrazeptiven Effekt der „Pille“ bei beliebigen Anwenderinnen unter Alltagsbedingungen mit 2% anzunehmen ist, bzw. mit anderen Worten, dass eine Frau im Mittel einmal in 250 Anwendungszyklen ihrer „Pille“ damit rechnen muss, die Einnistung eines befruchteten Keimlings zu verhindern.

Zwischenzeitlich ist die Entwicklung oraler Kontrazeptiva nicht stehen geblieben. Zwar lag der Forschungsschwerpunkt der 90er-Jahre in der Entwicklung einer „Pille danach“ für den „Notfall“ (z. B. „Vikela“ – *IMAGO HOMINIS* berichtete darüber), aber auch gewöhnliche Pillen sind „verfeinert“ worden mit dem Ziel einer weiteren Dosisreduktion. Es sind nunmehr verschiedene Pillenpräparate am Markt, bei welchen die Östrogenkomponente nur mehr aus 20 µg EE2 besteht (statt bisher 30 – 50 µg). Auch bevorzugen diese neuesten Entwicklungen (z. B. Meliane, Loette, Minesse) aus Gründen der Compliance wieder den monophasischen Modus. Betreffs der Gestagenkomponente, auf welcher die kontrazeptive Wirkung hauptsächlich ruht, gab es keine Modifikation.

Entsprechend ist die Wirkung auf die (gestagenabhängige) Zervixbarriere und Endometriumsrezeptivität im Vergleich zu älteren Präparaten unverändert.<sup>1</sup> Hingegen hinterlässt die reduzierte Pillenformel, gemessen am sonographischen Follikelwachstum, eine bisweilen signifikant stärkere ovarielle Aktivität.<sup>2</sup> Auch kommt es zu einer messbaren Entriegelung der HPO-Achse<sup>3</sup> und zu einem Anstieg des EE2-Spiegels während der pillenfreien Periode.<sup>4</sup> Aus diesem Grunde gab es Versuche, anstelle der Rückkehr zu einer höheren EE2-Dosis, die pillenfreie Periode von sieben auf vier bis fünf Tage zu verkürzen.<sup>5</sup> Dieses Prinzip wurde in der Formel von Mirelle® verwirklicht: Sie enthält 24 Wirkstoffdragees in der bislang schwächsten Dosis von je nur 15 µg EE2. Durchbruchovulationen bleiben bei korrekter Anwendung dennoch die Ausnahme. Kritisch wird die Situation aber, wenn die dosisreduzierte Pille ein- bis mehrmals pro Zyklus ausgelassen wird, was bei größeren (weniger gut überwachten) Studien in bis zu 20% der Zyklen<sup>6</sup> und unter Alltagsbedingungen in bis zu 30% der Zyklen<sup>7</sup> der Fall ist. Wie kritisch der Faktor der Compliance geworden ist, zeigt eine rezente Studie<sup>8</sup> et al., 2002), welche die Auswirkungen der Verlängerung des pillenfreien Intervalls bei Formeln mit 35 µg EE2 im Vergleich zu Formeln mit 20 µg EE2 untersucht. Unter diesen zwar künstlich herbeige-

\* Der obenstehende Kommentar von W. RELLA ergänzt seine frühere Veröffentlichung „Die Wirkungsweise oraler Kontrazeptiva und die Bedeutung ihres nidationshemmenden Effekts“ (Imabe-Studie, Wien 1994, ISBN 3-900538-48-4). Die Ergänzungen sind moralisch insofern relevant, als sie unterstreichen, dass die nidationshemmende Wirkung bei ordnungsgemäßer Einnahme zu vernachlässigen ist. Dies fällt besonders dann ins Gewicht, wenn die Verschreibung der „Pille“ aus medizinischen Gründen erfolgt. Die mögliche Nidationshemmung darf dann als Nebenwirkung in Kauf genommen werden. Eine Nidationshemmung (Frühabtreibung) kann bei normaler Pharmakokinetik ausgeschlossen werden.

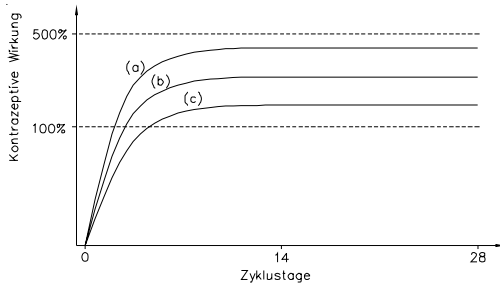


Abbildung I: Wirkprofil eines oralen Kontrazeptivums bei ungestörter Pharmakokinetik / Pharmakodynamik und konsequenter Einnahmedisziplin.

- (a) Wirkung auf die Zervixbarriere  
 (b) Wirkung auf das Endometrium und die Tubenfunktion  
 (c) Wirkung auf die HPO-Achse (Ovulationshemmung)

fürten, aber dem Alltag durchaus entsprechenden Bedingungen waren das Follikelwachstum und die endogenen Östradiolspiegel in den beiden randomisierten Gruppen hochsignifikant unterschieden: Die medianen Östradiolspiegel waren in der dosisschwächeren EE2-Gruppe in der Tat um mehr als das Zehnfache höher (29,5 pg vs. 2,5 pg). Diese endogenen Östrogene indizieren eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Durchbruchovulationen, bewirken aber mitnichten einen normalen Schleimhautaufbau, weil die viel zu früh verabreichten künstlichen Gestagene ihnen den Angriffspunkt nehmen.

Es gibt also keinen Anlass, die vor 10 Jahren getroffenen Feststellungen angesichts der neueren Entwicklungen in Zweifel zu ziehen. Im Gegenteil bestätigt sich die schon damals geäußerte Vermutung, dass eine weitere Reduktion der Östrogendosis die Gefahr der Nidationshemmung erhöht. Diese Aussage bedarf allerdings, insbesondere für Frauen, welchen die „Pille“ aus medizinischen Gründen (z. B. Akne vulgaris, Hypermenorrhoe) verschrieben wurde – in diesem Fall muss die Nidationshemmung als schwerwiegende Nebenwirkung gelten – einer weitergehenden Differenzierung, welche im Folgenden dargelegt werden soll.

Wie in der obgenannten Monographie ausführlich beschrieben, beruht der kontrazepti-

ve Effekt der „Pille“ auf vier voneinander teils unabhängigen Mechanismen, und zwar 1. der Ovulationshemmung, 2. dem Zervixverschluss, 3. der Schädigung des Endometriums und 4. der Störung der Tubenfunktion. Punkt 1 und 2, sowie teilweise 4, verhindern die Konzeption. Punkt 3 und teilweise 4 verhindern die Nidation.

Die Zuverlässigkeit der Pillenwirkung hängt einerseits von pharmakokinetischen Daten – den erzielbaren Blutspiegeln – und andererseits von pharmakodynamischen Voraussetzungen – dem Rezeptorstatus der Erfolgsorgane – ab. Diese Zusammenhänge sind in der erwähnten Broschüre auf den Seiten 24 – 33 ausführlich erklärt. Demnach kann dieselbe Pillendosis in ihrer Wirkung bei verschiedenen Frauen, oder unter verschiedenen Umständen bei derselben Frau, bis zum Zehnfachen differieren. Zudem trägt jeder der vier erwähnten Mechanismen aufgrund unterschiedlicher Sensibilität der Erfolgsorgane in unterschiedlichem Maße zur Pillenwirkung bei. Beobachtungen zur Dosis-Wirkung haben gezeigt, dass die in gebräuchlichen Pillenformeln enthaltene Gestagendosis im Mittel um das 2- bis 2,5-fache über der Ovulationshemmschwelle, um das 4- bis 5-fache über der Zervixverschlusschwelle und um das 3- bis 5-fache über der die Endo-

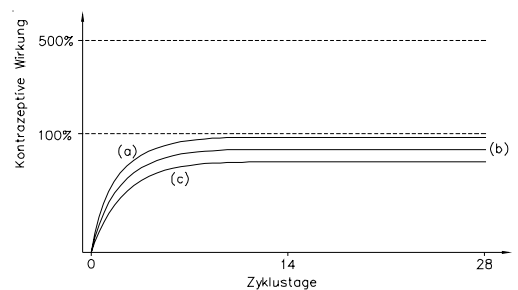


Abbildung II: Wirkprofil eines oralen Kontrazeptivums bei abnormer Pharmakokinetik/Pharmakodynamik und konsequenter Einnahmedisziplin. Diese Konstellation tritt mit einer Häufigkeit auf, welche dem Pearl-Index entspricht. Zervixbarriere (a), Endometrium und Tubenfunktion (b), sowie die HPO-Achse (c) gestatten sowohl die Empfängnis als auch die Nidation.

metrium- bzw. die Tubenschleimhaut schädigenden Grenze liegt. Die Zervix trägt wegen ihrer raschen und sensiblen Ansprechbarkeit für gestagene Reize und weil sie die erste Barriere darstellt, am meisten zur kontrazeptiven Sicherheit bei. Andererseits führt ein Weglassen der „Pille“ ebenfalls sehr rasch – binnen 36 Stunden – zu einer Restitution der Durchlässigkeit des Zervikalschleims. Anders verhält sich das Endometrium: Der durch unzeitgemäße Gestagengabe eingeleitete Zustand der abortiven Sekretion oder Sekretionsstarre kann im selben Zyklus nicht mehr rückgängig gemacht werden, und zwar auch dann nicht, wenn eine Ovulation stattgefunden haben sollte und endogene Hormone zirkulieren.

Hinsichtlich des zur Geltung Kommens eines nidationshemmenden Effekts der „Pille“ sind folgende 3 Szenarien zu unterscheiden:

1. Lückenlose Medikation mit Erzielung ausreichender Blutspiegel. Auf Grund der Zuverlässigkeit der Zervixbarriere ist eine Empfängnis unmöglich (Abbildung I).

2. Lückenlose Medikation mit Erzielung nicht ausreichender Wirkspiegel wegen inad-

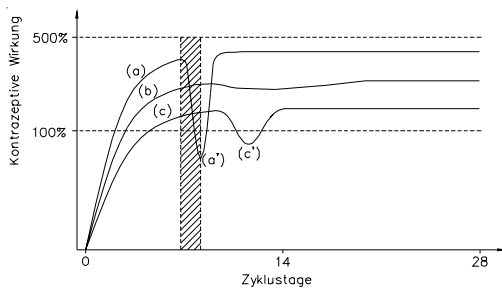


Abbildung III: Wirkprofil eines oralen Kontrazeptivums bei ungestörter Pharmakokinetik/ Pharmakodynamik und lückenhafter Einnahmedisziplin. An den schraffierten Tagen wurde die Medikation ausgelassen (z. B. vergessen, erbrochen etc.). Als Folge davon öffnet sich die Zervixbarriere (Bereich a'). Auch die HPO Achse wird vorübergehend entriegelt, sodass sich ein Tertiärfollikel bilden kann, der von den hypothalamisch-pituitären Signalen unabhängig wird und einige Tage später (Bereich c') springt. Das falsch zubereitete Endometrium und ein ungenügender Tubentransport (b) können die Nidation eines Keimlings verhindern.

äquater Pharmakokinetik oder wegen pharmakodynamischer Interaktion. Es kann zu Durchbruchovulationen und einer Durchlässigkeit der Zervixbarriere kommen. Eine Empfängnis wird möglich. Der Tubentransport und die Einnistung des Keimlings bleiben dennoch ungestört, weil Endometrium und Tubenfunktion auf Grund der zu niedrigen gestagene Wirkspiegel unbeeinträchtigt geblieben sind (Abbildung II).

3. Lückenhafte Medikation mit Erzielung von vorübergehend nicht ausreichenden Wirkspiegeln. Es kann zu einer Durchlässigkeit der Zervixbarriere und einer Durchbruchovulation kommen. Eine Empfängnis wird möglich. Der Tubentransport und die Einnistung des Keimlings sind in diesem Fall gestört, weil Endometrium und Tubenfunktion durch die unphysiologische Gestagengabe geschädigt sind (Abbildung III).

4. In der Praxis wird aufgrund von Wahrscheinlichkeitserwägungen ein Zusammenwirken der Szenarien 2 und 3 am häufigsten eintreten: Eine mäßig veränderte Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik sowie eine mäßig lückenhafte Medikation ermöglichen eine Empfängnis. Unter solchen Umständen befruchtete Eizellen werden in der Regel keine ungestörte Tubenfunktion oder Endometriumschleimhaut vorfinden. Ein Frühabort wird um einen nicht näher bestimmbareren Faktor häufiger auftreten als natürlicherweise zu erwarten wäre.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Medikation oraler Kontrazeptiva nicht zwangsläufig zu einer von Null verschiedenen Rate der Nidationshemmung führen muss. Szenario 1 und 2 schließen eine solche aus. Frauen, welchen aus therapeutischen Gründen orale Kontrazeptiva verschrieben wurden, sollen eine strenge Einnahmedisziplin wahren und im Falle einer Einnahmelücke für den Restzeitraum des laufenden Zyklus sich weiteren Verkehr versagen.

Referenzen

1 z. B. ROSSMANITH W. G. et al., A comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian

- activity, cervical permeability, and endometrial receptivity, *Contraception* (1997); 56: 23-30
- 2 TEICHMANN A. T. et al., *The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth*, *Gynecol Endocrinol* (1995); 9: 299-305
  - RABE T. et al., *The effects of monophasic and triphasic oral contraceptives on ovarian function and endometrial thickness*, *Eur J Contracep Reprod Health Care* (1997); 2: 39-51
  - 3 MALL-HAEFELI M. et al., *Oral contraception and ovarian function*, in: *Female Contraception*, Springer Verlag, Berlin (1988), S. 97-105
  - 4 FITZGERALD C. et al., *A comparison of the effects of two monophasic low dose oral contraceptives on the inhibition of ovulation*, *Adv Contraception* (1994); 10: 5-18
  - 5 SPONA J. et al., *Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development*, *Contraception* (1996); 54: 71-77
  - 6 ARCHER D. F. et al., *A new low-dose monophasic combination oral contraceptive with levonorgestrel 100 µg and ethinyl estradiol 20 µg*, *Contraception* (1997); 55: 139-144
  - 7 HILLARD P. J. A., *Oral contraception noncompliance: the extent of the problem*, *Adv Contracept.* (1992); 8 (Suppl. 1): 13-20
  - 8 CREININ M. D. et al., *The effect of extending the pill-free interval on follicular activity: triphasic norgestimate/35 µg ethinyl estradiol versus monophasic levonorgestrel/20 µg ethinyl estradiol*, *Contraception* (2002); 66: 147-152