

Walter Rella, Johannes Bonelli, Susanne Kummer

Fünfzig Jahre „Pille“: Risiken und Folgen

Fifty Years of "The Pill": Risks and Consequences

Zusammenfassung

Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel zählen heute zu den best untersuchten, aber auch auf komplexeste Weise wirkenden Substanzen in der Medizin. Es erstaunt aber doch einigermaßen, dass die Auswirkungen dieser Hormoneinnahmen über Jahrzehnte kaum in das öffentliche Bewusstsein gedrungen sind. Eine ganze Reihe von Angriffspunkten im weiblichen Organismus und eine erhebliche Zahl von Risiken, Neben- und Wechselwirkungen sind bekannt geworden. Davon sind kardiovaskuläre Risiken, ein erhöhtes Risiko für bestimmte Karzinome und Libidoverlust am augenfälligsten. Die versprochene sexuelle Befreiung der Frau ist nicht eingetreten, sondern das Gegenteil ist der Fall. Aus der angekündigten Lust ohne Last wurde für die Frau eine Last ohne Lust. Darüber hinaus hat die Pille die Beziehung der Geschlechter nachhaltig geprägt. Im Folgenden werden somatische und psychische Nebenwirkungen der Pille anhand neuerer Studien dargestellt.

Schlüsselwörter: Thromboembolie, Mammakarzinom, Schlaganfall, Nidationshemmung, Libidoverlust

Abstract

Hormonal contraceptives are among the best examined and most complex working substances in medicine. However, it is surprising that for several decades, public authorities have paid little attention to the effects of these hormonal applications. In that time, a range of impacts and a considerable number of risks, side effects and interactions have been discovered within the female organism. Among these, the most prominent are cardiovascular risks and specific carcinogenic risks, as well as a loss of female sexual desire. The promise of female sexual liberation did not occur, but rather its opposite: pleasure without any burden has been transformed into a burden without pleasure. In addition, the pill has had a lasting influence on sexual relationships. In the following article, we present various somatic and psychological side effects of combined hormonal contraceptives based on evidence from recent epidemiological studies.

Keywords: Thromboembolism, Breast Cancer, Stroke, Post-Fertilisation Effects, Female Sexual Dysfunction

Dr. Walter Rella
Küb Nr. 12, A-2671 Küb
walter@rella.at

Univ.-Prof. Dr. Johannes Bonelli,
Mag. Susanne Kummer, IMABE
Landstraßer Hauptstraße 4/13, A-1030 Wien
bonelli@imabe.org, skummer@imabe.org

Einleitung

Vor 50 Jahren kam in den Vereinigten Staaten das erste oral einzunehmende hormonelle Empfängnisverhütungsmittel, die sog. Anti-Baby-Pille, auf den Markt. Anfangs wurde sie zurückhaltend und kritisch aufgenommen, schon bald aber enthusiastisch beworben und verbreitet. Erstmals in der Geschichte kam es so zu einer großflächigen Abgabe von hochpotenten, aber wenig geprüften Medikamenten an gesunde und vorwiegend junge Menschen. Aus ärztlicher Sicht muss wohl festgehalten werden, dass es sich bei der Einführung der Pille um ein einzigartiges Novum insofern gehandelt hat, als deren Verschreibung durch einen Arzt im Allgemeinen nicht in die Kategorie „Heilbehandlung“ eingereiht werden kann, sondern im Gegenteil: Hier wird ein hochpotentes Hormonpräparat mit erheblichen Nebenwirkungen an gesunde Frauen verabreicht, das deren Empfängnisfähigkeit denaturiert. Aus dieser Perspektive wird der Auftrag des Arztes zur Heilung von Krankheiten in sein Gegenteil verkehrt.

Mittlerweile ist die Pille zu einer weiblichen Generationserfahrung geworden.¹ Gegenwärtig nehmen, laut WHO, rund 100 Millionen Frauen die Anti-Baby-Pille ein. Allein in Österreich sind es rund 40% der gebärfähigen Frauen.

Im Zuge ihrer Massenverbreitung sind auch die Risiken und Folgewirkungen der Pille immer deutlicher hervorgetreten. Immer noch werden diese in der Öffentlichkeit indes verharmlost oder verschwiegen, obwohl hormonelle Kontrazeptiva mittlerweile zu den am besten untersuchten Substanzen in der Medizin zählen. Rund 150 Angriffspunkte im weiblichen Organismus und eine unübersehbare Zahl von Wechselwirkungen sind bekannt.² Darüber hinaus hat die Pille die Beziehung der Geschlechter nachhaltig geprägt und binnen 50 Jahren eine kulturelle Revolution ungeahnten Ausmaßes hervorgerufen. Im Folgenden wird versucht, anhand neuester Studien und Analysen nüchtern die somatischen, psychischen und soziologischen Probleme, die durch die Massen-

verbreitung von Anti-Konzeptiva entstanden sind, aufzuzeigen und eine Perspektive für ihre Lösung zu bieten.

Somatische Nebenwirkungen

Kardiovaskuläres Risiko

Die vorhandenen Studien zeigen, dass je nach dem Typ der Anwenderinnen, mehr oder weniger bedeutsame Risiken gegeben sind und dass diese Risiken mit der letzten Pillengeneration nicht kleiner geworden sind.

Anfangs erregten die kombinierten Kontrazeptive (KK) – bestehend aus Östrogenen und Progestagenen – Angst, weil sie das kardiovaskuläre Risiko (Thromboembolien und Infarkte) erhöhten. Man dachte, dass bloß der Östrogenanteil dafür verantwortlich wäre und reduzierte sukzessive die enthaltene Östrogendosis, und zwar von über 50 µg (1. Generation) auf 50 µg (2. Generation) und schließlich 30 µg (3. Generation). Außerdem wurden neue synthetische Progestagene eingeführt: Levonorgestrel in der zweiten Generation und Gestoden, Norgestimat oder Desogestrel in der dritten.

In der Tat meinte man, dass KK der dritten Generation kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mehr aufwiesen. Mitte der 1990er-Jahre musste man nach Vorliegen der Ergebnisse großer Studien und Metaanalysen aber erkennen, dass die Anwendung von KK der dritten Generation (z. B. Minulet, Gynovin, Marvelon) insbesondere mit einem erhöhten venösen Thromboserisiko verknüpft war.³ Das ist deshalb von Bedeutung, weil bei Frauen unter 40 Jahren Venenthrombosen etwa fünfmal häufiger vorkommen als arterielle thrombotische Verschlüsse. Tatsächlich ist das Thromboserisiko mit Anwendung von KK der 3. Generation etwa doppelt so hoch als mit Präparaten der 2. Generation. Dieses zusätzliche Risiko war ausschließlich den neuen gestagenen Inhaltsstoffen zuzuschreiben. Das gleichzeitig erniedrigte Risiko arterieller Verschlüsse kann diesen Nachteil nicht wettmachen.

Mittlerweile ist klar, dass alle KK das venöse Thromboserisiko erhöhen. Das absolute Risiko ist bei jungen und gesunden Frauen gewiss klein,

weshalb Erkrankungsfälle, die auf die Einnahme von KK zurückzuführen sind, bei diesen Frauen selten sind. Immerhin kann das Risiko bei Frauen mit Übergewicht, Hypertonie, Diabetes oder Nikotinabusus deutlich, und zwar multiplikativ, erhöht sein.⁴ Zum Beispiel beträgt das relative Infarktisiko von KK-Anwenderinnen 2,5, von Raucherinnen, die keine KK einnehmen, 8,0 und von KK Anwenderinnen, die rauchen, 20,0. (Das Relative Risiko (RR) ist eine Zahl, die angibt, um wie viel wahrscheinlicher eine Erkrankung bei Pillenanwenderinnen auftritt, im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen. Ein Wert über 1 bedeutet ein erhöhtes Risiko. Ist der RR zum Beispiel 1,5, so bedeutet das, dass die Anwenderinnen von KK ein um 50% höheres Risiko aufweisen, die betreffende Erkrankung zu entwickeln.)

Weiters steigt das Risiko für periphere Venenthrombosen, Pulmonalembolien oder zerebrale Thrombosen bei Anwenderinnen von KK dramatisch, wenn eine genetische Thromboseneigung besteht. Das betrifft Frauen mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation (etwa 4% aller Frauen) ebenso wie Thrombophilien anderer Genese, wie z. B. ein Mangel an Antithrombin, an Protein C, oder an Protein S, sowie bei Mutation des Gens für Prothrombin, bei Homocysteinämie oder bei Antikörpern gegen Phospholipide. Da nach solchen Veränderungen nicht systematisch gefahndet wird, bleibt durchwegs ungewiss, ob eine prospektive Anwenderin von KK einer dieser Gruppen mit thrombophiler Neigung zugehört oder nicht.

Angesichts dieser Problematik wurde in den letzten Jahren eine vierte Pillengeneration entwickelt. Diese enthält entweder nur mehr 15 – 20 µg Ethinylöstradiol oder aber reines Östradiol, welches ein geringeres Thromboserisiko aufweist. Zur Vermeidung von Zwischenblutungen muss es mit einem stark Endometrium-wirksamen Gestagen kombiniert werden. Dafür eignen sich das neu entwickelte Drospirenon (Handelsname: Yasmin) oder Dienogest (Handelsname: Valette), deren kardiovaskuläres Risikoprofil aber noch ungenügend bekannt ist. Daneben sind auch Präparate mit dem älteren,

risikoärmeren Levonorgestrel, kombiniert mit 30 µg Ethinylöstradiol (z. B. „Madonella“) verstärkt am Markt, zumal ihr Preis deutlich gesunken ist.

Um das kardiovaskuläre Risiko zu relativieren, wird gerne darauf hingewiesen, dass eine Schwangerschaft mit einem viel höheren relativen Risiko behaftet sei und die Pille somit, indem sie eine Schwangerschaft verhütet, auch deren gesundheitliche Risiken verhindern würde. Eine solche Argumentation geht zunächst einmal davon aus, dass die Verhinderung von Nachkommen gleich hoch zu bewerten ist wie das Austragen und die Geburt von Nachkommen. Indes geht eine solche Gleichung schon für die Nachfolgeneration nicht mehr auf. Sie würde sozusagen ewiges Leben einer Generation voraussetzen. Abgesehen davon ist der Vergleich irreführend. Denn er suggeriert, es gäbe als Alternative zur Pille nur das Inkaufnehmen einer Schwangerschaft. Der korrekte Vergleich lautet aber nicht: Gesundheitsrisiko Pille vs. Gesundheitsrisiko Gravidität, sondern: Gesundheitsrisiko Pille vs. Gesundheitsrisiko Natürliche Empfängnisregelung (NER). Dabei zeigt die NER eindeutige Vorteile gegenüber hormonellen Kontrazeptiva: Sie ist ohne Nebenwirkungen und hat bei korrekter Anwendung eine am Pearl-Index (PI) gemessene annähernd gleiche Sicherheit.⁵

Kanzerogenes Risiko

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) und die World Health Organisation (WHO) haben schon 1999 Kombinierte Kontrazeptiva (KK) zu erwiesenen Karzinogenen der Gruppe 1 für den Menschen erklärt.

Zu seiner Entkräftung wird behauptet, dass ein erhöhtes Risiko für das Mammakarzinom durch ein vermindertes Risiko für das Ovarial- und Gebärmutterkarzinom wettgemacht werde. In Wirklichkeit ist aber das Mammakarzinom sehr häufig und die anderen beiden Karzinome sind viel seltener, was bedeutet, dass ein Schutz vor dem Seltenen bei gleichzeitiger Förderung des Häufigen netto eine ungünstige Wirkung ergibt.

Nicht alle epidemiologischen Studien weisen bei Anwenderinnen von KK ein erhöhtes Risiko für das Mammakarzinom auf. Fast alle derartigen Studien sind vom Typ der Fall-Kontroll-Studien, d. h. es wird das Auftreten einer bestimmten Erkrankung bei Anwenderinnen und Nicht-Anwenderinnen von KK verglichen. Ein solches Studien-Design ist für Irrtümer und falsche Zuschreibungen jeglicher Art anfällig, wodurch die Ergebnisse ungültig werden können. Jedenfalls ist es schwer, einen wirklichen Kausalzusammenhang auf diese Weise nachzuweisen.

Alle Zweifel könnten ausgeräumt werden, wenn prospektive randomisierte klinische Studien durchgeführt würden. Dabei würde der Würfel entscheiden, welche Frauen die KK zu nehmen hätten und welche nicht. Nach dem Gesetz der Wahrscheinlichkeit wären dabei beide Gruppen bis auf das Merkmal der Anwendung von KK gleich. Das wäre ein sehr robustes Studiendesign, würde aber eine Laufzeit über Jahrzehnte erfordern und Zigtausend Frauen einschließen müssen, da das Mammakarzinom bei Frauen unter 50 Jahren nur mit einer Häufigkeit von zirka 1:3000 pro Jahr auftritt. Deshalb schien eine solche Studie außer Reichweite.

Immerhin ist das Mammakarzinom jenseits der Menopause viel häufiger, und es gab vonseiten vieler Spezialisten die Empfehlung, die Abnahme der Hormonspiegel jenseits der Menopause mithilfe von ähnlichen Hormonen zu ersetzen, wie sie auch in der KK in Verwendung sind. In der Tat stellte zu Beginn der 1990er-Jahre die Hormonersatztherapie in der Menopause die am häufigsten verordnete pharmakologische Behandlung in den Vereinigten Staaten dar. Unter diesen Voraussetzungen war daher eine prospektive randomisierte Studie für diese Art der Behandlung machbar.⁶

In einer der bisher größten Studien mit dem Fokus auf Frauen in der Post-Menopause (Women's Health Initiative) wurden über 5 Jahre, von 1997 bis Juli 2002, über 16.000 Frauen eingeschlossen, von denen die Hälfte eine kombinierte Hormonersatztherapie erhielt, die andere Hälfte nicht. Die auf

einen Beobachtungszeitraum von 8 Jahren ausgelegte Studie wurde vorzeitig abgebrochen, als sich ein signifikant höheres Risiko für das Mammakarzinom unter den Hormonanwenderinnen herausstellte. Das Risiko eines Mammakarzinoms war unter der Hormontherapie um 26% höher als unter Placebo. Die Hormone lieferten auch ein um 29% erhöhtes Risiko für Myocardinfarkte, weiters eine Zunahme von Schlaganfällen um 41% und von Pulmonalembolien um 113%. Seltener waren hingegen osteoporotische Frakturen (minus 24%) und die Inzidenz von kolorektalen Karzinomen (minus 37%). Per Saldo war die Bilanz negativ und veranlasste ein Umdenken in der klinischen Praxis. Heute wird eine Hormonersatztherapie während der Menopause nur mehr in Einzelfällen angewandt. Nicht so jedoch die Anwendung von KK, obwohl diese im Vergleich zur Hormonersatztherapie die sechsfache (!) Wirkdosis beinhalten.

Es scheint daher ziemlich logisch anzunehmen, dass eine längere Einnahme von KK, die Östrogene enthalten, das Risiko für das Mammakarzinom erhöht. Die Östrogene fungieren wahrscheinlich nicht als Induktoren, sondern als Promotoren für das Karzinom. Es ist wohlbekannt, dass eine verstärkte Exposition gegenüber Östrogenen von einem erhöhten Risiko begleitet ist. Natürlicherweise sind Frauen mit früher Menarche und später Menopause längere Zeit dem östrogenen Einfluss ausgesetzt, und genau bei diesen tritt das Mammakarzinom häufiger auf. Die Korrelation zwischen KK Einnahme und Inzidenz des Prämenopausalen Mammakarzinoms ist bei jenen Frauen am größten, die vor ihrer ersten Entbindung KK länger als 4 Jahre eingenommen haben. Das Relative Risiko liegt hier bei über 1.5.

Schwangerschaft und Stillzeit führen zu einem besseren Ausreifen des Drüsengewebes und zu einer geringeren Anfälligkeit für das Karzinom.⁷ Prämenopausale Karzinome sind in der Regel aggressiver und schwerer zu behandeln als postmenopausale.

Auffällig ist auch die konstante Beobachtung, dass, je länger in bestimmten Ländern von KK

Gebrauch gemacht wird, sich parallel dazu die Inzidenz des Mammakarzinoms erhöht.⁸ In den westlichen Industriestaaten ist die Inzidenz des Mammakarzinoms seit 1970 auf das Doppelte gestiegen, während sie im ostasiatischen Raum, wo die Pille wenig in Gebrauch ist und erst spät eingeführt wurde, gleich geblieben ist. Die Ergebnisse der Hormonstudien während der Menopause belegen ebenfalls, dass die KK das Auftreten des Mammakarzinoms begünstigen.⁹ Außerdem erhöhen KK das Risiko für das Zervixkarzinom, wobei allerdings der Kausalzusammenhang hier ein indirekter ist, insofern als Pillenanwenderinnen zu erhöhter Promiskuität neigen und diese wiederum die Ansteckungsrate mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV) erhöht, für welches ein Kausalzusammenhang mit dem Zervixkarzinom erwiesen ist.¹⁰

Andererseits gibt es keinen Zweifel, dass KK das Risiko für das Ovarialkarzinom herabsetzen. Auch ein möglicher schwacher Schutz vor dem kolorektalen Karzinom scheint nach den Ergebnissen von Fall-Kontroll-Studien innerhalb derselben Risikogruppe gegeben zu sein. Dennoch war die Inzidenz entzündlicher kolorektaler Erkrankungen unter Einnahme von KK signifikant erhöht.¹¹ Insgesamt ergibt sich, unter Beachtung der Häufigkeit der verschiedenen Erkrankungen, per Saldo ein ungünstiges Risikoprofil für die Anwenderinnen der Pille, das sich mit der Dauer der KK Einnahme verstärkt. In der Tat ist bei Frauen, die KK über mindestens 8 Jahre angewandt haben, das kanzerogene Risiko für sämtliche bösartige Tumore, mit Ausnahme des Ovarialkarzinoms, erhöht. Dem trägt auch ein neues Gutachten der WHO aus dem Jahre 2005 Rechnung, welches die KK als erwiesene Karzinogene führt.¹²

Tab. 1 führt die aufgrund von Metaanalysen erhobenen Relativen Risiken (s. o.) für kardiovaskuläre Erkrankungen und maligne Erkrankungen an. Während ein Wert über 1 ein erhöhtes Risiko ausweist, die betreffende Erkrankung zu entwickeln, zeigt umgekehrt ein Wert unter 1 einen Schutz an. Entsprechend bedeutet ein RR von z. B. 0,7 ein um

30% herabgesetztes Risiko für Anwenderinnen von KK für die betreffende Erkrankung.

In der Tabelle werden die in verschiedenen Metaanalysen gefundenen RR verglichen. Jede einzelne Metaanalyse beruht auf der Zusammenfassung von 5 bis 15 Studien. Die Ergebnisse der einzelnen Studien weisen oft große Unterschiede auf. Insbesondere überrascht die Beobachtung, dass Studien, die von Pharmafirmen mitfinanziert waren, vielfach ein günstigeres Risikoprofil nahelegen.

Angegeben ist auch die Wahrscheinlichkeit, mit der die betreffende Erkrankung vor dem 60. Lebensjahr einer Frau auftritt. Die Tabelle ordnet die Erkrankungen nach der Häufigkeit ihres Auftretens.

Verlängert die Pille das Leben?

Auf Grund der derzeitigen Datenlage kann nicht behauptet werden, dass durch die Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva das Leben verlängert wird.

In einem vom Institut für Sozialmedizin der Universität Wien im Jahre 1993 herausgegebenen Konsensusbericht „Die Pille – Fakten zur oralen Kontrazeption“¹³ wird noch davon ausgegangen, dass die Mortalität bei 15- bis 59-jährigen österreichischen Frauen, die die Pille über mehrere Jahre eingenommen haben, um 20 bis 30 Fälle pro Jahr insgesamt geringer wäre als bei Frauen, die keine Pille eingenommen haben. Unter Einbeziehung neuerer Daten aus Tab. 1 stellt sich allerdings heraus, dass in der Tat die Mortalität unter Pillenanwenderinnen um mindestens 60 Fälle pro Jahr höher liegt als bei Nichtanwenderinnen. Dieses Szenario war im genannten Konsensusbericht nur als höchst unwahrscheinliche Variante 4 geführt worden.

Eine im British Medical Journal (BMJ) jüngst veröffentlichte Studie untersuchte retrospektiv die Mortalität von Frauen, die in Großbritannien in den späten 1960er- und 1970er-Jahren die Pille angewandt hatten im Vergleich zu jenen, die sie im selben Zeitraum nicht verwendet hatten.¹⁴ Die u. a. von zwei Pharmafirmen gesponserte Studie versuchte also einen direkten Nachweis für die lebensverlängernde Wirkung der Pille zu erbrin-

gen. Es fand sich in der Tat ein relatives Risiko zugunsten von Anwenderinnen der Pille von 0.88 (KI 0.82 – 0.93). Das heißt, dass über den gesamten Beobachtungszeitraum von 39 Jahren 88 Anwenderinnen im Vergleich zu 100 Nicht-Anwenderinnen verstorben waren. Wie die Autoren selber zugeben, sind diese Zahlen für Verwechslungen und falsche Zuschreibungen offen und wurden auch heftig kritisiert. Insbesondere fehlen jegliche biometrische

Daten, wie z. B. Blutdruck oder Körpergewicht, für einen stichhaltigen Vergleich. Bekanntlich wird Hypertonikerinnen und Diabetikerinnen die Pille kaum verschrieben. Auch lag die Follow-Up Quote bei nur zwei Drittel. Immerhin wies die Studie nach, dass im Zeitraum zwischen 5 und 9 Jahren nach Pilleneinnahme das relative Mortalitätsrisiko um 76% höher lag als bei Nichtanwenderinnen desselben Alters und Rauchverhaltens. Sofern also

Häufige Erkrankungen	Erkrankungsrisiko bis zum 60. Lebensjahr	Metaanalyse	RR (KI 95%) ^a	Kommentar
Hypertonie	25% – 30%	Circulation (1996); 94: 483	1.8 (1.5 – 2.3)	Risiko nur während der Anwendung
Myokardinfarkt	10% – 15%	J Clin Endocrin Metab (2005); 90: 3863	1.8 (1.4 – 2.4)	Eingrenzung auf KK mit niedrigem Östrogengehalt
Schlaganfall	7% – 10%	JAMA (2000); 284: 72	2.1 (2.6 – 2.9)	Risiko nur während der Anwendung
Mammakarzinom	5% – 6%	Mayo Clin Proc (2006); 81: 1290	1.2 (1.1 – 1.3)	Höheres Risiko während der Entbindung
Venöse Thromboembolie	2,5% – 5%	Thromb Haemost (2005); 94: 17-25	3.1 (2.2 – 6.4)	KK der 2. und 3. Generation gemeinsam
Kolorektales Karzinom	2% – 4%	Hum Reprod Update (2009); 15: 489	0.8 (0.7 – 1.0)	grenzwertig signifikant
Seltene Erkrankungen				
Zervixkarzinom	2% – 3%	Lancet (2002); 359: 1085	2.8 (1.5 – 5.4)	weitere Erhöhung des Risikos bei langer Anwendung
Ovariakarzinom	1% – 2%	Lancet (2008); 371: 303	0.7 (0.7 – 0.8)	weitere Erhöhung des Risikos bei langer Anwendung
Endometriumkarzinom	< 1%	Obstet Gynecol (1995); 85: 793	0.3 – 0.5 ^b	abhängig von der Anwendungsdauer

Tab. 1: Auswirkung der Anwendung von KK auf das Risiko häufiger Erkrankungen

^a KI 95%: Konfidenzintervall (Vertrauensbereich): Es kann darauf vertraut werden, dass der wahre Wert des Relativen Risikos mit 95%iger Wahrscheinlichkeit innerhalb des angegebenen Bereiches liegt.

^b Es handelt sich um eine Metaanalyse älteren Datums ohne Angabe des Vertrauensbereiches.

überhaupt aus der Studie ein Schluss möglich ist, müsste er im Gegenteil behaupten, dass die Pilleneinnahme eine höhere Mortalität bewirkt.

Risiko einer frühabtreibenden Wirkung

Evidenz der Güteklasse II belegt, dass die frühabtreibende Teilwirkung 0,5% – 4% der Gesamtwirkung von KK ausmacht.

Der primäre Mechanismus der hormonellen Kontrazeption mittels oraler KK besteht in der Hemmung der Ovulation. Dieser Mechanismus ist jedoch nicht immer wirksam. Wenn Durchbruchovulationen auftreten, treten sekundäre Mechanismen vor oder nach Fertilisation in Aktion, die eine klinisch wahrnehmbare Schwangerschaft verhindern können. In jedem Beipackzettel von KK wird erwähnt, dass KK den Tubentransport verlangsamen und die Empfänglichkeit des Endometriums für die Einnistung eines Keimlings beeinträchtigen. Es erweist sich jedoch als schwierig, und im Einzelfall unmöglich, die Bedeutung dieser Post-Fertilisations-Effekte relativ zu den die Empfängnis verhindernden Mechanismen abzuschätzen. Mithilfe theoretischer Überlegungen und aufgrund indirekter Hinweise ist es jedoch möglich, das Potential einer nidationshemmenden Wirkung von KK einzuzugrenzen.

Offensichtlich hängt die Rate der Durchbruchovulationen von der Verlässlichkeit der Pilleneinnahme ab. Mit jeder vergessenen Pille, besonders zu Beginn der Packung, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Durchbruchovulation. Aber nicht nur das Vergessen der Pille, sondern auch ihre Interaktion mit anderen Medikamenten, der Grad ihrer Resorption und ihrer Verstoffwechslung wie auch der Konzentration von Trägerproteinen im Blut und von Rezeptoren im Gewebe spielen eine Rolle. Deshalb kommt es auch bei perfektem Gebrauch der Pille gelegentlich zu Durchbruchovulationen.

Wichtig ist, dass primäre und sekundäre Mechanismen der Pillenwirkung nicht Hand in Hand gehen. Denn die Wirkung von KK auf den Eierstock

ist eine indirekte im Wege der Beeinflussung von Hypothalamus und Hypophyse (HPO-Achse). Die Wirkung von KK auf den Muttermund, das Endometrium und die Tuben ist hingegen eine direkte. Darüber hinaus ist das Endometrium ein sehr komplex aufgebautes Gewebe, dessen Funktion stark vom korrekten Timing der einwirkenden Sexualhormone abhängig ist. Die Einrichtung und Lösung der Schleimbarriere im Muttermund ist hingegen ein einfacher Vorgang, der innerhalb von 36 Stunden zwischen Durchlässigkeit und Undurchlässigkeit zu wechseln vermag. Kommt es also zu einer Durchbruchovulation, dann werden die endogenen Hormone sehr leicht die Schleimbarriere lockern, sodass Spermien in den Eileiter aufsteigen können. Das falsche Timing der mit den KK verabreichten Hormone bewirkt hingegen eine nachhaltige Störung im Aufbau des Endometriums, die durch einen vorübergehenden östrogenen Einfluss nicht wieder ins Lot gebracht werden kann. Es wird daher ein nach einer Durchbruchovulation und bei gelockerter Zervixbarriere fertilisiertes Ei auf ein Endometrium treffen, das in seiner Entwicklung gestört und für die Aufnahme eines Keimlings nicht vorbereitet ist. Ein solcher zunächst nur theoretisch hergeleiteter Mechanismus ist nicht von der Hand zu weisen.

Studien haben gezeigt, dass insbesondere nach Absetzen von KK das Endometrium eine längere Zeit für seine Regenerierung benötigt (3 – 6 Monate), während die Hemmung der Ovulation und erst recht die Zervixbarriere schon früher entriegelt sind.¹⁵ Ein Potential für eine nidationshemmende Wirkung ist daher besonders in den ersten Wochen und Monaten nach Absetzen von KK gegeben. Weiters ist zu bemerken, dass die neueste Generation von KK, die sehr niedrig dosierte Östrogene (< 30 µg), aber hochpotente Gestagene enthalten, leichter zu Durchbruchovulationen führt und eine stärkere Unterdrückung des Endometriums bewirkt. Auch bei dieser neuen Pillengeneration ist daher von einer größeren Relevanz der nidationshemmenden Wirkung auszugehen.

Für die einzelne Anwenderin von KK lässt sich das nidationshemmende Risiko nicht bestimmen. Durchschnittlich jedoch ist damit zu rechnen, dass in Abhängigkeit von der Verlässlichkeit der Pilleneinnahme das Risiko zwischen 0.5% (bei perfektem Gebrauch) und 4% (bei nachlässigem Gebrauch) – bezogen auf die Gesamtwirkung – beträgt. Diese Zahlen stützen sich auf einen Pearl Index von 0.3 bis 8 bei beliebigen Anwenderinnen von KK, eine Rate von Durchbruchovulation zwischen 1.7% und 28.6% pro Zyklus, sowie darauf, dass aufgrund der größeren Sensibilität der Zervix auch nach einer Durchbruchovulation eine Fertilisation in 4 von 5 Fällen ausbleibt.¹⁶

In Abb. 1 ist ein mögliches Szenario für die nidationshemmende Wirkung aufgrund lückenhafter Einnahmedisziplin von KK dargestellt.

Weitere Hinweise für ein bestehendes nidationshemmendes Risiko kommen von IVF-Versuchen. Bei diesen hat sich herausgestellt, dass das Endometrium eine Mindestdicke von 5 mm aufweisen muss, damit eine erfolgreiche Implantation eines Keimlings stattfinden kann.¹⁷ Die durchschnittliche Dicke des Endometriums bei Anwenderinnen

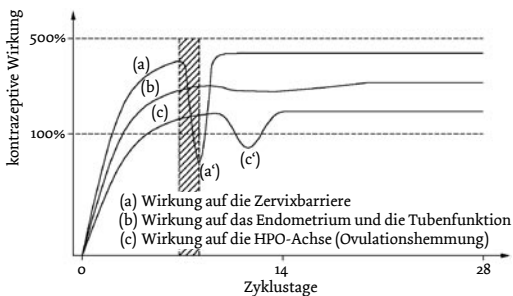


Abb. 1: Wirkprofil eines oralen Kontrazeptivums bei ungestörter Pharmakokinetik/Pharmakodynamik und lückenhafter Einnahmedisziplin. An den schraffierten Tagen wurde die Medikation ausgelassen (z. B. vergessen, erbrochen etc.). Als Folge davon öffnet sich die Zervixbarriere (Bereich a'). Auch die HPO 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.

von KK beträgt hingegen nach mehrmonatigem Gebrauch nur 1.1 mm.¹⁸ Ebenso wurde beobachtet, dass bei Anwenderinnen von KK die Expression von Integrinen, die für eine normale Empfänglichkeit des Endometriums unerlässlich sind, grob gestört ist.¹⁹ Die Tatsache, dass bei Anwenderinnen von KK die Rate ektopischer Schwangerschaften, wie z. B. eine Eileiter-Schwangerschaft, 4- bis 5-fach erhöht ist – wobei KK den Tubentransport verzögern, ohne aber die Rezeptivität der Tubenschleimhaut, im Unterschied zur Endometriumsschleimhaut, wesentlich zu beeinträchtigen –, lässt vermuten, dass Post-Fertilisationseffekte bei Anwenderinnen von KK wirksam sind.²⁰

Die mögliche nidationshemmende Potenz darf im Interesse eines „informed consent“ gegenüber den Anwenderinnen nicht verschwiegen werden und ist gegebenenfalls als schwerwiegende Nebenwirkung zu betrachten, wenn KK vorwiegend für nicht kontrazeptive Zwecke – etwa die Behandlung zu starker oder zu häufiger Regelblutungen oder eine Endometriose – verschrieben werden.

Eingriff in die Psyche

Sowohl aufgrund ihrer unnatürlichen hormonellen Zusammensetzung als auch aufgrund einer Verschiebung der empfängnisverhütenden Verantwortung zu Lasten der Frau können KK die partnerschaftlichen und sexuellen Beziehungen von Paaren negativ beeinflussen.

Wie schon erörtert, bewirken KK eine Ovulationshemmung nicht auf direktem Wege, sondern über komplexe Mechanismen, die über zentralnervöse Zentren im Hypothalamus und über die Hypophyse laufen. Diese Zentren stehen ihrerseits mit Strukturen in Verbindung, welche die emotionale Stimmung und Befindlichkeit steuern. Auch der natürliche Zyklus wird über diese Zentren und noch höher gelegene zentralnervöse Strukturen geregelt. Dem entspricht, dass Frauen im Verlaufe ihres Zyklus Schwankungen in der Stimmung und dem geschlechtlichen Verlangen aufweisen, was sich seinerseits darin ausdrückt, dass, wie Studien belegen, ein frei gewählter Intimverkehr bevorzugt

während der fruchtbaren Zyklustage stattfindet. Eine extrovertierte Stimmung und ein gesteigertes Verlangen wird durch endogene Östrogene und Androgene angeregt, während Gestagene eher die umgekehrte Wirkung aufweisen.

In den Pillenformeln von KK ist der gestagene Anteil bereits von Anfang an und über die gesamte Einnahmedauer enthalten, und die endogene Östrogen- und Androgenproduktion wird unterdrückt. Das an ihrer Stelle verabreichte künstliche Ethinylöstradiol hat im Gegensatz zu seinem natürlichen Konterpart keine positiv psychotrope Wirkung mehr. Überdies wird durch KK die Synthese von Androgenen – die die Libido anregen – im Ovar gehemmt. Es überrascht daher nicht, dass die Pilleneinnahme auch die Psyche beeinflusst und im Allgemeinen das sexuelle Interesse und Verlangen mindert.²¹ Am Anfang mag noch ein Gefühl der „Befreiung“ überwiegen und bei entsprechend harmonischer partnerschaftlicher Beziehung das sexuelle Bedürfnis unbeeinträchtigt oder sogar gesteigert sein. Je länger jedoch die Pilleneinnahme währt, und je mehr der Frau bewusst wird, dass sie allein es ist, die die Last der Empfängnisverhütung zu tragen hat, oder wenn partnerschaftliche Beziehungsprobleme oder exogene Belastungen hinzukommen, dann kommen die negativen Auswirkungen der Gestagenkomponente von KK auf die Psyche verstärkt zum Durchbruch. Es stellen sich Pillenmüdigkeit und ein häufigeres Vergessen der Pille ein. Besonders Frauen, die KK vorwiegend genommen haben, um z. B. eine Akne oder ein prämenstruelles Syndrom zu behandeln, erleben ihre verflachte und gedämpfte Stimmung stärker und neigen eher dazu, die Pille wieder abzusetzen. Ein Ausbruch manifester Depressionen kann sich nur bei Frauen einstellen, die bereits eine Veranlagung dafür besitzen. Ob dies der Fall ist, ist jedoch im Vorhinein nur selten bekannt. Generell bleiben die psychischen Auswirkungen von KK besonders den jungen Anwenderinnen oft unbewusst, sie nehmen sie als ihrer Natur entsprechend hin. Erst wenn es eine Veranlassung gibt, die Pille abzusetzen, bemerken sie, wie sehr sie

in ihrer Psyche beeinflusst worden waren.²²

Eine der wenigen prospektiven, randomisierten Studien zur Frage des sexuellen Wohlbefindens unter Pilleneinnahme wurde an sterilisierten Paaren in Edinburgh und Manila durchgeführt.²³ Es zeigten sich einerseits signifikante ethnische bzw. kulturelle Unterschiede und andererseits, dass ein primär hoher Level an sexueller Zufriedenheit durch die Pille deutlich herabgesetzt wird, während bei einem niedrigen Ausgangslevel keine weitere negative Auswirkung mehr nachweisbar ist. Im Design der Studie war der Faktor des Bedürfnisses nach Empfängnisverhütung primär ausgeklammert, wodurch erst die reine Pillenwirkung messbar wurde.

Eine Arbeit jüngerer Datums zeigt, dass die Konzentration von die Sexualhormone bindendem Globulin (SHBG) im Blut von Langzeitanwenderinnen bis auf das 4-fache steigt. Auch nach Absetzen der Pille bleibt SHBG bis zu einem Jahr lang erhöht und führt dazu, dass natürliches Testosteron im Blut der Frau vermehrt abgebunden und weniger zur Wirkung kommt. Auf diese Weise kann die Libido von Frauen auch nach Absetzen der Pille nachhaltig gestört bleiben.²⁴

Neuerdings haben Pharmafirmen den verbreiteten und durch KK mitverursachten Libidoverlust ihrerseits als Markt für eine medikamentöse Therapie entdeckt und bieten zu diesem Zweck bestimmte Antidepressiva an. Dass dadurch der Teufel mit Beelzebub ausgetrieben wird, wird wohl niemand bezweifeln.

Weitere Neben- und Wechselwirkungen

KK können unangenehme Nebenwirkungen haben und stehen mit einer Reihe von Medikamenten in Wechselwirkung.

In jedem Beipackzettel von KK ist eine lange Liste von Neben- und Wechselwirkungen angeführt. Die mit je 5% – 15% häufigsten sind neben Zwischenblutungen in der Anfangsphase Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwächegefühl und ein Spannungsgefühl in der Brust. Auch eine Gewichtszunahme kann störend empfunden werden.

Nicht selten wird daher nach einer Probezeit von 3 – 6 Monaten die Pillenformel entweder gewechselt oder überhaupt abgesetzt. Weniger offensichtlich sind die Auswirkungen der verschiedenen Gestagene auf den Stoffwechsel (Lipidstoffwechsel und Glukosetoleranz) und – wegen ihrer gefäßverengenden Potenz – auf den Blutdruck.

Hinsichtlich der Wechselwirkungen mit Medikamenten (Antiepileptika, Antibiotika, Analgetika, Tranquilizer und Antidepressiva – um nur die häufigsten zu nennen) kommt der Enzymmodulation in Leber und Darm, sowie der Enzymkompetition bei der Ausscheidung hohe funktionelle Bedeutung zu, da dadurch die Wirkspiegel der verabreichten Hormone wie auch der Medikamente erheblich verändert werden können. Auch gewöhnliche Nahrungsmittel (z. B. Grapefruit), pflanzliche Wirkstoffe (z. B. Johanniskraut) und insbesondere Alkohol können entscheidenden Einfluss auf die Wirkspiegel der Hormone haben und gegebenenfalls, insbesondere bei niedrig dosierten KK, zu einem Wirkungsverlust führen oder andererseits die Wirkung des Äthinylöstradiols in gefährlicher Weise steigern. Diese Zusammenhänge sind im Einzelfall kaum abschätzbar und verursachen eine Unberechenbarkeit in der Wirkung und den Nebenwirkungen von KK.

Die kulturelle Dimension

Die sexuelle Befreiung der Frau ist ausgeblieben.

„50 Jahre Antibabypille: Sexuelle Befreiung auf Rezept“, so titulierte ein deutsches Nachrichtenmagazin den Jahrestag der Anti-Baby-Pille.²⁵ Mit dem Slogan „Lust ohne Last“ und dem abschreckenden Beispiel der „Mehrfachmutter, die hin und her gerissen ist zwischen der Angst vor weiteren Schwangerschaften und der Sorge, dass der Mann sich von ihr abwenden könnte, wenn sie sich ihm verweigert“ (Der Spiegel, 1964), sowie mit der Aussicht, dass Abtreibungen von nun an der Vergangenheit angehören würden, wurde seinerzeit für die Pille geworben. Außerdem beförderte sie die Gesundheit der Frau, sei ihre Einnahme doch viel weniger ge-

fährlich als eine Schwangerschaft (vgl. dazu Kommentar oben).

Was ist von diesen Versprechungen geblieben?

Aus der Lust ohne Last wurde für die Frau eine Last ohne Lust. Denn von nun an hatte sie allein die Last der Verhütung zu tragen und bezahlte dies noch dazu mit der lustmindernden Folgewirkung der Pille. „Wir haben sexuell verfügbarer zu sein als je zuvor“, klagte schon 1977 Alice Schwarzer und befand sich damit unversehens auf einer Linie mit den damals gerade folgenlos verklungenen Einwänden der Katholischen Kirche. Wäre es nicht die Pille, wäre sie ob ihrer Nebenwirkungen auch schon längst vom Markt verschwunden. Denn mit bis zu 20 Todesfällen pro 100.000 Anwenderinnen liegt sie weit über den Kriterien, nach denen üblicherweise das Nutzen-Risiko Verhältnis vergleichbarer Medikamente beurteilt wird.

In der als „Ulmer Denkschrift“ bekannt gewordenen Schrift des Gründers der „Europäischen Ärzteaktion“, Siegfried Ernst, protestierten im Jahr 1964 über 400 Ärzte und Hochschullehrer gegen die mit der Einführung der Pille einhergehende Verhütungspropaganda in Deutschland. Sie warnten öffentlich und gegenüber der damaligen CDU-Gesundheitsministerin, Elisabeth Schwarzhaupt, davor, dass zwangsläufig die Einführung eines solchen Präparates und die damit verbundene Trennung von Sexualität und Fortpflanzung zu tiefgreifenden gesellschaftlichen Veränderungen führen würden und prophezeiten die Verwandlung Deutschlands „in ein sterbendes Volk“.²⁶ Diese Stimmen wurden nicht gehört, aber man beklagte im Laufe der folgenden Jahre, dass immer weniger Kinder in Deutschland geboren wurden.

Inzwischen hat die Realität die Prophezeiungen längst ein- und überholt. Der Zusammenhang zwischen der dramatisch gesunkenen Geburtenrate in der westlichen Welt und dem sprichwörtlichen „Pillen-Knick“ liegt auf der Hand. Seit 1972 ist in Deutschland die jährliche Sterbeziffer höher als die Geburtenziffer. Regierungen versuchen mit finanziellen Anreizen Kinder zu erkaufen, der Erfolg

ist bescheiden. Denn nirgends in der Europäischen Union, mit Ausnahme von Island und Irland, erreicht die Kinderzahl pro Frau die notwendige Reproduktionsrate von 2.1. EU-weit lag die Fruchtbarkeit im Jahre 2008 bei 1.56.²⁷

Die Zahl der Abtreibungen ist aufgrund moderner Verhütungsmethoden nicht gesunken, sondern gestiegen, da promiskuitives Verhalten gefördert und damit das nicht geplante oder nicht erwünschte Kind zum „Pillen-Unfall“ geworden ist. Frühabtreibungen, die durch die Pille und neuerdings in vermehrtem Maße durch die „Pille danach“ ausgelöst werden, sind dabei noch gar nicht eingerechnet.

Die Versprechungen der Pillenbefürworter haben sich also, zum Teil dramatisch, in ihr Gegenteil verkehrt. Angesichts der Wirkungen der Pille als ernsthaft gesundheitsgefährdender Risikofaktor, der Veränderung von Frauen in den Zustand einer „Dauerschwangerschaft“ mit entsprechenden psychischen Problemen usw. ist es Zeit, die Lage nüchtern zu betrachten. Aus der Public-Health-Perspektive sollte man sich trauen, von der „reproduktiven Krankheit“²⁸ statt von „reproduktiver Gesundheit“ zu sprechen, und ideologiefrei alle Probleme, die durch die Massenverbreitung von Anti-Konzeptiva entstanden sind, aufzeigen.

Referenzen

- 1 Silies E.-M., *Liebe, Lust und Last. Die Pille als weibliche Generationserfahrung in der Bundesrepublik 1960 – 1980*, Wallstein, Göttingen (2010)
- 2 Taubert H.-D., Kuhl H., *Kontrazeption mit Hormonen, Ein Leitfaden für die Praxis*, Thieme, Stuttgart (1995)
- 3 Van Hylckama V. A. et al., *The venous thrombotic risk of oral contraceptives. Effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study*, Br Med J (2009); 339: b2921-b2929
- Kemmeren J. M., Algra A., Grobbee D. E., *Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis*, Br Med J (2001); 323: 131-134
- 4 Farley T. M. M., Collins J., Schlesselman J. J., *Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease*, Contraception (1998); 57: 211-230
- 5 Baur S., *Wissenschaftliche Grundlage der NFP, Imago Hominis* (2010); 17: 275-289, hier: S. 285
- Frank-Herrmann P. et al., *The effectiveness of a fertility awareness based method to avoid pregnancy in relation to a couple's sexual behaviour during the fertile time: a prospective longitudinal study*, Hum Reprod (2007); 22: 1310-1319
- 6 Heiss G. et al., *Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin*, J Am Med Ass (2008); 299: 1036-1045
siehe auch Women's Health Initiative, <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/index.html>
- 7 Russo J. et al., *Cancer risk related to mammary gland structure and development*, Microsc Res Tech (2001); 52: 204-223
- Newcomb P. A. et al., *Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer*, N Engl J Med (1994); 330: 81-87
- 8 National Cancer Institute, *SEER Cancer Statistics Review 1975-2007*, National Cancer Institute, Bethesda, MD, <http://www.seer.cancer.gov/>
- 9 siehe Ref. 6
- 10 Walboomers J. M. M., Jacobs M. V., Manos M. M., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*, J Pathol (1999); 189: 12-19
- 11 Cornish J. A. et al., *The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease. A meta-analysis*, Am J Gastroenterol (2008); 103: 2394-2400
- 12 WHO International Agency for research on cancer, *IARC Press Releases 2005*, <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2005/index.php>
- 13 Schwarz B. et al., *Die Pille – Fakten zur oralen Kontrazeption. Konsensusbericht*, Facultas, Wien (1993)
- 14 Hannaford P. C. et al., *Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study*, Br Med J (2010); 340: c927
- 15 Bracken B. M. et al., *Conception delay after oral contraceptive use: the effect of the estrogen dose*, Fertil Steril (1990); 53: 21-24
- 16 Rella W., *Die Wirkungsweise oraler Kontrazeptiva und die Bedeutung ihres nidationshemmenden Effekts*, IMABE, Wien (1994)
- Larimore W. L., *Postfertilisation effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent*, Arch Fam Med (2000); 9: 126-133
- 17 Noyes N. et al., *Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization*, Hum Reprod (1995); 60: 919-922
- 18 McCarthy S., Tauber C., Gore J., *Female pelvic anatomy: MR assessment of variations during the menstrual cycle and with use of oral contraceptives*, Radiology (1986); 160: 119-123
- 19 Somkuti S. G. et al., *Epidermal growth factor and sex steroids dynamically regulate a marker of endometrial re-*

- ceptivity in Ishikawa cells, *J Clin Endocrin Metab* (1997); 82: 2192-2197
- 20 Larimore W. L., siehe Ref. 16
- 21 Adams D. B., Gold A. R., Burt A. D., *Rise in female-initiated sexual activity at ovulation and its suppression by oral contraceptives*, *N Engl J Med* (1978); 299: 1145-1150
- 22 In der britischen Tageszeitung *The Independent* schrieb die Publizistin Holly Grigg-Spall am 11. 05. 2010 einen Kommentar als ehemalige Pillen-Anwenderin unter dem Titel: „Why I'll never take the Pill again“, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/features/why-ill-never-take-the-pill-again-1970488.html> (letzter Abruf 12. 11. 2010)
- 23 Graham C. A. et al., *The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: A double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods*, *Contraception* (1995); 52: 363-369
- 24 Panzer C. et al., *Impact of oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and androgen levels: A retrospective study on women with sexual dysfunction*, *J Sex Med* (2006); 3: 104-113
- 25 *50 Jahre Antibabypille: Sexuelle Befreiung auf Rezept*, *Focus*, 09. 05. 2010
- 26 *Die Ulmer Denkschrift 1964* (Antrag zur Frage der derzeitigen öffentlichen Propaganda für Geburtenbeschränkung), Originaltext auf <http://www.humanaevitae.de/artikel/ulmer.htm>
- 27 Eurostat Datenbank, *Fruchtbarkeitsregister 2010*
- 28 Piza-Katzer H., *Mehr Ärzte, mehr Medizin – mehr Gesundheit?*, in: Busek E., *Was haben wir falsch gemacht?*, Kremayr & Scheriau, Orac, Wien (2010), S. 156