



März 2012

WIRKMECHANISMUS

Wie verhindern levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva (die “Pille danach”) eine Schwangerschaft?

Levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva:

- Beeinflussen den Prozess der Ovulation.
- Könnten möglicherweise das Zusammentreffen von Spermien und Eizelle verhindern.

Die Evidenz zeigt, dass levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva:

Die Ovulation unterdrücken:

- Eine Reihe von Studien liefert starke Belege, dass levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva den Eisprung verhindern oder verzögern. Vor der Ovulation gegeben, verhindern levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva den präovulatorischen Anstieg des Luteinisierenden Hormons (LH) und verhindern dadurch die Entwicklung und Reifung und/oder die Freisetzung der Eizelle.^{1,2,3,4,5,6,7,8} Dies ist der primäre Wirkmechanismus von levonorgestrel-basierten Notfallkontrazeptiva.

Die Implantation nicht behindern:

- Zwei Studien haben die Wirksamkeit von levonorgestrel-basierten Notfallkontrazeptiva eingeschätzt, indem sie den Zyklustag durch Hormonanalysen bestimmten (andere Studien verwendeten die von den Frauen selbst berichteten Zyklusdaten). In diesen Studien traten keine Schwangerschaften bei den Frauen auf, die Notfallkontrazeptiva vor der Ovulation einnahmen; Schwangerschaften traten nur bei Frauen auf, die Notfallkontrazeptiva am Tag der Ovulation oder danach einnahmen. Das liefert Belege dafür, dass Notfallkontrazeptiva nicht in der Lage sind, eine Implantation zu verhindern.^{9,10}
- Eine Reihe von Studien hat untersucht, ob Notfallkontrazeptiva Veränderungen der histologischen und biochemischen Eigenschaften des Endometriums hervorrufen. Die meisten dieser Studien zeigen, dass levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva keinen derartigen Effekt zeigen, was darauf hinweist, dass sie keinen Mechanismus besitzen, der eine Implantation verhindert.^{1, 2, 11,12,13} In einer dieser Studien fand man heraus, dass auch die Verdoppelung der Standarddosis nur eine geringfügige oder gar keine Veränderung der Aufnahmefähigkeit des Endometriums bewirkte.¹² Eine Studie fand Veränderungen eines einzelnen Endometrium-Parameters nur dann, wenn LNG vor dem LH-Anstieg gegeben wurde, also zu einem Zeitpunkt, an dem Notfallkontrazeptiva die Ovulation unterdrücken.¹⁴
- Eine Studie hat gezeigt, dass Levonorgestrel in einer simulierten Endometriums Umgebung (in vitro) nicht die Anhaftung eines menschlichen Embryos verhindert.¹⁵
- Tierstudien haben ergeben, dass levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva nicht die Implantation einer befruchteten Eizelle in der Gebärmutter verhindern.^{16,17}

Eventuell Auswirkungen auf die Spermien haben:

- Es existieren widersprüchliche Aussagen darüber, ob postkoitale Gaben von LNG in einer für die Notfallkontrazeption typischen Dosis die Funktion der Spermien beeinflusst.
- Ältere Studien legen nahe, dass levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva die Spermienmotilität aufgrund einer Verdickung des Zervixschleims beeinträchtigen.^{18,19} Jedoch zeigten zwei In-vitro-Studien, dass LNG in für die Notfallverhütung verwendeten Dosierungen keinen direkten Einfluss auf die Spermienfunktion hat.^{20,21} Aktuelle In-vivo-Studien fanden keinen Effekt von LNG auf die Anzahl lebensfähiger Spermien im weiblichen Genitaltrakt 24-48 Stunden nach Einnahme von LNG.²² Eine Beeinträchtigung der Spermienmigration ist ebenfalls eine Erklärungsmöglichkeit für die Fälle, in denen Frauen levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva vor der Ovulation eingenommen, jedoch nachweislich eine Follikelruptur in den folgenden 5 Tagen hatten und dennoch nicht schwanger wurden.⁹
- Den Ergebnissen zufolge ist das Vorhandensein dieses Wirkmechanismus ungewiss, was weitere Studien rechtfertigt.
- Neue Daten über die Interaktion zwischen Spermien und Progesteron legen nahe, dass es einen möglichen schädigenden Effekt von hohen LNG-Konzentrationen gibt. Dieser könnte sich äußern in einer Hyperaktivität der Spermien in Abwesenheit einer Eizelle oder einer Beeinflussung der Richtungsbewegung von Spermien.^{23, 24, 25, 26, 27}

Keine Auswirkungen auf eine Schwangerschaft haben:

- Zwei Studien mit Frauen, die in Zyklen schwanger wurden, in denen sie auch levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva einnahmen, fanden keinen Unterschied in den Schwangerschaftsausgängen im Vergleich zu Frauen, die keine levonorgestrel-basierten Notfallkontrazeptiva verwendet hatten. Variablen waren hier, unter anderem, Fehlgeburten, Geburtsgewicht, Missbildungen und Geschlechterverteilung. Dies deutet darauf hin, dass levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva keinen Effekt auf eine bestehende Schwangerschaft – auch im sehr frühen Stadium – ausüben.^{23,24}

Weitere Fakten:

- Notfallkontrazeption ist nicht dasselbe wie ein früher medikamentöser Schwangerschaftsabbruch. Levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva sind nur wirksam in den ersten paar Tagen nach dem Geschlechtsverkehr bevor die Eizelle aus dem Ovar freigesetzt wird und bevor Spermien diese Eizelle befruchten können. Eine medikamentöse Abtreibung ist eine Option für Frauen in einer frühen Phase einer etablierten Schwangerschaft. Dazu sind aber andere Arzneimittel als Levonorgestrel erforderlich.
- Levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva können eine etablierte Schwangerschaft nicht abbrechen oder einen sich entwickelnden Embryo schädigen.

Schlussfolgerungen:

- Die Verhinderung oder Verzögerung des Eisprungs ist der wesentliche und vielleicht einzige Wirkmechanismus von levonorgestrel-basierten Notfallkontrazeptiva.
- Die Beurteilung der Datenlage legt nahe, dass levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva die Implantation einer befruchteten Eizelle nicht verhindern können. Formulierungen, die im Zusammenhang mit einer Wirkung auf die Implantation stehen, sollten keinen Eingang in die Fachinformationen zu levonorgestrel-basierten Notfallkontrazeptiva finden.
- Die Tatsache, dass levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva keinen nachgewiesenen Effekt auf die Implantation haben, bedeutet, dass sie keine 100%ige kontrazeptive Sicherheit bieten und, dass sie umso weniger wirksam sind, je später sie eingenommen werden. Frauen sollten die klare Botschaft erhalten, dass levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva umso wirksamer sind, je früher sie eingenommen werden.
- Levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva unterbrechen keine Schwangerschaft (unabhängig davon, welche Definition des Beginnes einer Schwangerschaft man heranzieht). Aber: Levonorgestrel-basierte Notfallkontrazeptiva können Schwangerschaftsabbrüche verhindern indem sie die Zahl der ungewollten Schwangerschaften verringern.



Literatur

- 1 Marions L, Hulthenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100(1): 65-71.
- 2 Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64(4): 227-234.
- 3 Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63(3): 123-129.
- 4 Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69(5): 373-377.
- 5 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; 70(6): 442-450.
- 6 Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007; 75(5): 372-377.
- 7 Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63(3): 111-121.
- 8 Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faundes A, Croxatto HB. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Hum Reprod* (2007); 22: 434-9.
- 9 Noe G, Croxatto H, Salvatierra AM, Reyes V, Villarreal C, Munoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010; 81(5): 414-420.
- 10 Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75(2): 112-118.
- 11 Meng CX, Andersson K, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertility and Sterility* 2009; 91(1): 256-64.
- 12 Meng CX, Marions L, Bystrom B, Gemzell-Danielsson K. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction* 2010; 25(4): 874-883.
- 13 Palomino W, Kohen P, Devoto L. 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. *Fertility and Sterility* 2010; 94(5): 1589-1594.
- 14 Durand M, Seppala M, Cravioto M del C, Koistinen H, Koistinen R, Gonzalez-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71(6): 451-457.
- 15 Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction* 2007; 22(11): 3031-3037.
- 16 Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67(5): 415-419.
- 17 Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes A, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new world monkey *Cebus apella*. *Human Reproduction* 2004; 19(6): 1352-1356.
- 18 Kessuru E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertility and Sterility* 1975; 26(1): 57-61.
- 19 Kessuru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in post-coital contraception. *Contraception* 1974; 10(4): 411-24.
- 20 Brito KS, Bahamondes L, Nascimento JA, de Santis L, Munuce MJ. The in vitro effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception* 2005; 72(3): 225-8.
- 21 Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66(6): 453-7.
- 22 Do Nascimento JA, Seppala M, Perdigo A, Espejo-Arce X, Munuce MJ, Hautala L, Koistinen R, Andrade L, Bahamondes L. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodelin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Human Reproduction* 2007; 22(8): 2190-5.
- 23 Hold WV and Fazeli A. The oviduct as a complex mediator of mammalian sperm function and selection. *Molecular Reproduction & Development* 2010; 77: 934-43.
- 24 Kolle S, Reese, Kummer W. New aspects of gamete transport, fertilization, and embryonic development in the oviduct gained by means of live cell imaging. *Thermiogenesis* 2010; 73: 786-95.
- 25 Strunker T, Goodwin N, Brenker C, Kashikar ND, Weyand I, Seifert R, Kaupp UB. The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca²⁺ influx in human sperm. *Nature* 2011; 471: 382-6.
- 26 Lishko PV, Botchkina IL, Kirichok Y. Progesterone activates the principal Ca²⁺ channel of human sperm. *Nature* 2011; 471: 387-91.
- 27 Teves ME, Guidobaldi HA, Unates DR, Sanchez R, Miska W, Publicover SJ, Morales Garcia AA, Giojalas LC. Molecular mechanism for human sperm chemotaxis mediated by progesterone. *PlosOne* 2009; 4 (12): e8211; 1-11.
- 28 Zhang L, Chen J, Wang Y, Fangming R, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Human Reproduction* 2009; 24(7): 1605-1611.
- 29 De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci F, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertility and Sterility* 2005; 84(2): 296-299.