

VERTIEFENDE INFORMATIONEN

PROVITA
STIFTUNG

SKRIPTUM

6/2017

Lebensanfang – Medizinische Grundlagen

Risiko „Pille“?!

Dr. Detlev Katzwinkel und
Dr. Heike Fischer

Risiko „Pille“?!

Östrogene, Gestagene & Co

Östrogene (z.B. Estradiol), Gestagene (z.B. Progesteron) und Androgene (z.B. Testosteron) sind Substanzklassen, die gemeinsam mit den Kortikoiden (z.B. Cortison) zu der Gruppe der Steroidhormone gehören. Sie werden hauptsächlich in der Nebenniere und den Geschlechtsorganen Eierstock, Gebärmutter und Hoden gebildet.

Körpereigene **Östrogene** bewirken im Menstruationszyklus der Frau die Durchlässigkeit des Gebärmutterschleimsekrets für die Spermien, sowie die Eizellreifung und lösen schließlich indirekt durch Signale an das Gehirn den Eisprung aus.

Das jeweilige Östrogen in der Antibabypille senkt die Produktion eines Hormons (FSH), das für die Eizellreifung verantwortlich ist und verhindert so schließlich den Eisprung.

Östrogene wirken außerdem Osteoporose entgegen, verbessern das Hörvermögen und die Gedächtnisleistung für Geräusche und Sprache.

Das körpereigene **Gestagen** Progesteron wird in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus von den sog. Granulosazellen in der Wand des geplatzten Follikels (Eizelle) und vom sich bildenden Gelbkörper produziert. Das Progesteron bereitet die Gebärmutter auf die Nidation (Einnistung) einer befruchteten Eizelle vor und sorgt bei eingetretener Schwangerschaft dafür, dass keine neuen Eizellen gebildet werden.

Das jeweilige Gestagen in der Antibabypille verhindert die Einnistung einer befruchteten Eizelle in die Gebärmutter.

Die Mikro-Pille

Für die heute angebotenen Präparate wird im Vergleich mit anderen Verhütungsmitteln eine hohe Sicherheit in der Wirkung angegeben. Der Pearl-Index gibt an: bei idealer Anwendung über ein Jahr entstehen nur 3 Schwangerschaften auf 1000 Anwendungen.

Die Entwicklung der Antibabypille führte im Laufe der Jahre dazu, dass immer weniger Wirkstoff die gleiche Wirkung erzielen sollte.

Die **Mini-Pille** bezeichnet eine Gruppe von Einzelstoff-Präparaten, die nur einen Wirkstoff, ein Gestagen, enthalten, also Östrogen-frei sind.

Die **Mikro-Pille** hingegen, bezeichnet eine Gruppe von Präparaten, die zwei Wirkstoffe enthalten: ein Gestagen und ein Östrogen (Wirkstoffmenge < 0,05mg) Deshalb spricht man von ihnen auch als kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK). Sie werden als ein-, zwei- oder drei-Phasen-Präparate angeboten, je nachdem, ob die Wirkstoffkombination in der Menge der enthaltenen Wirkstoffe über einen Zyklus gleich bleibt (1-phasig) oder sich je nach Zyklusphase verändert.

Moderne Mikro-Pillen enthalten meistens als Östrogen-Komponente 0,02 - 0,03 mg Ethinylestradiol und unterscheiden sich nur durch das verwendete Gestagen.

Risiko „Pille“?!

Nebenwirkungen

Die Antibabypille ist ein Medikament und kann Nebenwirkungen haben. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Migräne, Gewichtszunahme, Spannungsgefühle in den Brüsten, Stimmungsveränderungen, Absenkung der Libido und Beeinträchtigung des Geruchssinns. In seltenen Fällen können Bluthochdruck und Thrombosen auftreten.

Die Antibabypillen der 1. und 2. Generation mit den Gestagen-Wirkstoffen Norethisteron und Levonorgestrel gelten als die Präparate mit den geringsten Nebenwirkungen, insbesondere was das Risiko einer venösen Thrombose angeht. Aber auch hier ist das Risiko eine venöse Thrombose zu erleiden vorhanden.

Zum Vergleich: Die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) [2] gibt das Risiko einer venösen Thrombose bei nicht schwangeren Frauen, die keine Antibabypille einnehmen, mit 2 von 10.000 an. Das Risiko von Schwangeren beträgt 14 von 10.000.

Die Wirkstoffe der Antibabypille beeinflussen den Stoffwechsel der Gerinnungsfaktoren im Blut.

Eine zu hohe Konzentration des Östrogens (>0,05 mg) erhöht das Thromboserisiko.

Außerdem stehen die Gestagene der 3. Und 4. Generation im Verdacht ein erhöhtes Risiko zu venöser Thrombose und Gefahr von Lungenembolie zu haben.

Gestagen	EMA [2]: Venöse Thrombosen pro 10.000 Frauen pro Jahr	Erhöhter Risiko- faktor ¹⁾ EMA	Erhöhter Risikofaktor ¹⁾ anderer Studien
1. und 2. Generation			
Norethisteron	5-7	2,5 – 3,5	--
Levonorgestrel	5-7	2,5 – 3,5	5 [3]
3. Generation			
Gestoden	6-12	3 - 6	6-7 [1]; 5,6 [3]
Desogestrel	6-12	3 - 6	6-7 [1]; 7,3 [3]
4. Generation ²⁾			
Drospirenon	6-12	3 - 6	6-7 [1]; 6,3 [3]
Cyproteron ³⁾	--		6,8 [3]
Chlormadinon ⁴⁾		--	
Dienogest ⁴⁾			
Nomegestrol ⁴⁾⁵⁾			

- 1) Im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen ohne Einnahme der Antibabypille.
- 2) Die Gestagene der 4. Generation haben antiandrogene Wirkung, d.h., sie wirken Vermännlichung entgegen. Sie wirken gegen Akne, Behaarung und Haarausfall.
- 3) Cyproteron-haltige Arzneimittel sind nicht zur Kontrazeption zugelassen, sondern nur zur Behandlung von Akne, Behaarung und Haarausfall.
- 4) Für die Präparate der 4. Generation, die diese Gestagene enthalten gibt es noch keine unabhängigen, belastbaren Studien. Es besteht aufgrund aufgetretener Fälle von venöser Thrombose und Lungenembolien der Verdacht, dass ein erhöhtes Risiko besteht.
- 5) Nomegestrol ist in dem Präparat Zoely enthalten, das in den USA wegen Sicherheitsbedenken nicht zugelassen wurde [4]. Die EMA weist darauf hin, dass Nomegestrol schlechter zu bewerten sei, als Drosperinon.

Risiko „Pille“?!

Die Beeinflussung der Gerinnung durch das Gestagen begünstigt die Bildung von Thromben, die die Venen verstopfen können, was zu einer Thrombose führt. Wandern diese Thromben durch die Venen z.B. in die Lunge, kommt es zu einer Lungenembolie.

Neben der Antibabypille erhöhen z.B. auch Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel und Flüssigkeitsmangel die Gerinnung des Blutes und können die Wirkung der Antibabypille für das Thrombose-Risiko verstärken.

Studien und Risikobewertung

Eine im Jahr 2010 von der Firma Bayer-Schering gesponserte Studie zu ihrem Präparat Valette mit dem Gestagen Dienogast, die von zwei ehemaligen Mitarbeitern durchgeführt wurde, die nun das Center for Epidemiology and Health Research (ZEG Berlin) leiten, ergab, dass das Präparat im Vergleich mit dem Wirkstoff Levonorgestrel „nur“ ein 1,8-fach erhöhtes Risiko aufweist eine Thrombose zu entwickeln [5]. Schon im Januar 2014 hat das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfAM) [6] eine Warnung in einem sog. „Rote-Hand-Brief“ zu dem erhöhten Thrombose-Risiko veröffentlicht.

Das British Medical Journal veröffentlichte im Mai 2015 eine Studie des Teams um von Yana Vinogradova [7] der Universität von Nottingham. Während die Gestagene der 1. und 2. Generation ein 2,5-faches Risiko im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen, die keine Antibabypille einnehmen, aufwiesen, erhöhte sich das Risiko bei den Gestagenen der 3. und 4. Generation mindestens auf das 4-fache.

In Fallzahlen bedeutet das 6 von 10.000 bzw. 14 von 10.000 Thrombose-Vorfälle pro Jahr.

Die europäische Arzneimittel Agentur (EMA) hat im Februar 2016 ein Verfahren zur Risikobewertung von Antibabypillen mit dem Gestagen Dienogast eingeleitet.

Dr. Detlev Katzwinkel und
Dr. Heike Fischer

Glossar

Steroide: Gruppe von Hormonen zu denen die Geschlechtshormone Gestagene, Östrogene und Androgene, sowie die Substanzen auf Kortison-Basis gehören

Östrogene: Substanzklasse weiblicher Geschlechtshormone, die u.a. die Eizellreifung bewirken

Gestagene: Substanzklasse weiblicher Geschlechtshormone, die u.a. die Gebärmutter-schleimhaut zur Einnistung eines Embryos vorbereiten

Androgene: Substanzklasse männlicher Geschlechtshormone; bekanntestes Androgen ist das Testosteron

Follikel: Eizelle

Nidation: Einnistung eines Embryos in die Gebärmutter

Risiko „Pille“?!

Mini-Pille: Antibabypille, die als einzigen Wirkstoff ein Gestagen besitzt

Mikro-Pille: Antibabypille, die eine Wirkstoffkombination aus einem Östrogen und einem Gestagen besitzt

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK): Mikro-Pillen

Kontrazeption: Empfängnisverhütung

Konzeption: Empfängnis

EMA: European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)

FDA: Food and Drug Administration US-amerikanische Lebensmittel- und Medizinprodukt Behörde

BfArM: Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte

Literatur

[1] www.risiko-pille.de

[2] **EMA:** Centre Belge d'information Pharmacothérapeutique: Risque de thromboembolie veineuse avec les contraceptifs estroprogestatifs contenant du désogestrel, de la drospirénone ou du gestodène: aucune raison de paniquer?

Folia Pharmacotherapeutica Band 40, Ausgabe 22 vom Februar 2013, S. 15–17; <http://www.cbip.be/nieuws/index.cfm?welk=575>

EMA: PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/10/WC500151960.pdf. Press Release, Doc.-No. EMA/607314/2013, 11 October 2013. Zuletzt geprüft: 5. November 2013.

[3] **Thrombose-Risiko-Bewertung: Niederländische Fall-Kontroll-Studie**
Vlieg A et al.: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921; <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2921.abstract>
Lidegaard Ø et al.: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890; <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2890.abstract>

[4] US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA)

[5] Dinger, J. et al.: *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care* 2010; 36: 123-9

[6] http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/KOK/_node.html

[7] *British Medical Journal* 2015: <http://www.bmj.com/content/350/bmj.h2135>

[8] Gerd Glaeske, Petra Thürmann, *Pillenreport der Techniker Krankenkasse*, 2015

Risiko „Pille“?!

PROVITA Stiftung
info@provita-stiftung.de
www.provita-stiftung.de

Dr. Detlev Katzwinkel
Vorsitzender

Dr. Heike Fischer
Geschäftsführerin

Spendenkonto
Spar- und Kredit Bank Witten
IBAN DE15452604750016389700
BIC GENODEM1BFG