

PHARMAKOKINETIK VON SEXUAL- STEROIDEN – WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN KOMBINIERTEN ORALEN KONTRAZEPTIVA UND BEGLEITMEDIKATION

apl. Prof. Dr. med. Amelie Lupp
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsklinikum Jena

VNR: 2760909013239050018 | Gültigkeit: 10.01.2024 – 10.01.2025

1 EINLEITUNG

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) zählen – trotz zurückgehender Verordnungszahlen in den letzten Jahren – nach wie vor zu den beliebtesten Verhütungsmethoden in Deutschland. Gemäß einer 2019 durchgeführten Umfrage verwendeten 41 % der teilnehmenden Frauen im Alter zwischen 16 und 30 Jahren KOK zur Kontrazeption [Bitzer et al. 2021]. Dies entspricht einem deutlichen Rückgang gegenüber früheren Daten. So gaben im Rahmen der TANCO-Studie aus 2015 noch 86 % der Jugendlichen zwischen 14 und 19 Jahren an, mit KOK zu verhüten [Oppelt et al. 2018].

Neben der Verhütung und Zyklusstabilisierung können bei der Wahl der Kontrazeptiva auch günstige Partialwirkungen (z. B. in Bezug auf Zyklusschwankungen oder Akne) eine Rolle spielen [Wiegratz und Thaler 2011]. Die in KOK enthaltene Estrogenkomponente dient der Gewährleistung von Zyklusstabilität und der Reduktion von Metrorrhagien. Durch die Induktion der Expression der Progesteron-Rezeptoren verstärken sie zudem die ovulationshemmende Wirkung der Gestagene. Über die Ovulationshemmung hinaus dient die Gestagenkomponente der Verhinderung bzw. Erschwerung der Nidation sowie der Erhöhung der Viskosität des Zervixschleims [Kiley und Hammond 2007, Wiegratz und Thaler 2011].

Als Estrogenkomponente wird bereits seit Jahrzehnten synthetisches Ethinylestradiol (EE) in Kombination mit zahlreichen Gestagenen eingesetzt, die sich in ihrer endometrialen Wirksamkeit sowie den Partialwirkungen unterscheiden [De Leo et al. 2016].

Seit einigen Jahren erfolgt zudem der Einsatz bio-identischer Varianten mit verbessertem Nutzen-Risiko-Verhältnis. Derzeit zugelassen sind Estradiolvalerat (E_2V) in Kombination mit Dienogest (Zulassung seit 2008), Estradiol (E_2) kombiniert mit Nomegestrolacetat (Zulassung seit 2011) sowie Estetrol (E_4) mit Drospirenon als Gestagenkomponente (Zulassung seit 2021) [Rote Liste 2023b].

Bei korrekter Anwendung weisen KOK einen hohen Pearl-Index und damit eine hohe kontrazeptive Sicherheit auf [Borgelt und Martell 2012, Gemzell-Danielsson et al. 2022, Wiegratz und Thaler 2011, Yang und Plosker 2012]. Dennoch treten mitunter ungewollte Schwangerschaften unter KOK-Nutzerinnen auf. Meist sind diese auf eine nicht korrekte Anwendung bzw. auf mangelnde Compliance zurückzuführen [Barnett et al. 2017]. Aber auch potenzielle Wechselwirkungen zwischen den Sexualsteroiden der KOK und verabreichten Begleitmedikamenten können eine wichtige

Rolle spielen [Lupp 2016]. Um KOK-Anwenderinnen, die gleichzeitig andere Medikamente einnehmen, angemessen beraten zu können und Nebenwirkungen sowie ungewollte Schwangerschaften zu vermeiden, ist die Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften der in KOK enthaltenen Sexualsteroiden wichtig. In manchen Fällen ist es mitunter unvermeidlich, dass bei KOK-Anwendung und gleichzeitiger Behandlung einer Erkrankung ein alternatives

Arzneimittel oder KOK eingesetzt werden muss [Li et al. 2023].

Diese Fortbildung gibt Ihnen einen Überblick über den aktuellen Wissensstand zu möglichen Interaktionen zwischen KOK und Begleitmedikationen und informiert über Maßnahmen, die bei gleichzeitiger Einnahme anderer Medikamente zu treffen sind.

2 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN VON SEXUALSTEROIDEN

Die Verfügbarkeit von in KOK enthaltenen Sexualsteroiden im systemischen Kreislauf ist abhängig von deren Absorption, Verteilung und Metabolisierung sowie der Exkretion. Zudem können genetisch bedingte Unterschiede in den Enzymaktivitäten zu interindividuellen Unterschieden in der Kapazität der Metabolisierung der Sexualsteroiden und folglich unterschiedlichen Serumspiegeln führen [Lupp 2011].

Beim Abbau der Sexualsteroiden in der Leber spielen das Cytochrom-P450-(CYP-)System sowie die anschließende Kopplung von UDP-Glukuronsäure mittels der UDP-Glukuronosyltransferase (UGT) oder von aktiviertem Sulfat (PAPS) durch die Sulfotransferase (SULT) eine wichtige Rolle [Lupp 2011]. Die modifizierten Wirkstoffe sind im Allgemeinen inaktiv, die Eliminierung erfolgt über die Galle oder die Niere [Bitzer et al. 2009, Lupp 2011].

2.1 FIRST-PASS-EFFEKT

Nach oraler Aufnahme der Estrogene und Gestagene kommt es bereits bei der Erst-Passage durch die Darmschleimhaut und die Leber zu Abbauprozessen und dabei auch zur Deaktivierung (*First-Pass-Effekt*) [Bitzer et al. 2009]. So ist EE beispielsweise nach der Leberpassage noch zu rund 40 – 45 % systemisch verfügbar [Goebelsmann et al. 1985, Li et al. 2023]. Dagegen unterliegt E₂ einem intensiven *First-Pass-Effekt*, sodass vor dem Erreichen des systemischen Kreislaufs bereits ca. 95 % der oralen Dosis verstoffwechselt sind. Dabei kommt es initial überwiegend über das Enzym CYP3A4

vermittelt zur Bildung der Metaboliten Estron, Estronsulfat und Estronglukuronid [De Leo et al. 2016]. E₄ wiederum zeigt auch nach der Leberpassage noch eine sehr hohe orale Bioverfügbarkeit von 90 % [Fruzzetti et al. 2021, Visser et al. 2008].

Gestagene werden zum Teil auch durch den *First-Pass-Effekt* beeinflusst. So unterliegen z. B. Norethisteron oder Desogestrel großen Ab- und Umbauprozessen in der Leber, während Dienogest oder Levonorgestrel kaum davon betroffen sind [Bitzer et al. 2009, Egli 1988, Göretzlehner 2003].

2.2 ENTEROHEPATISCHER KREISLAUF

Der enterohepatische Kreislauf beschreibt das mehrfache Zirkulieren von Substanzen zwischen Darm und Leber. In Bezug auf die systemische Verfügbarkeit von Sexualsteroiden ergibt sich eine dem *First-Pass-Effekt* entgegengesetzte Auswirkung.

Sexualsteroiden unterliegen dem enterohepatischen Kreislauf. Estrogene und Gestagene werden zunächst über das CYP-System in der Darmschleimhaut und in der Leber hydroxyliert und anschließend in der Phase 2 der Biotransformation sulfatiert oder glukuronidiert. Die so entstandenen Metabolite werden dann entweder über die Niere oder über die Galle ausgeschieden. Mit der Galle gelangen sie zunächst in den Dünndarm und schließlich in den Dickdarm, wo es zur Abspaltung der Sulfat- oder Glukuronsäurereste durch bestimmte

Enzyme der dort vorkommenden Enterobakterien kommen kann. Auf diese Weise ist eine erneute Resorption der Estrogene und Gestagene über die Darmschleimhaut sowie ein Wiedereintritt in die Leber und teilweise auch in den systemischen Kreislauf möglich [Bitzer et al. 2009, Lupp 2011].

Da Gestagene als inaktive Metabolite zirkulieren, ist der enterohepatische Kreislauf für die Wirkung der Gestagene jedoch nicht relevant [Lupp 2011].

2.3 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN VON ESTROGENEN IN KOK

Die in KOK eingesetzten Estrogenkomponenten unterscheiden sich neben ihrem Ursprung (synthetische vs. natürlich vorkommende Varianten) auch in ihrer chemischen Struktur (**Abbildung 1**) sowie ihren pharmakologischen Eigenschaften, die im Folgenden näher beschrieben werden.

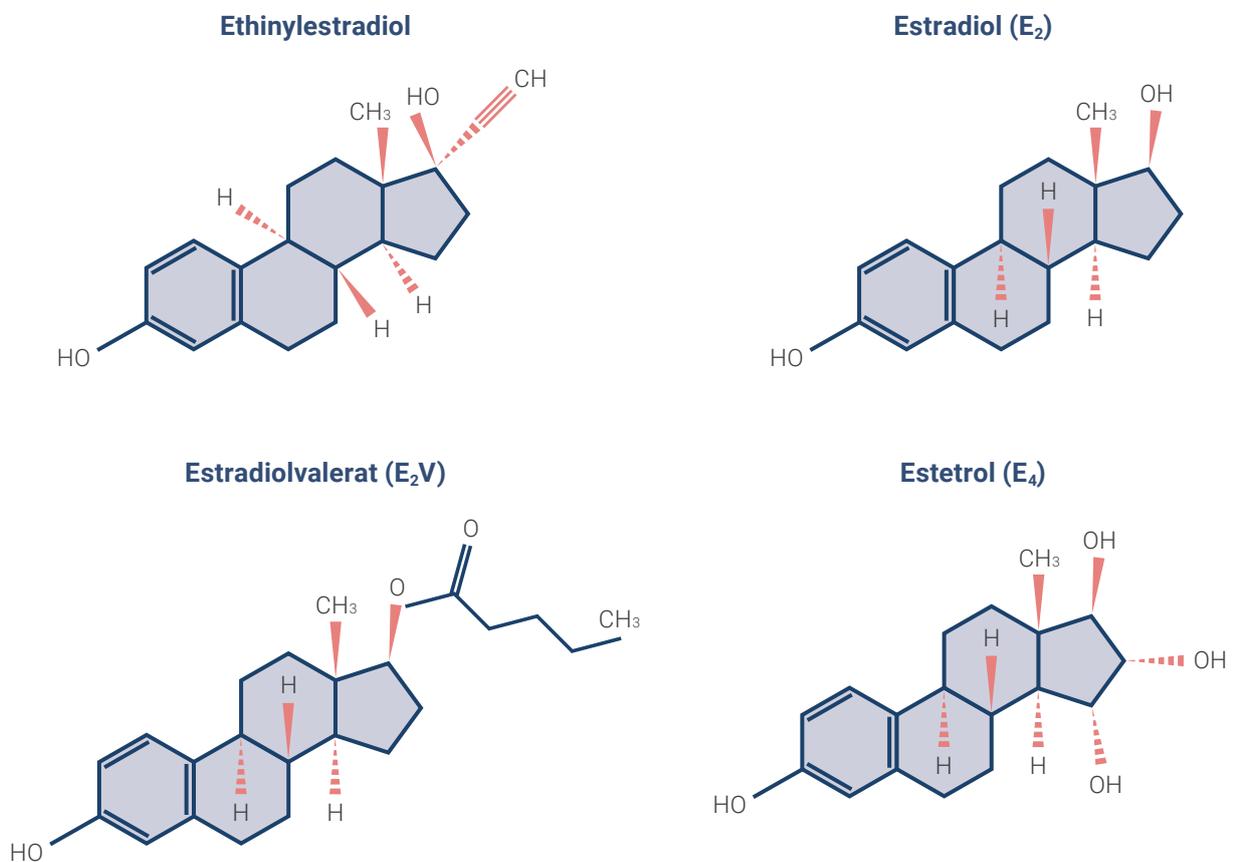


Abbildung 1: Strukturformeln der in KOK eingesetzten Estrogenkomponenten; modifiziert nach [Gelbe Liste 2023]. KOK, kombinierte orale Kontrazeptiva

EE

Das synthetische Derivat des natürlichen Estradiols, EE, verfügt im Vergleich über eine bessere orale Bioverfügbarkeit und eine verlängerte Halbwertszeit. Durch die zusätzliche 17 α -Ethinylgruppe unterliegt das EE im Vergleich zum Estradiol einem deutlich geringeren *First-Pass*-Effekt. Auch sind die konjugierten Metabolite, anders als beim Estradiol, noch pharmakologisch aktiv [Fruzzetti et al. 2012].

Allgemein wird ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der durch die Estrogen-Komponente in KOK vermittelten hepatischen Stimulation und dem Risiko für die Entstehung von arteriellen (ATE) und venösen Thromboembolien (VTE) vermutet. EE ist ein starker Induktor der hepatischen Proteinsynthese. Es wird daher angenommen, dass es in den entsprechenden Kombinationspräparaten für das erhöhte ATE- und VTE-Risiko hauptverantwortlich ist (s. auch 2.4) [Voedisch und Fok 2021].

E₂/E₂V

Nach der Einnahme wird E₂V über Esterasen in Darm und Leber rasch zu E₂ verstoffwechselt, daher liegen zwischen beiden Substanzen vergleichbare pharmakologische Eigenschaften vor [Düsterberg und Nishino 1982, Fruzzetti et al. 2012]. Wirkstoffe, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 fungieren, können einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von E₂ haben. Um eine schlechtere Zykluskontrolle und Durchbruchblutungen zu verhindern, wird E₂ in mikronisierter Form eingesetzt bzw. zu E₂V verestert. Zudem erfolgt eine Kombination mit einem stark transformatorisch wirkenden Gestagen (Dienogest, Nomegestrolacetat) [Voedisch und Fok 2021]. Die kontrazeptive Effektivität von E₂V und E₂ ist mit der von EE vergleichbar. Dabei hat E₂ einen wesentlich geringeren Einfluss auf die Gerinnungsparameter [Birkhäuser et al. 2012] und ist nach aktueller Studienlage dem KOK mit dem momentan geringsten VTE-Risiko, EE/Levonorgestrel (LNG), als gleichwertig einzuschätzen [BfArM 2022, Dinger et al. 2016].

E₄

E₄ ist eine natürlich vorkommende Estrogenvariante, die nur in der fetalen Leber gebildet wird und eine hohe Bioverfügbarkeit sowie eine lange Halbwertszeit aufweist (durchschnittlich 24 Stunden) [Rote Liste 2023a]. Aufgrund einer geringen Bindung an bzw. Stimulation der Bildung von *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) liegt eine geringere antiandrogene Partialwirkung als bei anderen Estrogenen vor [Hammond et al. 2008, Klipping et al. 2021].

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich renal und es findet keine Umwandlung in aktive Estrogenmetaboliten statt (Inaktivierung mittels Glukuronidierung und Sulfatierung). Zudem besteht nur ein geringer Einfluss auf den Stoffwechsel der Leber. Da keine relevante Interaktion mit dem CYP-System vorliegt, ist bei Anwendung von E₄ im Vergleich zu EE, E₂ bzw. E₂V ein geringes Interaktionspotenzial bei Komedikation mit anderen Wirkstoffen zu erwarten [Römer und Neulen 2021].

In der zugelassenen Kombination mit Drospirenon führt E₄ zu einer wirksamen Ovulationshemmung, die mit der von EE in Kombination mit Drospirenon vergleichbar ist, und zu stabilen Blutungsmustern [Creinin et al. 2021].

Insgesamt sind die Auswirkungen von bioidentischen Estrogenen auf die Leberfunktion und damit auch auf hämostatische bzw. Gerinnungsparameter geringer als unter EE [Agren et al. 2011, Douxfils et al. 2020, Junge et al. 2011].

2.4 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DER GESTAGENKOMPONENTEN IN KOMBINIERTEN ORALEN KONTRAZEPTIVA

Die in KOK enthaltenen Gestagenkomponenten beeinflussen die Eigenschaften des Präparats aufgrund der unterschiedlichen Partialwirkungen. Die eingesetzten Gestagene können z. B. eine estrogene/antiestrogene bzw. androgene/antiandrogene Wirkung sowie eine glukokortikoide oder antimineralkortikoide Aktivität aufweisen.

So besitzt Dienogest beispielsweise keine estrogene, androgene und kortikoide, sondern vielmehr eine antiestrogene und antiandrogene Wirkung; daher ist auch nur ein geringer Einfluss von E₂V/Dienogest auf den Stoffwechsel zu erwarten. Ein insgesamt geringer Einfluss auf den Stoffwechsel ist auch bei E₂/Nomegestrolacetat sowie bei E₄/Drospirenon anzunehmen [Agren et al. 2011, Klipping et al. 2021].

Die Rolle der Gestagenkomponenten in Bezug auf das VTE-Risiko ist in Kombination mit der jeweiligen Estrogenkomponente zu betrachten. Verglichen mit Frauen ohne KOK-Anwendung liegt bei KOK mit Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat ein gering (ca. dreifach) erhöhtes VTE-Risiko vor. Im Langzyklus sowie bei Verwendung anderer Gestagene ist ein höheres (bis ca. achtfaches) Risiko möglich [BfArM 2022, Morimont

et al. 2021], das unter anderem von den spezifischen Partialwirkungen dieser Gestagene (z. B. geringere androgene Partialwirkung) im Zusammenspiel mit der jeweiligen Estrogenkomponente (Estrogenität) abhängen könnte. Dies würde auch erklären, warum Gestagene wie Drospirenon in Kombination mit E₄ gemäß aktueller Datenlage voraussichtlich ein deutlich geringeres VTE-Risiko aufweisen als in Kombination mit EE (**Abbildung 2**) [Morimont et al. 2021]. So induziert EE im Gegensatz zu E₄ beispielsweise verschiedene gerinnungsfördernde Faktoren, mit der Folge einer Hyperkoagulabilität [Regidor et al. 2023].

Das VTE-Risiko hängt neben der Art der verwendeten Estrogen- und Gestagenkomponenten auch von deren Konzentration bzw. Anteil im Präparat ab. Insgesamt ist es jedoch unter KOK-Anwendung niedriger als z. B. während einer Schwangerschaft und im Wochenbett [Franik et al. 2021]. Dennoch sollte das individuelle VTE-Risiko erfasst und beachtet werden, wenn eine zusätzliche Medikation gestartet bzw. geändert wird, die ebenfalls einen Einfluss auf das VTE-Risiko haben könnte.

2.5 ARZNEIMITTELINTERAKTIONEN MIT SEXUALSTEROIDEN

Wechselwirkungen von Sexualsteroiden mit anderen, gleichzeitig verabreichten Medikamenten sind auf pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Ebene möglich und können sowohl eine Erhöhung als auch eine Erniedrigung der Wirksamkeit der Sexualsteroiden oder der Begleitmedikation bewirken.

Pharmakodynamische Interaktionen können an den Zielstrukturen stattfinden (z. B. an Rezeptoren) oder funktionell sein [Lupp 2016]. Pharmakokinetische Wechselwirkungen können hingegen bei den Interaktionspartnern zu einer Veränderung der Resorption, der Verteilung, der Bindung an Plasmaproteine, der Metabolisierung, des enterohepatischen Kreislaufs oder der Ausscheidung führen [Lupp 2016].

Eine Schlüsselrolle bei Arzneimittelinteraktionen kommt dem CYP-System zu, da ca. 50 % aller Medikamente darüber verstoffwechselt werden.

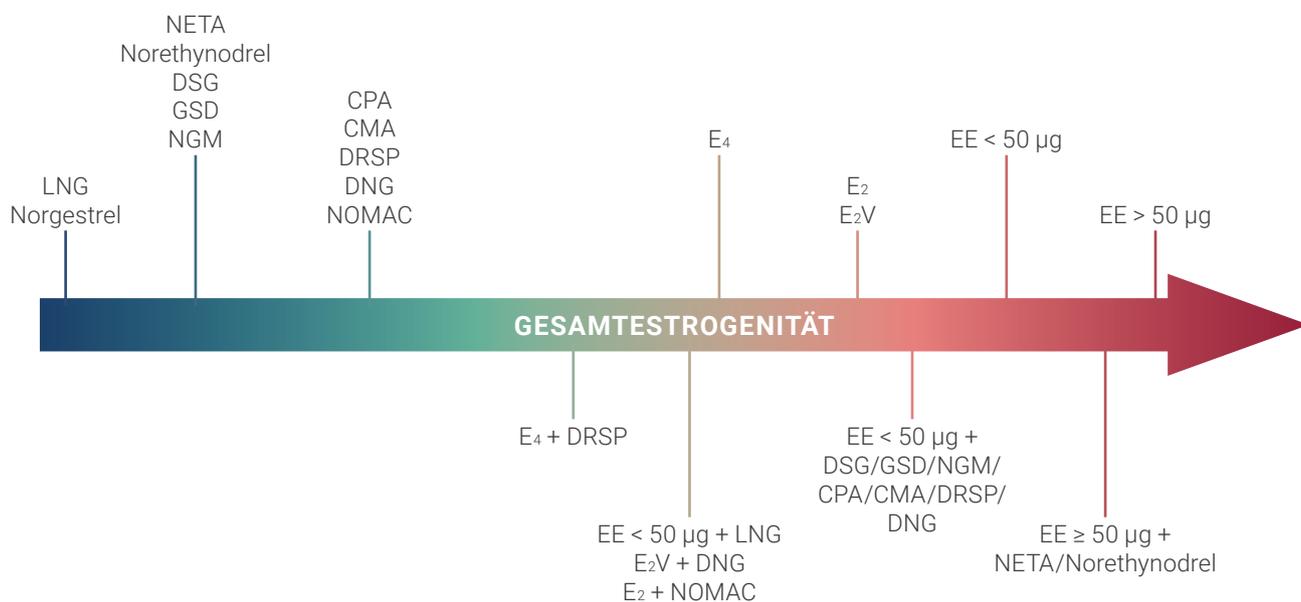


Abbildung 2: Konzept der Estrogenität bei kombinierten oralen Kontrazeptiva; modifiziert nach [Morimont et al. 2021]. CMA, Chlor-
 madinonacetat; CPA, Cyproteronacetat; DNG, Dienogest; DRSP, Drospirenon; DSG, Desogestrel; EE, Ethinylestradiol; E₂, Estradiol;
 E₂V, Estradiolvalerat; E₄, Estetrol; GSD, Gestoden; LNG, Levonorgestrel; NETA, Norethisteronacetat; NGM, Norgestimat; NOMAC,
 Nomegestrolacetat

3 MEDIKAMENTENGRUPPEN, DIE DIE WIRKUNG VON KOK BEEINFLUSSEN

Arzneimittelwechselwirkungen mit KOK können die Wirkung von Sexualsteroiden erhöhen oder erniedrigen. Eine Reduktion der Wirkung könnte unerwünschte Schwangerschaften nach sich ziehen, während eine Erhöhung die Nebenwirkungsrate (z. B. erhöhtes VTE-Risiko) beeinflussen kann [Li et al. 2023].

3.1 INTERAKTIONEN MIT WIRKSTOFFEN, DIE DEN EFFEKT VON SEXUALSTEROIDEN VERMINDERN KÖNNEN

Antikonvulsiva

Gesichert bekannt sind mögliche Wechselwirkungen von Sexualsteroiden mit Carbamazepin, Eslicarbazepin, Ethosuximid, Felbamat, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rufinamid und Topiramamat (**Tabelle 1**) [Bialer et al. 2004, Falcao et al. 2013, Fattore et al. 1999, Lupp 2016, Reimers et al. 2015, Saano et al. 1995, Schwenkhagen et al. 2010, Sidhu et al. 2006]. Durch die Induktion des CYP-Systems und der UGT kommt es zu einer verstärkten Metabolisierung und damit zu verminderten Serumspiegeln von Sexualsteroiden, was ggf. eine reduzierte kontrazeptive Sicherheit und ungeplante Schwangerschaften zur Folge haben kann. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu beachten, dass manche Antikonvulsiva auch ein embryotoxisches Potenzial aufweisen. So weisen unter den Einzelsubstanzen Valproat bzw. Valproinsäure dosisabhängig das höchste Risiko für die Entstehung von Missbildungen, speziell für das Auftreten von Neuralrohrdefekten, sowie von schwerwiegenden Entwicklungsstörungen auf, gefolgt von Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin sowie Topiramamat. Kombinationstherapien bergen insgesamt ein höheres Risiko als Monotherapien, wobei Kombinationen von Valproat bzw. Valproinsäure mit Lamotrigin oder mit Carbamazepin am risikoreichsten sind. Eine Epilepsie per se ist allerdings

ebenfalls mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko behaftet. Daher sollte bei der Verschreibung besonders auf die Aufklärung der Anwenderinnen geachtet und auf erforderliche alternative oder zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen hingewiesen werden [S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung 2019].

Für Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Pregabalin, Retigabin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin oder Zonisamid ist bislang kein Einfluss auf die Spiegel und damit die Wirkung von Sexualsteroiden bekannt [Lupp 2016].

Antibiotika

Antibiotika können auf zweierlei Weise die Spiegel von KOK erniedrigen: (1) durch Enzyminduktion und (2) durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs (meist Breitspektrum-Antibiotika). Die Antituberkulotika Rifampicin und Rifabutin sind starke CYP- und UGT-Induktoren. Bei gleichzeitiger Einnahme mit KOK kann es zu einer verstärkten Metabolisierung der Sexualsteroiden und somit zu einer verminderten Wirksamkeit der KOK kommen. Antibiotika, insbesondere Breitpektrum-Antibiotika, die zu einer Abtötung der dekonjugierenden Darmbakterien führen können, können eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs von Estrogenen bewirken. Dies trifft u. a. auf Breitpektrum-Penicilline und -Cephalosporine, Tetrazykline, Neomycin, Chloramphenicol, Fusidinsäure, Sulfonamide, Nitrofurantoin oder Metronidazol zu (**Tabelle 1**) [Archer und Archer 2002, Cottet 1996, DeRossi und Hersh 2002, Lupp 2016, Siew et al. 1991]. Einige Studien kamen jedoch auch zu dem Ergebnis, dass die gleichzeitige Einnahme von nicht enzyminduzierenden Antibiotika nicht mit einem Wirkverlust von oralen Kontrazeptiva verbunden ist [S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung 2019]. Die kontroverse Datenlage könnte allerdings auch darauf beruhen, dass jede Frau ein individuelles Darm-Mikrobiom besitzt, welches jeweils im Spektrum des betreffenden Antibiotikums liegen kann oder auch nicht.

Adsorbentien

Theoretisch ist eine Beeinträchtigung der Resorption sowie des enterohepatischen Kreislaufs von Sexualsteroiden durch Adsorbentien wie Aktivkohle, Colestyramin oder Colestipol möglich. Bislang liegt jedoch keine klinische Evidenz für eine derartige Wechsel-

wirkung vor. Sicherheitshalber ist es dennoch ratsam, einen zeitlichen Abstand zwischen der Einnahme von Adsorbentien und Sexualsteroiden einzuhalten, d. h. die Sexualsteroiden sollten entweder 1 Stunde vor oder 4 – 5 Stunden nach dem Adsorbens eingenommen werden (**Tabelle 1**) [Lupp 2016].

Tabelle 1: Wirkstoffe, die den Effekt von Sexualsteroiden vermindern können; modifiziert nach [Lupp 2016]. CYP, Cytochrom-P450; UGT, UDP-Glukuronosyltransferase

Wirkstoffgruppe	Substanz	Mechanismus	Klinische Relevanz
Antiepileptika	Carbamazepin	CYP- und UGT-Induktion	Gegeben
	Eslicarbazepin		
	Ethosuximid		
	Felbamat		
	Lamotrigin		
	Oxcarbazepin		
	Phenobarbital		
	Phenytoin		
	Primidon		
	Rufinamid		
Topiramat (> 200 mg/Tag)			
Antidepressiva	Johanniskraut	CYP-Induktion	Gegeben
Antiemetika	Aprepitant	CYP-Induktion	Gegeben
Akne-Therapeutika	Isotretinoin	CYP-Induktion	Gegeben
Antibakterielle Substanzen	Cephalosporine	Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs	Gegeben
	Chloramphenicol		
	Fusidinsäure		
	Metronidazol		
	Neomycin		
	Nitrofurantoin		
	Penicilline		
	Sulfonamide		
Tetrazykline			
Antituberkulotika	Rifampicin	CYP- und UGT-Induktion	Gegeben
	Rifabutin		
Antimykotika	Griseofulvin	CYP-Induktion	Gegeben
HIV-Therapeutika	Ritonavir und Ritonavir-Boosterpräparate	CYP- und UGT-Induktion	Gegeben
	Nevirapin		
	Efavirenz	CYP-Induktion	
	Etravirin		
Adsorbentien	Medizinische Kohle	Verminderte Resorption, Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs	Wahrscheinlich keine
	Colestyramin, Colestipol		
Laxantien	Schnell und stark wirksame Laxantien	Verminderte Resorption durch erhöhte Passage-Geschwindigkeit	Wahrscheinlich keine

Weitere Arzneistoffe mit Wechselwirkungspotenzial

Johanniskrautpräparate, das Antiemetikum Aprepitant und das Aknemittel Isotretinoin können über eine CYP-Induktion die Wirkung von Sexualsteroiden abschwächen [Aapro und Walko 2010, Hall et al. 2003, Hendrix et al. 2004, Moore et al. 2000, Murphy et al. 2005, Pfrunder et al. 2003, Rahimi und Abdollahi 2012]. Erniedrigte Serumspiegel von Sexualsteroiden können zudem über CYP- (bzw. UGT-)Induktion durch Griseofulvin (Antimykotikum) oder die nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer Nevirapin, Efavirenz und Etravirin bewirkt werden (**Tabelle 1**, Seite 7) [Barditch-Crovo et al. 1999, LeBel et al. 1998, Lupp 2016, Mildvan et al. 2002, Ouellet et al. 1998, Sekar et al. 2008, Sevinsky et al. 2011, Wibaux et al. 2010]. Erniedrigte EE-Spiegel wurden unerwarteterweise auch bei gleichzeitiger Einnahme des *Human-Immunodeficiency-Virus*-(HIV-) Protease-Hemmers Ritonavir, welcher eigentlich als starker CYP3A-Hemmer bekannt ist, und anderer Ritonavir-geboosterter Protease-Hemmer beobachtet. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund könnte sein, dass Ritonavir nicht nur ein Hemmer, sondern auch ein Induktor des CYP3A und anderer Enzyme wie des CYP2C9 und der UGT1A1 ist [Li et al. 2023].

3.2 INTERAKTIONEN MIT WIRKSTOFFEN, DIE DEN EFFEKT VON SEXUALSTEROIDEN ERHÖHEN KÖNNEN

Theoretisch sind erhöhte Serumspiegel, und damit verbunden, vermehrte (Neben-)Wirkungen von Sexualsteroiden möglich durch CYP-Hemmer, wie:

- Grapefruitsaft,
- Cimetidin (H₂-Rezeptor-Antagonist),
- Erythromycin bzw. Clarithromycin (Makrolid-Antibiotika),
- Nefazodon (Antidepressivum),
- Dapson (Lepra-Therapeutikum),
- Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol und Voriconazol (Azol-Antimykotika) sowie
- Amprenavir, Atazanavir, Fosamprenavir oder Indinavir (HIV-Therapeutika).

Bislang gibt es jedoch keine klinische Evidenz für einen relevanten Effekt auf Sexualsteroiden [Lupp 2016].

Denkbar ist zudem ein Effekt von Vitamin C durch Erniedrigung des *First-Pass*-Effekts mittels kompetitiver Hemmung der Sulfat-Konjugation von Estrogenen. Bei geringer Dosierung (50 mg) ist jedoch auch hier nicht mit einer klinischen Relevanz zu rechnen. Zudem zeigten ältere Studienergebnisse keinen Effekt größerer oraler Mengen an Vitamin C auf die Bioverfügbarkeit von EE oder Levonorgestrel bei Frauen unter KOK-Anwendung [Kuhn et al. 1995, Zamah et al. 1993].

3.3 PATIENTENMANAGEMENT BEI GLEICHZEITIGER GABE VON ARZNEIMITTELN MIT GESICHERTER WECHSELWIRKUNG MIT SEXUALSTEROIDEN

Herabsetzung der Wirkung von Sexualsteroiden

Bei kurzfristiger Komedikation sollte möglichst auf ein alternatives Arzneimittel ohne Interaktionspotenzial mit Sexualsteroiden ausgewichen werden. Falls dies nicht gegeben ist, sollte eine ergänzende kontrazeptive (Barriere-)Methode während der Komedikation und mehrere Tage darüber hinaus angewendet werden.

Bei längerfristiger Komedikation kann ein KOK mit hochdosierter Gestagenkomponente erwogen sowie die Pillenpause weggelassen werden (Langzyklus). Außerdem ist eine ergänzende kontrazeptive (Barriere-)Methode während der Komedikation und darüber hinaus sinnvoll. Auch ein Umsteigen auf ein KOK mit Estrogenkomponente mit geringem Interaktionspotenzial (z. B. E₄) kann ratsam sein, es liegen hierzu jedoch noch keine Studiendaten vor.

Bei sehr langer Komedikation und falls ein Ausweichen auf alternative Arzneimittel ohne Interaktionspotenzial mit Sexualsteroiden nicht möglich ist, sollte das Umsteigen auf ein Intrauterinsystem oder ein KOK mit Estrogenkomponente mit geringem Interaktionspotenzial in Betracht gezogen werden.

Im Falle einer enzyminduzierenden Komedikation empfiehlt auch die aktuelle S3-Leitlinie „Hormonelle Empfängnisverhütung“ der DGGG, OEGGG und SGGG¹, dass der Anwenderin zur Verwendung einer zuverlässigen Form der Empfängnisverhütung geraten wird, die von der Enzyminduktion unbeeinflusst bleibt [Franik et al. 2021]. Zusätzliche Verhütungsmethoden sind bei der Einnahme von Antibiotika, die keine enzyminduzierende Wirkung haben, nicht erforderlich. Sollte die Einnahme des Antibiotikums oder die der

Einnahme zugrundeliegende Erkrankung zu Erbrechen oder Diarrhö führen, ist ebenfalls eine ergänzende kontrazeptive (Barriere-)Methode anzuraten [Franik et al. 2021].

Zunahme der Wirkung von Sexualsteroiden

Aufgrund der niedrigen Dosierung von Sexualsteroiden in modernen KOK ist nach aktueller Datenlage keine Anpassung erforderlich [Lupp 2016, Sun et al. 2020, Zhang et al. 2018].

4 MEDIKAMENTENGRUPPEN, DIE DURCH KOK BEEINFLUSST WERDEN

KOK können selber zu einer Veränderung der Enzymaktivitäten (insbesondere in der Leber) führen. Über eine CYP-Hemmung oder UGT-Induktion kann so auch die Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Komedikation beeinflusst werden (**Tabelle 2**, Seite 10) [S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung 2019].

4.1 DURCH SEXUALSTEROIDE VERMINDERTE MEDIKAMENTENWIRKUNG

Antikonvulsiva

Über eine Induktion der UGT können Sexualsteroiden zu einer vermehrten Metabolisierung und folglich zu einer Abnahme der Wirksamkeit von Lamotrigin und Valproinsäure führen. In der Folge kann das Anfallsrisiko steigen. In der Pillenpause bzw. beim Absetzen ist zudem ein (Wieder-)Anstieg der Konzentration dieser Substanzen (mit der Gefahr einer verstärkten Toxizität, falls die Dosis der Antikonvulsiva zuvor erhöht wurde) möglich [Franik et al. 2021, Lupp 2016, S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung 2019].

In einer Studie mit insgesamt 24 Epilepsie-Patientinnen, die sowohl ein EE-haltiges KOK als auch Lamotrigin erhielten, wurde der Einfluss der KOK auf die Serumspiegel von Lamotrigin untersucht, wenn es in Monotherapie (n = 12) oder in einer Kombinations-

therapie mit Valproinsäure, Carbamazepin oder Oxcarbazepin (n = 12) angewendet wird. Die Daten zeigen einen signifikanten Einfluss der KOK auf die Lamotrigin-Clearance sowohl bei Monotherapie als auch bei der Kombination von Lamotrigin mit Carbamazepin, wodurch in der Folge die Lamotrigin-Serumspiegel sanken. Die Kombination von Lamotrigin mit Valproinsäure oder Oxcarbazepin unter KOK-Anwendung führte indes nicht zu einer veränderten Lamotrigin-Clearance. Allerdings ist zu beachten, dass die Teilnehmerzahl gering war [Wegner et al. 2014]. Ältere Daten deuten zudem darauf hin, dass die in KOK enthaltene Estrogenkomponente (hier EE), nicht aber die Gestagenkomponente für die beobachtete Reduktion der Lamotrigin-Serumspiegel verantwortlich ist [Reimers et al. 2005].

4.2 DURCH SEXUALSTEROIDE ERHÖHTE MEDIKAMENTENWIRKUNG

Aufgrund der CYP-Hemmung durch Sexualsteroiden ist eine Zunahme der Wirksamkeit und damit der Nebenwirkungsrate insbesondere für Substanzen mit geringer therapeutischer Breite denkbar, wie orale Antikoagulantien, orale Antidiabetika oder Theophyllin [Gardner et al. 1983, Roberts et al. 1983]. Bisher liegt jedoch keine klinische Evidenz für entsprechende relevante Arzneimittelinteraktionen vor [Lupp 2016].

¹DGGG: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; OEGGG: Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; SGGG: Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

4.3 PATIENTENMANAGEMENT BEI GLEICHZEITIGER GABE VON ARZNEIMITTELN MIT GESICHERTER WECHSELWIRKUNG MIT SEXUALSTEROIDEN

Abnahme der Wirksamkeit der Begleitmedikation

Bei Anwendung von Lamotrigin bzw. Valproinsäure ist ein Ausweichen auf eine alternative antiepileptische Medikation oder die Anpassung der Dosis von Lamotrigin bzw. Valproinsäure zu erwägen. Falls möglich, sollte auf ein hormonfreies Intervall verzichtet (Langzyklus) sowie reine Gestagen-Präparate oder KOK mit Estrogenkomponente mit geringem

Interaktionspotenzial (z. B. E₄) bevorzugt werden [Lupp 2016].

Weitere Komedikationen mit Interaktionspotenzial sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Zunahme der Wirksamkeit der Begleitmedikation

Aufgrund der bislang fehlenden klinischen Evidenz für relevante Arzneimittelinteraktionen ist eine Dosisanpassung der entsprechenden Arzneimittel oder ein Umsteigen auf Alternativpräparate nach aktuellem Kenntnisstand in der Regel nicht erforderlich. Komedikationen mit Interaktionspotenzial und eventuell erforderliche Handlungsempfehlungen sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirkstoffe, deren Serumspiegel oder Wirkeffekte durch Sexualsteroiden beeinflusst werden können; modifiziert nach [S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung 2019]. EE, Ethinylestradiol; KOK, kombinierte orale Kontrazeptiva

Medikamentengruppe	Klinische Relevanz
<i>Erniedrigte Serumspiegel/reduzierter Wirkeffekt</i>	
Antiepileptika	EE reduziert den Lamotrigin-Serumspiegel, ggf. Überprüfung der Medikation durch den Neurologen, Langzyklusregime evaluieren; EE reduziert ggf. auch den Valproatspiegel
Antihypertensiva	Hypotensiver Effekt wird durch KOK ggf. antagonisiert; Verlauf beobachten!
Antidiabetika	Estrogene und Gestagene antagonisieren den hypoglykämischen Effekt von Antidiabetika; Verlauf beobachten!
Diuretika	Estrogene antagonisieren ggf. den diuretischen Effekt von Diuretika
Schilddrüsenhormone	Estrogene erhöhen wahrscheinlich den Bedarf an Schilddrüsenhormonen bei Hypothyreose; Schilddrüsenparameter beobachten!
<i>Erhöhte Serumspiegel/vermehrte Nebenwirkungen</i>	
Anxiolytika/Hypnotika	Estrogene erhöhen die Plasmakonzentration von Melatonin
Bronchodilatoren	Estrogene reduzieren die Theophyllin-Ausscheidung, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration führt; eine geminderte Theophyllin-Dosis wird daher bei gemeinsamer Anwendung empfohlen
Dopaminergika	Estrogene erhöhen die Plasmakonzentrationen von Ropinirol; bisher nicht als riskant definiert Estrogene und Gestagene erhöhen die Plasmakonzentration von Selegilin; erhöhtes Toxizitätsrisiko; gemeinsame Einnahme sollte nicht erfolgen
Immunsuppressiva	Estrogene und Gestagene erhöhen wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Tacrolimus; Verlauf beobachten! Estrogene und Gestagene erhöhen wahrscheinlich den Spiegel von Ciclosporin (Wechselwirkungen unbekannt, es besteht Unsicherheit bzgl. der klinischen Signifikanz)
Kaliumsparende Diuretika und Aldosteronantagonisten	Theoretisches Risiko einer Hyperkaliämie bei Anwendung mit Drospirenon
Retinoide	Der nachteilige Effekt von KOK auf Lipide wird durch die zusätzliche Anwendung von Isotretinoin erhöht; Retinoide sind teratogen, daher müssen nachteilige Effekte dem Nutzen gegenüber abgewogen werden; regelmäßige Kontrolle der Lipide notwendig bei gemeinsamer Anwendung!
Triptane	KOK scheinen den Spiegel von Frovatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan mäßig und den von Sumatriptan gering zu erhöhen Bevor Triptane Anwenderinnen von KOK mit Migräne verschrieben werden, sollte geprüft werden, ob die Patientinnen mit Migräne eine Kontraindikation für KOK aufweisen

5 FAZIT

Bislang sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit KOK nur für wenige Substanzen gesichert bekannt, darunter Antiepileptika, antimikrobielle Substanzen, Johanniskraut-Präparate, das Antiemetikum Aprepitant und Isotretinoin.

Sofern klinisch relevante Wechselwirkungen von Begleitmedikationen mit Sexualsteroiden zu erwarten sind, sollte nach Möglichkeit entweder auf eine alternative Komedikation oder ein Kontrazeptivum ohne relevantes Interaktionspotenzial umgestiegen werden, bei langfristiger Komedikation beispielsweise auf lokal wirkende Intrauterinsysteme (mit oder ohne

Gestagen-Freisetzung). Auch neuere KOK mit Estrogenkomponenten, die nur ein geringes metabolisches Interaktionspotenzial haben, könnten eine sinnvolle Option für Frauen mit relevanten Komedikationen darstellen, um Wechselwirkungen mit Sexualsteroiden zu vermeiden. Allerdings liegen derzeit kaum Daten zu diesem Aspekt vor. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften könnte insbesondere E₄ künftig eine vielversprechende Wahl für die Verschreibung von KOK bei potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen sein. Allerdings bedarf es weiterer Untersuchungen, um dies zu bestätigen [Nelson 2023].

6 LITERATUR

- Aapro MS**, Walko CM. Aprepitant drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010;21(12):2316 – 23
- Agren UM**, Anttila M, Maenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-estradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(6):444 – 57
- Archer JS**, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(6):917 – 23
- Barditch-Crovo P**, Trapnell CB, Ette E, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(4):428 – 38
- Barnett C**, Hagemann C, Dinger J, et al. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017;22(1):17 – 23
- BfArM**. Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva, 14.03.2022. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themendossiers/Kombinierte-hormonale-Kontrazeptiva/KOK.html>, abgerufen am: 17.08.2023. 2022
- Bialer M**, Doose DR, Murthy B, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(12):763 – 80
- Birchhäuser M**, Hadji P, Mueck AO, et al. Thromboserisiko bei Pillen mit Estradiol. *Frauenarzt* 2012;53(12):1192 – 3
- Bitzer J**, Ahrendt HJ, Merckle E, et al. Klinisch relevante pharmakologische Grundlagen der hormonalen Kontrazeption. *Frauenarzt* 2009;50:348 – 54
- Bitzer J**, Oppelt PG, Deten A. Evaluation of a patient-centred, needs-based approach to support shared decision making in contraceptive counselling: the COCO study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021;26(4):326 – 33
- Borgelt LM**, Martell CW. Estradiol valerate/dienogest: a novel combined oral contraceptive. *Clin Ther* 2012;34(1):37 – 55
- Cottet C**. Do antibiotics decrease effectiveness of oral contraceptives? *Oreg Nurse* 1996;61(3):4 – 5
- Creinin MD**, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* 2021;104(3):222 – 8
- De Leo V**, Musacchio MC, Cappelli V, et al. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update* 2016;22(5):634 – 46
- DeRossi SS**, Hersh EV. Antibiotics and oral contraceptives. *Dent Clin North Am* 2002;46(4):653 – 64
- Dinger J**, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception* 2016;94(4):328 – 39
- Douxflis J**, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception* 2020;102(6):396 – 402
- Düsterberg B**, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982;4(4):315 – 24
- Egli A**. Orale Kontrazeptiva. Grundlagen. http://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=637, abgerufen am 16.08.2023. 1988
- Falcao A**, Vaz-da-Silva M, Gama H, et al. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. *Epilepsy Res* 2013;105(3):368 – 76
- Fattore C**, Cipolla G, Gatti G, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999;40(6):783 – 7
- Franik S**, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, et al. Hormonal contraception. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 015/015, January 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(2):152 – 82
- Fruzzetti F**, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, et al. Estetrol: a new choice for contraception. *J Clin Med* 2021;10(23)
- Fruzzetti F**, Tremollieres F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(5):400 – 8
- Gardner MJ**, Tornatore KM, Jusko WJ, et al. Effects of tobacco smoking and oral contraceptive use on theophylline disposition. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16(3):271 – 80
- Gelbe Liste**. Wirkstoffe von A bis Z. <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe>, abgerufen am 20.09.2023. 2023
- Gemzell-Danielsson K**, Apter D, Zatik J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG* 2022;129(1):63 – 71
- Goebelsmann U**, Mashchak CA, Mishell DR, Jr. Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(7):868 – 77
- Göretzlehner G**. Dienogest – ein innovatives Gestagen. *Speculum – Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe* 2003;21:36 – 7
- Hall SD**, Wang Z, Huang SM, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(6):525 – 35
- Hammond GL**, Hogeveen KN, Visser M, et al. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric* 2008;11 Suppl 1:41 – 6
- Hendrix CW**, Jackson KA, Whitmore E, et al. The effect of isotretinoin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethinyl estradiol and norethindrone. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(5):464 – 75
- Junge W**, Mellinger U, Parke S, et al. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2011;31(8):573 – 84
- Kiley J**, Hammond C. Combined oral contraceptives: a comprehensive review. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(4):868 – 77
- Klipping C**, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 2021;103(4):213 – 21
- Kuhn W**, Louton T, Humpel M, et al. Influence of high doses of vitamin C on the bioavailability and the serum protein binding of levonorgestrel in women using a combination oral contraceptive. *Contraception* 1995;51(2):111 – 6
- LeBel M**, Masson E, Guilbert E, et al. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. *J Clin Pharmacol* 1998;38(11):1042 – 50
- Li L**, Yang X, Tran D, et al. Combined oral contraceptives as victims of drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2023;51(6):718 – 32
- Lupp A**. Pharmakokinetik von Sexualsteroiden: Welche Wechselwirkungen zwischen Hormon-Präparaten und anderen Medikamenten sind zu beachten? *Der Privatarzt Gynäkologie* 2011;3:27 – 9
- Lupp A**. Orale Kontrazeptiva – Risikoreiche Interaktionen. *Perspektiven der Gynäkologie* 2016. Deutsches Ärzteblatt 2016
- Mildvan D**, Yarrish R, Marshak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5):471 – 7
- Moore LB**, Goodwin B, Jones SA, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(13):7500 – 2

- Morimont L**, Haguet H, Dogne JM, et al. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:769187
- Murphy PA**, Kern SE, Stanczyk FZ, et al. Interaction of St. John's wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005;71(6):402 – 8
- Nelson AL**. Drospirenone and estetrol – evaluation of a newly approved novel oral contraceptive. *Expert Opin Pharmacother* 2023; 10.1080/14656566.2023.2247979
- Oppelt PG**, Fahlbusch C, Heusinger K, et al. Situation of adolescent contraceptive use in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018;78(10):999 – 1007
- Ouellet D**, Hsu A, Qian J, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(2):111 – 6
- Pfrunder A**, Schiesser M, Gerber S, et al. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):683 – 90
- Rahimi R**, Abdollahi M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(6):691 – 708
- Regidor PA**, Mueller A, Mayr M. Pharmacological and metabolic effects of drospirenone as a progestin-only pill compared to combined formulations with estrogen. *Womens Health (Lond)* 2023;19:17455057221147388
- Reimers A**, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015;28:66 – 70
- Reimers A**, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005;46(9):1414 – 7
- Roberts RK**, Grice J, McGuffie C, et al. Oral contraceptive steroids impair the elimination of theophylline. *J Lab Clin Med* 1983;101(6):821 – 5
- Römer T**, Neulen J. Estetrol (E4) – das besondere Östrogen. *Frauenarzt* 2021;7:1 – 4
- Rote Liste**. Fachinfo-Service. Rote Liste 2023. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Rote Liste Service GmbH (Verlag). ISBN: 978-3-946057-84-0. 2023a
- Rote Liste**. Rote Liste 2023. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Rote Liste Service GmbH (Verlag). ISBN: 978-3-946057-84-0. 2023b
- S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung**. Leitlinie der DGGG, SGGG und OEGGG (S3-Level, AWMF Registernummer 015/015, November 2019). https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-015_S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetzung_2020-09.pdf, abgerufen am 08.12.2023
- Saano V**, Glue P, Banfield CR, et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(5):523 – 31
- Schwenkhagen A**, Stodieck SRG, Rabe T. Kontrazeption und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie – Eine Stellungnahme der DGGEF. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010;7:159–78
- Sekar VJ**, Lefebvre E, Guzman SS, et al. Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and darunavir with low-dose ritonavir in healthy women. *Antivir Ther* 2008;13(4):563 – 9
- Sevinsky H**, Eley T, Persson A, et al. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. *Antivir Ther* 2011;16(2):149 – 56
- Sidhu J**, Job S, Singh S, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(2):191 – 9
- Siew C**, Gruninger SE, Burrell KH. Antibiotic interference with oral contraceptive steroid efficacy. *LDA J* 1991;50(1):6, 8
- Sun H**, Sivasubramanian R, Vaidya S, et al. Drug-drug interaction studies with oral contraceptives: pharmacokinetic/pharmacodynamic and study design considerations. *J Clin Pharmacol* 2020;60 Suppl 2:S4 9-S6 2
- Visser M**, Holinka CF, Coelingh Bennink HJ. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric* 2008;11 Suppl 1:31 – 40
- Voedisch AJ**, Fok WK. Oestrogen component of COCs: have we finally found a replacement for ethinyl estradiol? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021;33(6):433 – 9
- Wegner I**, Wilhelm AJ, Lambrechts DA, et al. Effect of oral contraceptives on lamotrigine levels depends on comedication. *Acta Neurol Scand* 2014;129(6):393 – 8
- Wibaux C**, Andrei I, Paccou J, et al. Pregnancy during TNFalpha antagonist therapy: beware the rifampin-oral contraceptive interaction. Report of two cases. *Joint Bone Spine* 2010;77(3):268 – 70
- Wiegatz I**, Thaler CJ. Hormonal contraception – what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(28 – 29):495 – 505; quiz 6
- Yang LP**, Plosker GL. Norgestimate/acetate/ethinyl estradiol: in oral contraception. *Drugs* 2012;72(14):1917 – 28
- Zamah NM**, Humpel M, Kuhn W, et al. Absence of an effect of high vitamin C dosage on the systemic availability of ethinyl estradiol in women using a combination oral contraceptive. *Contraception* 1993;48(4):377 – 91
- Zhang N**, Shon J, Kim MJ, et al. Role of CYP3A in oral contraceptives clearance. *Clin Transl Sci* 2018;11(3):251 – 60



<https://cmemedipoint.de/gynaekologie/sexualsteroid/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Estrogenkomponente ist **nicht** Bestandteil aktuell zugelassener kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK)?

- a. Ethinylestradiol (EE)
- b. Estradiolvalerat (E₂V)
- c. Estradiol (E₂)
- d. Estriol (E₃)
- e. Estetrol (E₄)

2. Welche Aussage zum *First-Pass*-Effekt ist **falsch**?

- a. Es handelt sich dabei um Abbauprozesse bei der Erst-Passage durch die Darmschleimhaut und die Leber.
- b. EE ist nach dem *First-Pass*-Effekt zu rund 40 – 45 % systemisch verfügbar.
- c. E₂ unterliegt einem intensiven *First-Pass*-Effekt, sodass nur ca. 5 % der oralen Dosis den systemischen Kreislauf erreichen.
- d. E₄ unterliegt einem schwachen *First-Pass*-Effekt und weist eine hohe orale Bioverfügbarkeit von 90 % auf.
- e. Gestagene werden durch den *First-Pass*-Effekt nicht beeinflusst.

3. Welche Aussage zu den pharmakologischen Eigenschaften von Estrogenen in KOK ist **richtig**?

- a. EE besitzt gegenüber natürlichem Estradiol eine kürzere Halbwertszeit.
- b. Die konjugierten Metabolite von EE sind, anders als beim Estradiol, pharmakologisch nicht mehr aktiv.
- c. E₂V wird in Darm und Leber über Esterasen rasch zu E₂ verstoffwechselt.

- d. E₂ hat einen stärkeren Einfluss auf die Gerinnungsparameter als EE und ist mit einem höheren Thromboserisiko verbunden.
- e. E₄ bindet stark an das *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG).

4. Welche Aussage zum Einfluss von KOK-Komponenten auf das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) ist **falsch**?

- a. Das VTE-Risiko hängt von der Art sowie der Konzentration bzw. dem jeweiligen Anteil der Estrogen- und Gestagenkomponenten ab.
- b. Verglichen mit Frauen ohne KOK-Anwendung liegt bei KOK mit Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat ein gering (ca. dreifach) erhöhtes VTE-Risiko vor.
- c. Gestagene wie Drospirenon weisen in Kombination mit E₄ voraussichtlich ein geringeres VTE-Risiko auf als in Kombination mit EE.
- d. Insgesamt ist das VTE-Risiko unter KOK-Anwendung niedriger als z. B. während einer Schwangerschaft.
- e. Das VTE-Risiko unter KOK bleibt durch zusätzliche Medikationen unbeeinflusst.

5. Was gehört **nicht** zu den pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Sexualsteroiden und Begleitmedikation?

- a. Fehlerhafte Einnahme der KOK
- b. Beeinflussung der Resorption
- c. Beeinflussung der Bindung an Plasmaproteine
- d. Beeinflussung der Metabolisierung
- e. Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs

6. Welche Aussage zur Abschwächung des Effekts von Sexualsteroiden durch Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen ist falsch?

- a. Induktoren des Cytochrom-P450-(CYP-)Systems und der UDP-Glukuronosyltransferase (UGT) verstärken die Metabolisierung und führen zu verminderten Serumspiegeln von Sexualsteroiden.
- b. Breitspektrum-Antibiotika können die Spiegel von Sexualsteroiden durch die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erniedrigen.
- c. Es ist ratsam, einen zeitlichen Abstand zwischen der Einnahme von Adsorbentien und Sexualsteroiden einzuhalten, da theoretisch eine Beeinträchtigung, u. a. der Resorption, möglich ist.
- d. Starke Induktoren des CYP-Systems sind beispielsweise Grapefruitsaft, Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin oder Clarithromycin und Azol-Antimykotika wie Ketoconazol.
- e. Wirkstoffe, die den Effekt von Sexualsteroiden über eine CYP-Induktion abschwächen können, sind in den Gruppen der Antiepileptika, Antituberkulotika und Aknemittel zu finden.

7. Welcher Wirkstoff kann theoretisch den Serumspiegel von Sexualsteroiden erhöhen, wobei es bislang keine klinische Evidenz für einen relevanten Effekt gibt?

- a. Carbamazepin
- b. Cimetidin
- c. Johanniskraut
- d. Penicilline
- e. Rifampicin

8. Was gehört nicht zu den Empfehlungen zum Patientenmanagement bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Wirkung von Sexualsteroiden herabsetzen können?

- a. Bei kurzfristiger Komedikation sollte möglichst auf ein alternatives Arzneimittel ohne Interaktionspotenzial mit Sexualsteroiden ausgewichen werden.
- b. Bei längerfristiger Komedikation kann ein KOK mit hochdosierter Gestagenkomponente erwogen und die Pillenpause weggelassen werden.

- c. Bei längerfristiger Komedikation ist eine ergänzende kontrazeptive (Barriere-)Methode während der Komedikation und darüber hinaus sinnvoll.
- d. Bei sehr langer Komedikation und falls ein Ausweichen auf alternative Arzneimittel nicht möglich ist, sollte ein Umstieg auf ein Intrauterinsystem oder ein KOK mit geringem Interaktionspotenzial in Betracht gezogen werden.
- e. Bei der Einnahme von Antibiotika, die keine enzyminduzierende Wirkung haben, und auch bei solchen, die zu Erbrechen oder Diarrhö führen, ist eine zusätzliche Verhütungsmethode grundsätzlich nicht erforderlich.

9. Die Serumspiegel oder Wirkeffekte welches Medikaments können durch Sexualsteroiden erniedrigt bzw. reduziert werden?

- a. Valproinsäure
- b. Melatonin
- c. Theophyllin
- d. Ropinirol
- e. Tacrolimus

10. Was gehört nicht zu den Handlungsempfehlungen, wenn die Serumspiegel oder Wirkeffekte von Komedikationen durch Sexualsteroiden beeinflusst werden können?

- a. Bei Anwendung von Lamotrigin sollte auf ein hormonfreies Intervall verzichtet werden (Langzyklus).
- b. Eine Veränderung der Lamotrigin-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung mit KOK nicht notwendig.
- c. Bei gemeinsamer Anwendung von Drospirenon und kaliumsparenden Diuretika könnte es theoretisch zu einem erhöhten Serumkaliumspiegel kommen.
- d. Eine gemeinsame Einnahme von Selegilin und KOK sollte nicht erfolgen.
- e. Bei gemeinsamer Anwendung von Retinoiden und KOK ist eine regelmäßige Kontrolle der Lipide notwendig.

IMPRESSUM

AUTORIN

apl. Prof. Dr. med. Amelie Lupp,

Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsklinikum Jena

INTERESSENKONFLIKTE

Keine

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Carmen Koch-Stork & Christian Adler
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von GEDEON RICHTER PHARMA GmbH mit insgesamt 20.410 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.