



pro-familia hintergrund

Wechselwirkungen von Antibiotika und anderen Arzneimitteln mit hormonellen Kontrazeptiva

**Eine wissenschaftliche
Expertise**



Impressum



pro familia Bundesverband
Stresemannallee 3
60596 Frankfurt am Main

E-Mail: info@profamilia.de
www.profamilia.de/Publikationen
© 2017

Titel-Foto: © rainbow33 – fotolia.com

Gefördert vom



Dieses Forschungsprojekt wurde in Kooperation mit
pharmafacts, Freiburg, durchgeführt.
Autorinnen und Autoren der Expertise:
Prof. Dr. Gerd Glaeske, Dr. Judith Günther und
Apothekerin Saskia Ritter

pharmafacts

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
1 Allgemeine Einführung	7
1.1 Interaktionen, die zu einer abgeschwächten Wirkung oraler Kontrazeptiva führen	7
1.1.1 Veränderter Metabolismus	7
1.1.2 Enterohepatischer Kreislauf (EHK)	8
1.1.3 Erbrechen/Durchfall	8
1.2 Übersicht der verschiedenen Verhütungsmethoden	9
2 Methoden	10
3 Arzneimittelinteraktionen, die zu einer abgeschwächten Wirkung führen	11
3.1 Arzneimittelinteraktionen bei oralen Kontrazeptiva	11
3.1.1 Antibiotika	11
3.1.2 Antihistaminika (Mittel bei Allergien oder Schlafstörungen wie Systral®, Fenistil®, Gittalun®, Hoggar®, Schlafsterne® usw.)	12
3.1.3 Antimalariamittel	12
3.1.4 Aprepitant (Emend®)	12
3.1.5 Ascorbinsäure (Vitamin C)	13
3.1.6 Retinoide (Akne) (zum Beispiel Aknenormin®, Isotret-HEXAL®, Isotretinoin-Isis®, Isotretinoin-ratiopharm®)	13
3.1.7 Arzneimittel zur Behandlung von Pilzerkrankungen	13
3.1.7.1 Azol-Antimykotika (zum Beispiel Diflucan®, Fluconazol 1A Pharma®, Itracol-HEXAL®, Sempera®)	13
3.1.7.2 Griseofulvin (zum Beispiel Griseo ct®)	14
3.1.8 Antikonvulsiva (Mittel zur Behandlung von epileptischen Anfällen)	14
3.1.8.1 Starke Enzyminduktoren (Phenytoin, Primidone, Carbamazepin, Barbiturate) (zum Beispiel Zentropil®, Liskantin®, Tegretal®, Carbamazepin-Generika, Luminal®)	14
3.1.8.2 Felbamat (zum Beispiel Taloxa®)	15
3.1.8.3 Lamotrigin (zum Beispiel Lamotrigin-Generika, Lamictal®)	15
3.1.8.4 Rufinamid (zum Beispiel Inovelon®)	16
3.1.8.5 Topiramat (zum Beispiel Topiramat-Generika, Topamax®)	16
3.1.9 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Mittel zur Behandlung pulmonaler Hypertonie)	16
3.1.9.1 Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan (Tracleer®)	16
3.1.10 Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C	17
3.1.10.1 Telaprevir (INCIVO®)	17
3.1.10.2 Boceprevir (Victrelis®)	17
3.1.10.3 Simeprevir (OLYSIO®)	17
3.1.10.4 Dasabuvir (Exviera®), Paritaprevir und Ombitasvir (beide in Viekirax®)	17



Inhaltsverzeichnis

3.1.11	Arzneimittel zur Behandlung des HIV	17
3.1.11.1	Integrase-Inhibitoren (zum Beispiel Elvitegravir in Stribild®)	17
3.1.11.2	Protease-Inhibitoren (zum Beispiel Atazanavir®)	18
3.1.11.3	NNRTIS – Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Nevirapin) (Viramune®).....	18
3.1.12	Arzneimittel zur Behandlung der Narkolepsie (Modafinil) (zum BeispielProvigil®, Vigil®)	19
3.1.13	Entzündungshemmende Arzneimittel (Coxibe) (zum BeispielCelebrex®, Celecoxib-Generika, Arcoxia®)	19
3.1.14	Antidepressiva (Johanniskraut) (zum BeispielLaif®, Neuroplant®, Jarsin®)	19
3.1.15	Lipasehemmer (Orlistat) (zum Beispielalli®, Xenical®)	20
3.1.16	Adsorbentien	20
3.1.16.1	Gallensäurebinder (zum Beispiel Colestyramin HEXAL®, Quantalan®)	20
3.1.16.2	Aktivkohle	20
3.1.17	Abführmittel (Laxantien) (zum Beispiel Lactulose-Produkte).....	20
3.1.18	Motilitätshemmer (Loperamid, MCP) (zum BeispielImodium akut®, Loperamid-Generika, Metoclopramid-Generika)	21
3.1.19	Übersicht der Interaktionseffekte.....	21
3.2	Arzneimittelinteraktionen bei Notfallkontrazeptiva	23
3.2.1	Erbrechen.....	23
3.2.2	Durchfall.....	23
3.2.3	Antibiotika	23
3.2.4	Weitere Hinweise	23
3.2.5	Problem Enzyminduktion.....	24
3.2.6	Interaktion ulipristalacetathaltiger (EllaOne®) und gestagenhaltiger Kontrazeptiva	24
3.3	Arzneimittelinteraktionen bei weiteren Kontrazeptiva	24
3.3.1	Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA) und Verhütungsstäbchen Implanon® NXT, Nexplanon® ..	24
3.3.2	Hormonspritze (Noristerat) (Norethisteronanantat), (Depo-Clinovir®) (Medroxyprogesteron)	25
3.3.3	Hormonspirale Mirena®, Jaydess®	25
3.3.4	Transdermales Hormonpflaster Evra®.....	25
3.3.5	Vaginalring NuvaRing®	25
Zusammenfassung		26
Anhang		27
Literatur		27
Korrespondenzadresse		27

Vorwort

Orale hormonelle Kontrazeptiva inklusive Hormonring und Hormonpflaster gehören zu den Standardmethoden der Empfängnisverhütung und sie sind nach Untersuchungen der BZgA in Deutschland die meistgenutzten Verhütungsmethoden bei Frauen im reproduktiven Alter. Sie gelten im Vergleich aller zur Verfügung stehenden Verhütungsmethoden als sehr sicher und wirksam. Die Anzahl der Pillenanwenderinnen wird auf etwa 6,6 Millionen Frauen geschätzt. Schwangerschaften trotz Pilleneinnahme sind in der wissenschaftlichen Literatur und in den Untersuchungen der BZgA beschrieben. Eine weitere wichtige hormonelle Verhütungsmethode stellt die sogenannte Pille danach dar, die bis zu fünf Tage nach ungeschütztem Sexualkontakt eingenommen werden kann, um eine ungewollte Schwangerschaft zu vermeiden. Seit März 2015 werden die beiden Pille danach Wirkstoffe rezeptfrei über die Apotheken abgegeben.

Die Einnahme von Antibiotika und anderen – auch pflanzlichen – Arzneimitteln kann die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva herabsetzen. Aktuell werden neue Studienergebnisse diskutiert, die auf eine verminderte Wirkung der Pille danach mit Wirkstoff Ulipristalacetat im Zusammenhang mit weiteren Wirkstoffen hinweisen.

Informationen zu Wechselwirkungen und Interaktionen zwischen Medikamenten und anderen Arzneimitteln spielen deshalb für die Verhütungssicherheit und bei der Vermeidung ungewollter Schwangerschaften eine wichtige Rolle. Jedoch wird in Informations- und Beratungsangeboten zum Thema selten berücksichtigt, dass die verminderte Wirkung nicht bei allen Pillenpräparaten auftritt und auch bei Wirkstoffgruppen, beispielsweise

den Antibiotika, wird nicht ausreichend differenziert. Dies führt zu Desinformation und Verallgemeinerungen wie „Antibiotika beeinflussen die Wirkung der Pille“. Darüber hinaus stellt die rezeptfreie Vergabe der Pille danach auch Apotheken und Beratungsstellen in gesteigertem Maß vor die Herausforderung, zu diesem Thema zu beraten.

Der pro familia Bundesverband hat deshalb eine Expertise zu den Wechselwirkungen hormoneller Kontrazeptiva mit anderen Arzneimitteln erstellen lassen. Sie gründet auf evidenzbasierten, aktuellen Fachinformationen und listet die möglichen Wechselwirkungen zwischen wichtigen Arzneimittelgruppen mit den verschiedenen Typen hormoneller Kontrazeption auf.

Das Autorenteam unter der Leitung von Prof. Gerd Glaeske hat sich intensiv mit der vorhandenen Literatur beschäftigt und die publizierte Datenlage zu einzelnen Substanzen zusammengetragen. Zu den überprüften Arzneimitteln gehören sowohl verschreibungspflichtige, wie auch frei verkäufliche Substanzen; ein Anspruch auf Vollständigkeit besteht allerdings nicht.

Die Publikationen sollen psychosozialen Beraterinnen und Beratern, Fachkräften in Apotheken sowie ärztlichen Fachgruppen den neuesten Kenntnisstand bezüglich des Wirkungsverlusts von Verhütung durch Medikamenteninteraktionen vermitteln und sie fachlich bei der Beratung von Frauen unterstützen, um hormonelle Verhütung bzw. postkoitale Verhütung so sicher wie möglich zu gewährleisten.

pro familia Bundesverband



1 Allgemeine Einführung

Im vergangenen Jahr wurde der „Pillen-Report“ publiziert, der erstmals für Deutschland die aktuelle Verordnungshäufigkeit von oralen Kontrazeptiva („Pillen“) analysiert hat (Glaeske, Thürmann, 2015). Dabei standen vor allem die unerwünschten Wirkungen im Mittelpunkt, also zum Beispiel das Risiko von Thrombosen in den Beinvenen und Lungenembolien (siehe auch Vinogradova et al., 2015).

Neben unerwünschten Wirkungen und gravierenden Ereignissen können aber auch Wechselwirkungen von Arzneimitteln zu erheblichen Problemen für Patientinnen und Patienten bei einer Arzneimittelanwendung führen. Dabei geht es um Wechselwirkungen, die bei der gleichzeitigen Einnahme verschiedener Arzneimittel auftreten können, wie auch um solche, die im Zusammenhang mit bestimmten Nahrungsmitteln beobachtet werden können. Bekannt geworden sind in diesem Zusammenhang zum Beispiel die Wechselwirkungen von Mitteln zur Senkung des hohen Blutdrucks, die bei einem gleichzeitigen Konsum von Grapefruitsaft stärker als üblich wirken, oder von Medikamenten zur Behandlung der Osteoporose (sogenannte Bisphosphonate), die zusammen mit stark Calcium-haltigen Produkten (zum Beispiel Mineralwässer oder Milchprodukten) in ihrer Wirksamkeit abgeschwächt werden.

Wechselwirkungen, in der Fachliteratur als Interaktionen bezeichnet, können also unterschiedliche Konsequenzen haben, sie sollten daher auf alle Fälle gekannt und beachtet werden. Dies gilt auch für die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, die evtl. in ihrer zuverlässigen Wirkung als wirksames Verhütungsmittel eingeschränkt werden können. Die hier vorgelegte Expertise enthält eine evidenzbasierte Zusammenstellung der wichtigsten Wechselwirkungen, die in der wissenschaftlichen Literatur genannt sind. Diese Übersicht soll dazu dienen, den Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva die notwendigen Informationen zu vermitteln, um damit das Wissen über die „Pillen“ und die Sicherheit bei der Einnahme zu verbessern.

1.1 Interaktionen, die zu einer abgeschwächten Wirkung oraler Kontrazeptiva führen

Es gibt unterschiedliche Mechanismen, die im Zusammenhang mit Interaktionen berücksichtigt werden müssen und die eine Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva beeinflussen können. Im Folgenden werden drei wichtige Aspekte genannt:

1.1.1 Veränderter Metabolismus

Durch die Verabreichung weiblicher Hormone in festgelegter Dosierung soll eine

sichere Empfängnisverhütung gewährleistet werden. Die dafür im Handel befindlichen Mittel enthalten entweder eine Kombination aus einem Östrogen und einem Gestagen oder ein Gestagen allein. Während als Östrogenkomponente überwiegend ein synthetisches Östrogen, das Ethinylestradiol, verwendet wird, stehen als Gestagenkomponente zahlreiche Abkömmlinge des Norethisteron (zum Beispiel Norethisteron, Dienogest), des Norgestrels (zum Beispiel Levonorgestrel, Norgestimat, Desogestrel oder Gestoden) oder des Hydroxyprogesterons (zum Beispiel Chlormadinon) zur Verfügung.

Ethinylestradiol wird in der Leber durch die Enzyme CYP3A4 und CYP2C9 inaktiviert. Es werden ca. 30 Prozent des Wirkstoffs hydroxyliert. Darüber hinaus spielen bei der Verstoffwechselung von Ethinylestradiol die Leberenzyme UGT1A1 und SULT eine wichtige Rolle. Sie katalysieren die Konjugation von Ethinylestradiol und seinen Metaboliten, welche sowohl glucuronidiert als auch sulfatiert werden. Auch die Verstoffwechselung der Gestagene geschieht über die Leber: Hier werden die Verbindungen glucuronidiert und schließlich renal eliminiert. Erfolgt nun durch einen anderen Wirkstoff eine Aktivitätssteigerung eines der genannten Enzyme (Enzyminduktion), werden die Hormonkomponenten schneller vom Körper abgebaut. Daraus resultiert eine abgeschwächte Wirksamkeit, die in der Folge zu Einschränkung oder Versagen des Verhütungsschutzes führen kann. Der beschriebene Mechanismus betrifft sowohl Ethinylestradiol wie auch die Gestagenkomponenten. Daneben gibt

es auch einige Arzneistoffe, die sich gegenteilig auf die Aktivität der Leberenzyme auswirken. Dies kann zu einer erhöhten Konzentration der Hormonkomponente im Körper führen.

Es gibt Hinweise darauf, dass in Folge das Risiko für unerwünschte Wirkungen wie Nausea (Erbrechen), Brustschmerzen, Blutungen, Thrombosen oder Kopfschmerzen ansteigt. Von diesen möglichen Wechselwirkungen sind alle systemisch wirksamen Kontrazeptiva betroffen, also diejenigen, die im gesamten Körper wirken. Lediglich die hormonhaltigen Spiralen (Mirena®, Jaydess®) sind aufgrund ihrer lokalen Wirksamkeit ausgenommen.

1.1.2 Enterohepatischer Kreislauf (EHK)

Einige konjugierte Metabolite des Ethinylestradiols werden nach ihrer Ausscheidung über die Galle in den Darm von den dort angesiedelten Enterobakterien gespalten. Das freigesetzte Östrogen wird erneut in den Blutkreislauf aufgenommen und kann dort systemisch wirken. Für diesen Effekt ist das Mikrobiom essentiell. Wird dies aber zum Beispieldurch antibiotisch wirkende Arzneistoffe angegriffen, wird weniger Ethinylestradiol „zurück“ aktiviert und somit die Gesamtmenge der im Körper verfügbaren wirksamen Östrogenkomponente reduziert. Damit könnte ein Teil der östrogenen Gesamtwirkung entfallen. Diese Art der Wechselwirkung kann auftreten, sie unterliegt aber einer großen inter- wie auch intraindividuellen

Variabilität. Bei Gestagenen haben diese Effekte auf den enterohepatischen Kreislauf hingegen keine Auswirkungen auf die Gesamtmenge der im Körper verfügbaren wirksamen Gestagenkomponente. Anders als die Östrogene zirkulieren die Gestagene nur als inaktive Metabolite.

1.1.3 Erbrechen/Durchfall

Die Symptome Durchfall und Erbrechen können vielfältige Ursachen haben. Diese reichen von Reiseübelkeit, über einen Magen-Darm-Infektion bis zu ihrem Auftreten infolge arzneimittelbedingter Nebenwirkungen (zum Beispieldurch der Einnahme von Antibiotika). Tritt Erbrechen 3 bis 4 Stunden oder Durchfall innerhalb von 12 Stunden nach Einnahme der Präparate auf, ist mit einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit zu rechnen, weil die Wirkstoffe der „Pille“ dann nicht mehr in der für eine zuverlässige Verhütung notwendigen Dosierung aufgenommen werden können.

1.2 Übersicht der verschiedenen Verhütungsmethoden

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die gängigen Präparategruppen, die als hormonelle Kontrazeptiva eingesetzt werden können. Dabei wird in der rechten Spalte der Pearl-Index (PI) angegeben. Diese Zahl weist darauf hin, wie viele von 100 Frauen schwanger werden, wenn sie die jeweilige Verhütungsmethode ein Jahr lang anwenden. Je niedriger der PI ausfällt, desto sicherer ist die jeweilige Methode. Die hier gemachten Angaben können sich von Angaben in anderen Publikationen unterscheiden, da in manchen Fällen auch Anwendungs- und Einnahmefehler berücksichtigt wurden.

Tabelle 1: Übersicht der verschiedenen Verhütungsmethoden (Handbuch Medikamente, 2013)

Methode	Beschreibung	Pearl-Index
Orale Kontrazeptiva		
Kombinierte Kontrazeptiva (Diverse)	Östrogen und Gestagen, Ovulationshemmung sowie Veränderung des Zervixschleims und der Gebärmutter-schleimhaut; Mikropille enthält weniger als 50 µg Östrogen	0,1 – 0,9 bei idealer Anwendung
Minipille	Levonorgestrel oder Desogestrel als Gestagen, kein Östrogenbestandteil	0,5 – 3
(Diverse)	Veränderung des Zervixschleims und der Gebärmutter-schleimhaut, je nach Präparat auch Ovulationshemmung	
Andere Methoden		
Dreimonatsspritze	Medroxyprogesteron (zum Beispiel DepoClinovir®) Norethisteron (zum Beispiel Noristerat®)	0,3 – 1,44
Vaginalring (Nuvaring®)	Ethinylestradiol und Etonogestrel	0,4 – 0,7
Hormonpflaster (Evra®)	Ethinylestradiol und Norelgestromin	0,7 – 0,9
Verhütungstäbchen (Implanon®)	Subkutan Implantat mit Etonogestrel	0 – 0,08
Hormonspirale (zum Beispiel Mirena® und Jaydess®)	Intrauterinpressar mit Levonorgestrel	0,2
Notfallkontrazeptiva (zum Beispiel PiDaNa® und EllaOne®)	Levonorgestrel Ulipristalacetat	2

2 Methoden

Die Auswahl der vorgestellten Arzneimittelgruppen orientiert sich an mehreren Quellen:

Zunächst wurden stichprobenhaft Anwender- sowie Fachinformationen verschiedener Kontrazeptiva unter dem Aspekt relevanter Wechselwirkungen gesichtet und thematisch verschiedene Arzneimittelgruppen sowie weitere Faktoren herausgearbeitet. Darüber hinaus wurde der Arzneiverordnungs-Report 2016 (Schwabe, Paffrath 2016) als Quelle für die Verordnungsrelevanz der im Folgenden genannten verschiedenen Arzneimittelgruppen und Präparate herangezogen. Als Hauptressource zur Beurteilung der klinischen Relevanz denkbarer Interaktionen diente das Standardwerk Stockley's Drug Interactions (2016). Zusätzlich wurde eine Literaturrecherche in der englischsprachigen Meta-Datenbank für medizinische Fachbeiträge, PubMed, durchgeführt. In Einzelfällen wurden die pharmazeutischen Hersteller direkt kontaktiert.

3 Arzneimittelinteraktionen, die zu einer abgeschwächten Wirkung führen

3.1 Arzneimittelinteraktionen bei oralen Kontrazeptiva

3.1.1 Antibiotika

Die Bewertung der Interaktion von Antibiotika auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva kann als Beispiel für die unzulängliche Berücksichtigung der evidenzbasierten Medizin im Alltag einer Arzneimittelanwendung betrachtet werden. Als pharmakokinetische Interaktion stellt sich durch Studien – und medizinisch nachvollziehbar nahezu ausschließlich – ein Zusammenhang für die zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzten Mittel Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin dar. Diese verstärken die Aktivität des Leberenzym CYP3A4 (Enzyminduktion) und beschleunigen damit den Abbau von Östrogenen wie Gestagene (siehe 1.1.1). Sowohl für Östrogen (Ethinylestradiol) wie auch für diverse Gestagene konnte in Studien ein Rückgang der Plasmakonzentration aufgezeigt werden. Auf diese Weise kann es zu einer Verminderung der Wirksamkeit und damit der Zuverlässigkeit einer hormonellen Verhütung kommen. Dieser Interaktionsmechanismus ist für andere Antibiotika hingegen nicht nachgewiesen. Obwohl also in den durchgeführten klinischen Studien keine überzeugenden Belege für eine Reduktion des kontrazeptiven Effekts durch eine gleichzeitig durchgeführte Antibiose vorhanden sind, werden in vielen internationalen Leitlinien sowie in Packungsbeilagen für die Anwenderinnen und Fachinformationen für Ärztinnen/Ärzte und Apotheker/-innen auf mögliche Interaktionen hingewiesen. Hier werden explizit Penicilline und Tetracycline genannt.¹ Als zugrunde liegender Mechanismus wird der Einfluss der Antibiotika auf den enterohepatischen Kreislauf angenommen. Die klinische Relevanz dieser Beziehung muss jedoch aus folgenden Gründen infrage gestellt werden:

- Antibiotika können das Mikrobiom angreifen. Dies wird etwa für Gyrasehemmer durch ein erkennbar erhöhtes Risiko für Darminfektionen, beispielsweise mit Clostridium, verdeutlicht. In der Literatur ist jedoch kein Fall bekannt, in dem die Einnahme des Antibiotikums mit einem Versagen des oralen Kontrazeptivums assoziiert werden konnte.

- Frauen, bei denen eine Ileostomie (operative Ausleitung des Dünndarms an die Hautoberfläche) durchgeführt wurde, zeigten normale Serumkonzentrationen bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva.
- Den Ergebnissen kleinerer Studien, die keine relevanten Wechselwirkungen zwischen Kontrazeptiva und Antibiotika zeigten, wurde mit folgender These begegnet: Bei Frauen, die aufgrund genetischer Mutationen Ethinylestradiol nicht hydroxilieren könnten, spiele der enterohepatische Kreislauf eine wesentlich größere Rolle, sodass Antibiotika bei diesen Frauen den hormonellen Verhütungsschutz wahrscheinlich deutlicher beeinträchtigen würden. Für das für den Abbau der Hormone verantwortliche Enzym (CYP3A4) sind jedoch keine Polymorphismen bekannt, bei denen es zu einem Funktionsverlust kommt. Folglich scheint diese These eher unwahrscheinlich zu sein.
- Der größere Anteil der Studien stammt aus einer Zeit, in der 30 beziehungsweise 50 µg Ethinylestradiol pro Einzelapplikation in den Pillenpräparaten eingesetzt wurden. Eine verminderte Verfügbarkeit galt in diesen Größenordnungen bereits als Risiko für eine verminderte kontrazeptive Wirksamkeit. Die heute angewendeten und zuverlässig wirkenden Präparate enthalten allerdings zum Teil nur noch 20 µg Wirkstoff. Würde die vormals formulierte Hypothese stimmen, müsste die mittlerweile übliche, damals aber als nachteilig für den Empfängnisschutz angesehene niedrige Ethinylestradiol-Dosierung auch heute in Frage gestellt werden.

Möglicherweise wurden die während einer Antibiotika-Therapie möglichen Begleiterscheinungen wie Durchfall und Erbrechen in ihren Auswirkungen als Interaktionen von Antibiotika mit oralen Kontrazeptiva missinterpretiert. Diese Begleit- oder Folgeerscheinungen können ohne Frage die ausreichende Resorption und damit die Wirksamkeit der Hormone in den „Pillen“ beeinflussen.

Zudem ist bei der Interpretation der vorhandenen Studiendaten und -ergebnisse zu bedenken, dass hormonelle Kontrazeptiva statistisch gesehen auch bei absoluter Therapietreue keinen hundertprozentigen Schutz bieten. So könnte einem Wirkverlust und damit einer entstandenen Schwangerschaft nicht nur mangelnde Therapietreue (falsche zeitliche Einnahme), sondern auch eine fehlerhafte Anwendung zugrunde liegen.

¹ Fachinformation Belara® Stand 2016

Insgesamt ist festzuhalten, dass Daten von mehr als 20 relevanten Studien keinen klinischen Zusammenhang zwischen einer Antibiotikaaanwendung (mit Ausnahme der bereits weiter oben genannten Tuberkulosemittel Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin) und einer veränderten Pharmakokinetik der hormonellen Wirkstoffe belegen, die als Interaktionen beachtet werden müssten. Bei den in der Literatur beschriebenen Ereignissen handelt es sich häufig um Einzelfälle.¹ In den amerikanischen und englischen Leitlinien wurden diese Überlegungen berücksichtigt, sodass in den zuletzt 2012 aktualisierten FSRH (Faculty of Sexual and Reproductive Health Care)-Empfehlungen bei Anwendung nicht-enzyminduzierender Antibiotika (im Gegensatz zu den enzyminduzierenden Tuberkulostatika wie Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin) keine zusätzlichen Maßnahmen für eine Verhütung mehr erwähnt wurden (Armstrong, 2007). Anwenderinnen sollten lediglich zur „Therapietreue“ (regelmäßige Einnahme, insbesondere bei den sogenannten Minipillen) aufgefordert werden.² Auch die WHO sieht Wechselwirkungen, die zu einer ungewollten Schwangerschaft im Zusammenhang mit einer nicht-enzyminduzierenden Antibiose führen, als nicht ausreichend belegt an. Daher werden für diesen Fall auch von der WHO keine zusätzlichen Verhütungsmethoden bei der gemeinsamen Anwendung von Antibiotika und hormonellen Kontrazeptiva empfohlen.³

Manche deutsche Hersteller oraler Kontrazeptiva weisen dagegen noch immer darauf hin, dass während einer Kurzzeittherapie mit Antibiotika sowie sieben Tage nach deren Beendigung eine zusätzliche Verhütungsmethode anzuwenden sei. Zur Beurteilung des Risikos bei Langzeiteinnahme liegen keine klinischen Daten vor. In den Herstellerinformationen finden sich hierzu dementsprechend auch keine Handlungsempfehlungen. In solchen Fällen sollte individuell ärztlicher Rat eingeholt werden.

- **Fachinformationen der Hersteller sowie manche**
- **Infororientieren sich nicht an der aktuellen Evidenz!**
- **Die deutschen Hersteller oraler Kontrazeptiva empfehlen bei einer Kurzzeittherapie mit Antibiotika während sowie sieben Tage nach deren Beendigung eine zusätzliche Verhütungsmethode. Wenn eine gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln und über die letzte Tablette der Blisterpackung hinaus erfolgt, sollte mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung sofort und ohne die übliche Einnahmepause begonnen werden.**
- **Es gibt keine Handlungsempfehlung für die Langzeiteinnahme.**

3.1.2 Antihistaminika (Mittel bei Allergien oder Schlafstörungen wie Systral®, Fenistil®, Gitalun®, Hoggar®, Schlafsterne® usw.)

Es existieren Fallberichte, in denen Doxylamin, Chlorphenamin sowie andere Antihistaminika mit dem Versagen der empfängnisverhütenden Wirkung in Verbindung gebracht werden. Dies konnte allerdings in bisherigen Studien nicht bestätigt werden.^{4, 5} Des Weiteren ist unklar, welcher Mechanismus einer solchen Interaktion zugrunde liegen könnte.

Die Wirksamkeit ist wahrscheinlich nicht beeinträchtigt.

3.1.3 Antimalariamittel

Für die Wirkstoffe Chloroquin, Melfloquin, Proguanil, Primaquin und Chinin konnte kein klinisch relevanter Einfluss auf die Blutspiegel der hormonellen Kontrazeptiva festgestellt werden.⁶

Die Wirksamkeit ist wahrscheinlich nicht beeinträchtigt.

3.1.4 Aprepitant (Emend®)

Der Wirkstoff Aprepitant wird gegen Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie und nach Operationen eingesetzt. Untersuchungen zeigten, dass der Wirkstoff das Leberenzym CYP3A4 beeinflusst. Zu Beginn der Anwendung kommt es zunächst zu einer Aktivitätshem-

1 Stockleys Drug Interaction (SDI) 2016, 1165f.

2 <http://www.fsrh.org/documents/ceu-guidance-drug-interactions-with-hormonal-contraception-jan/>

3 WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf

4 Fachinformation EMEND® Stand März 2016

5 Fachinformation IVEMEND® Stand Juli 2016

6 Stockleys Drug Interaction (SDI) 2016, 1166f.

mung (Enzyminhibition), was zu erhöhten Hormonblutspiegeln führt. Zum Ende einer dreitägigen Einnahme (Standardtherapie) aber verkehrt sich dieser Effekt. Aprepitant erhöht dann die Aktivität des Leberenzym (Enzyminduktion) und vermindert in Folge die Blutspiegel der Hormone. Dieser Einfluss ist 14 Tage nach Therapieende nicht mehr von klinischer Relevanz. Der Hersteller MSD empfiehlt in der Packungsbeilage die Anwendung zusätzlicher Verhütungsmaßnahmen für einen Zeitraum von zwei Monaten nach Abschluss der Aprepitant-Behandlung.¹ Die britische Empfehlung befindet einen Zeitraum von vier Wochen als ausreichend.² Für Fosaprepitant (Ivemend®), ein Prodrug von Aprepitant (Prodrugs sind Wirkstoffe, die im Körper in den eigentlich wirksamen Stoff umgewandelt werden), gilt die gleiche Empfehlung.

Der Hersteller empfiehlt in der Packungsbeilage die Anwendung zusätzlicher Verhütungsmaßnahmen während einer Behandlung mit Aprepitant beziehungsweise Fosaprepitant und nach dem Abschluss der Therapie für einen Zeitraum von weiteren zwei Monaten.

3.1.5 Ascorbinsäure (Vitamin C)

In wenigen Fallberichten wird die Einnahme hoher Dosen von Ascorbinsäure mit dem Versagen hormoneller Kontrazeptiva in Verbindung gebracht. Hier konnte bisher keine Kausalität belegt werden.³

Die Wirksamkeit ist wahrscheinlich nicht beeinträchtigt.

3.1.6 Retinoide (Akne) (zum Beispiel Aknenormin®, Isotret-HEXAL®, Isotretinoin-Isis®, Isotretinoin-ratiopharm®)

Aufgrund des teratogenen Potentials der oralen Aknemittel ist eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung obligatorisch. Umso wichtiger ist daher die Frage, ob die eingesetzten Arzneistoffe die Wirksamkeit der gewählten Verhütungsmethode nachteilig beeinflussen. Einige Hersteller geben den Hinweis, zusätzlich zur Pille mit einer Barrieremethode (zum Beispiel Kondome oder Diaphragma) zu verhüten. Klinische Studien mit den Vertretern dieser Wirkstoffgruppe – Alitretinoin, Etre-

tinat und Tazaroten – ergaben keine Hinweise auf eine verminderte Wirkung der hormonellen Kontrazeptiva. Der Wirkstoff Acitretin zeigte in einer Studie ebenfalls keinen Einfluss auf die kontrazeptive Wirksamkeit von Ethinylestradiol und Levonorgestrel. Es existiert jedoch ein Fallbericht zu einer Frau, deren Progesteronspiegel bei gleichzeitiger Anwendung eines Gestagenpräparates (Levonorgestrel 30 µg) signifikant anstieg. Dies wurde als Versagen der hormonellen Verhütungsmaßnahme interpretiert. Dieser Fall, kombiniert mit der ohnehin höheren Versagerquote der so genannten „Minipille“, führten zur Empfehlung, bei gleichzeitiger Behandlung mit Acitretin kombinierte Kontrazeptiva den ausschließlich gestagenhaltigen vorzuziehen.⁴ Gemäß aktuellem Leitfaden des BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) werden bei Verordnung und Abgabe von Isotretinoin zusätzliche Verhütungsmethoden empfohlen.⁵

- Bei gleichzeitiger Einnahme von Isotretinoin, Alitretinoin, Etrethinat und Tazaroten ist die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva wahrscheinlich nicht beeinträchtigt.
- Bei Anwendung acitretinhaltiger Präparate sind kombinierte Kontrazeptiva vorzuziehen, da „Minipillen“ aus Sicht der Hersteller einen unzureichenden Schutz bieten.
- Schwangerschaft gilt als Kontraindikation für eine Retinoidtherapie, daher wird generell neben der Pilleneinnahme noch die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode empfohlen.

3.1.7 Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen

3.1.7.1 Azol-Antimykotika (zum Beispiel Diflucan®, Fluconazol 1A Pharma®, Itracol-HEXAL®, Sempera®)

Die Wirkstoffe Voriconazol, Fluconazol, Isavuconazol, Itraconazol, Ketoconazol und Posaconazol vermindern die Aktivität des Leberenzym CYP3A4 (Enzyminhibition) und erhöhen damit die Blutspiegel der angewendeten Hormone. Die Behandlung mit Azol-Antimykotika kann in der Konsequenz die unerwünschten Wirkungen der Gestagene und Östrogene in hormonalen Kontrazeptiva (zum Beispiel Kopfschmerzen, Übelkeit, Brustspannen, Blutungen) verstärken. Anwenderinnen im gebärfähigen Alter – also Frauen ohne Einnahme von Kontrazeptiven

1 Fachinformation EMEND® Stand März 2016

2 Fachinformation IVEMEND® Stand Juli 2016

3 Stockley's Drug Interaction (SDI) 2016, 1166ff.

4 Fachinformation Neotigason 10®

5 Leitfaden zur Verordnung und Abgabe von Isotretinoin, BfArM

Mitteln – wird aufgrund des teratogenen Potentials der Azol-Antimykotika zu zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen geraten.¹

3.1.7.2 Griseofulvin (zum Beispiel Griseo ct®)

Es existieren einige Meldungen zu einer möglichen Interaktion zwischen Griseofulvin und hormonellen Kontrazeptiva. Am Menschen sind bei gleichzeitiger Anwendung Menstruationsstörungen wie Schmier- beziehungsweise Durchbruchblutungen oder Amenorrhöe dokumentiert. Ursächlich wird aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen eine Aktivierung der Leberenzyme vermutet. Dies konnte bisher jedoch nicht am Menschen belegt werden. Aufgrund der limitierten Datenlage ist das Risiko für ein eventuelles Versagen der kontrazeptiven Therapie nicht abschätzbar. Der Hersteller empfiehlt in Anbetracht des teratogenen Potentials des Wirkstoffs und der möglichen Interaktion zusätzliche Verhütungsmaßnahmen während der Anwendung und einen weiteren Monat nach Beendigung der Therapie.

- Bei Anwendung von Azol-Antimykotika ist entgegen eventuell anderslautender Herstellerinformationen die Wirksamkeit wahrscheinlich nicht beeinträchtigt. Zu zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen wird Anwenderinnen im gebärfähigen Alter aber aufgrund des teratogenen Potentials dieser Arzneistoffgruppe geraten.
- Die Beleglage zum Interaktionspotential von Griseofulvin ist limitiert. Es kann zu Blutungsunregelmäßigkeiten kommen. Der Hersteller empfiehlt in Anbetracht des teratogenen Potentials des Wirkstoffs und der möglichen Interaktion zusätzliche Maßnahmen während der Anwendung und einen weiteren Monat nach Beendigung der Therapie.

3.1.8 Antikonvulsiva (Mittel zur Behandlung von epileptischen Anfällen)

3.1.8.1 Starke Enzyminduktoren (Phenytoin, Primidone, Carbamazepin, Barbiturate) (zum Beispiel Zentropil®, Liskantin®, Tegretal®, Carbamazepin-Generika, Luminal®)

Die genannten Vertreter dieser Gruppe vermindern die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva durch Aktivitätserhöhung der abbauenden Leberenzyme (CYP3A4).

Folglich besteht bei gleichzeitiger Anwendung ein hohes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen wie Schmier- und Zwischenblutungen beziehungsweise das Versagen der Verhütungsmethode. Dennoch ist eine wirksame Kontrazeption bei Epileptikerinnen notwendig. Bei Schwangerschaftswunsch muss eine Therapieanpassung erfolgen, um anfalls- und medikationsbedingten Fehlbildungen des Embryos vorzubeugen. Die FSRH in Großbritannien empfiehlt die Anwendung eines nicht durch Wechselwirkungen beeinträchtigenden Präparates wie zum Beispiel hormonhaltige IUPs oder Kupferspiralen. Ist dies keine Alternative, werden je nach Anwendungsdauer des Enzyminduktors zwei Handlungsempfehlungen gegeben:

- Kurzzeitanwenderinnen (weniger als zwei Monate)
Die FSRH empfiehlt die Einnahme eines Pillenpräparates mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol pro Tag und den Gebrauch von Kondomen für die Zeit der Anwendung des Antiepileptikums sowie nach dessen Therapieende für weitere 28 Tage. Darüber hinaus kann ein verlängertes oder trizyklisches Pilleneinnahmeregime mit einer verkürzten „Pillenpause“ durchgeführt werden, um das Risiko zusätzlich zu minimieren. Alternativ kann der Frau auch eine Anwendung des Vaginalrings oder des Verhütungspflasters zusammen mit dem Gebrauch von Kondomen angeboten werden. Falls keine zusätzlichen Verhütungsmethoden infrage kommen, besteht die Möglichkeit der Anwendung der Handlungsempfehlung für Langzeitanwenderinnen.
- Langzeitanwenderinnen (länger als zwei Monate)
Die FSRH empfiehlt die Einnahme eines Pillenpräparates mit mindestens 50 µg Ethinylestradiol pro Tag für die Zeit der Anwendung des Antiepileptikums sowie nach dessen Therapieende für weitere 28 Tage. Darüber hinaus kann ein verlängertes oder trizyklisches Einnahmeregime mit einer verkürzten „Pillenpause“ durchgeführt werden, um das Risiko zusätzlich zu minimieren. In die Praxis umgesetzt bedeutet dies die kontinuierliche Anwendung von drei bis vier Packungen mit anschließender Einnahmepause von drei bis vier Tagen. Sollten trotz der ergriffenen Maßnahmen Blutungen auftreten, kann – sofern eine Chlamydieninfektion ausgeschlossen ist – die Ethinylestradioldosierung auf bis zu 70 µg angepasst werden. Eine Übertragung dieser Schemata auf das Pflaster oder den Vaginalring ist nicht möglich. Insbesondere für starke Enzyminduktoren wie Phenytoin und Carbamazepin/Oxcarbazepin/Eslicarbazepin ist dies eine vernünftige

¹ Stockley's Drug Interaction (SDI) 2016, 1167f.

Vorgehensweise. Es existieren ähnliche Empfehlungen durch die WHO, die Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Primidon, Topiramat und Oxcarbazepin explizit nennen.

Alternativ ist auch die Umstellung der antiepileptischen Therapie auf Wirkstoffe in Erwägung zu ziehen, die nicht mit hormonellen Kontrazeptiva interagieren, beispielsweise Levetiracetam, Valproat, Tiagabin und Vigabatrin.¹ Insbesondere für die Langzeitanwendung von enzyminduzierenden Antikonvulsiva liefern die deutschen Hersteller keine Informationen zur Anpassung des Therapieregimes. Die deutsche Epilepsievereinigung empfiehlt grundsätzlich die Nutzung einer Barrieremethode, die zusätzlich durch eine hormonhaltige oder Kupferspirale ergänzt werden kann.² Trotz der genannten Alternativmöglichkeiten sollte in der Beratung die zusätzliche Nutzung von klassischen Barrieremethoden diskutiert werden, da die oben genannten Antikonvulsiva ein belegtes teratogenes Potential besitzen.

Als Verhütungsmethode wird die Anwendung eines nicht durch Wechselwirkungen beeinträchtigenden Präparates wie zum Beispiel hormonhaltige IUPs oder Kupferspiralen empfohlen. Wenn die Anwenderin nicht auf die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums verzichten mag, kann als Vorgehen der zweiten Wahl der Ethinylestradiolgehalt des Kontrazeptivums auf > 50µg angepasst werden. Aufgrund des teratogenen Potentials sollte zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden.

3.1.8.2 Felbamat (zum Beispiel Taloxa®)

In einer randomisierten kontrollierten Studie³ zeigte der Wirkstoff Felbamat einen Einfluss auf die im Blut gemessene Konzentration von Gestoden, einem Gestagen der dritten Generation. Sowohl die klinische Relevanz als auch der zugrunde liegende Mechanismus sind aufgrund der unzureichenden Datenlage unklar. Es liegt darüber hinaus keine eindeutige Aussage seitens des pharmazeutischen Unternehmers vor. So enthält die Fachinformation

der Pille Femodene® folgende Empfehlung: „Bei Behandlung mit Felbamat soll an eine möglicherweise verminderte Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva gedacht werden. Frauen, die ganz sicher gehen möchten, können lokal wirksame kontrazeptive Maßnahmen (zum Beispiel Intrauterinpessare) oder zusätzliche Barrieremethoden erwägen.“

Aufgrund der limitierten Datenlage ergibt sich keine evidente Bewertung einer möglichen Wechselwirkung in Bezug auf die kontrazeptive Wirksamkeit.

3.1.8.3 Lamotrigin (zum Beispiel Lamotrigin-Generika, Lamictal®)

In einer Interaktionsstudie zwischen Lamotrigin und einem Pillenpräparat, welches Ethinylestradiol sowie Levonorgestrel enthielt, wurde eine leichte Verminderung der Blutspiegel des Gestagens sowie der körpereigenen Hormone FSH und LH festgestellt.⁴ Da weder die klinische Relevanz noch der zugrunde liegende Mechanismus abzuschätzen sind, empfiehlt der pharmazeutische Hersteller den Anwenderinnen auf Symptome wie Zwischenblutungen zu achten. Bei einer Behandlung mit Lamotrigin sollte folgender Hinweis beachtet werden: „Während der Behandlung mit Lamotrigin sollte [...] die Patientin nicht ohne Rücksprache mit ihrem Arzt die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva beginnen oder beenden, denn in diesem Fall ist eine sorgfältige Überwachung nötig. Bei Bedarf ist die Lamotrigin-Dosierung anzupassen.“⁵ Diese Empfehlung beruht allerdings in erster Linie darauf, dass Ethinylestradiol die Elimination von Lamotrigin verstärken kann. Dadurch wird der Wirkspiegel von Lamotrigin verringert, wodurch die Gefahr epileptischer Anfälle ansteigen kann.

Aufgrund der limitierten Datenlage ergibt sich keine evidente Bewertung einer möglichen Wechselwirkung in Bezug auf die kontrazeptive Wirksamkeit. Allerdings kann Ethinylestradiol die Plasmaspiegel von Lamotrigin senken und damit dessen therapeutische Wirksamkeit beeinträchtigen.

1 <http://www.fsrh.org/documents/ceu-guidance-drug-interactions-with-hormonal-contraception-jan/>

2 Allgemeine Informationsbroschüre der deutschen Epilepsievereinigung <http://www.epilepsie-vereinigung.de/wp-content/uploads/2015/07/Epilepsie-im-Alltagsleben-Zweite-Auflage-2015.pdf>

3 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, 523-531.

4 Holdich T, Whiteman P, Orme M et al., Effect of Lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. Epilepsia (1991) 32(Suppl 1): 96.

5 Fachinformation Lamotrigin Aristo® 50mg Stand Mai 2014

3.1.8.4 Rufinamid (zum Beispiel Inovelon®)

Bei gemeinsamer Anwendung des Antiepileptikums Rufinamid mit Ethinylestradiol und Norethisteron konnte eine Verminderung der Serumkonzentrationen der Hormone festgestellt werden. Dies wird auf die enzyminduzierende Wirkung des Arzneistoffs Rufinamid zurückgeführt. Dieser Effekt scheint allerdings nur moderat ausgeprägt. Dennoch kann insbesondere für Anwenderinnen gering dosierter Präparate (20 µg Ethinylestradiol) ein erhöhtes Risiko für das Versagen der kontrazeptiven Therapie bestehen. Der Hersteller empfiehlt neben zusätzlichen Maßnahmen wie der Umstellung auf ein höher dosiertes Präparat sowie der Nutzung klassischer Barrieremethoden (zum Beispiel Kondom oder Diaphragma) eine individuelle Beurteilung der klinischen Situation der Anwenderin, um eine angemessene kontrazeptive Therapie auszuwählen.¹

Nach Beurteilung der individuellen klinischen Situation sollten zusätzliche Maßnahmen wie die Umstellung auf ein höher dosiertes Pillenpräparat sowie die Nutzung klassischer Barrieremethoden erwogen werden.

3.8.1.5 Topiramat (zum Beispiel Topiramat-Generika, Topamax®)

In klinischen Studien wurde beobachtet, dass der Wirkstoff je nach untersuchter Dosierung die Serumkonzentrationen der Östrogene absenkt. Klinisch relevant erscheint dies bei einer hohen Wirkstoffgabe (ab 200 mg).² Es wird eine Enzyminduktion vermutet, die erst bei hoher Wirkstoffkonzentration eintritt. Der Hersteller empfiehlt Anwenderinnen bei jeder Veränderung ihrer Menstruationsblutung ihren Arzt zu kontaktieren. Darüber hinaus soll bei täglicher Topiramat-Gabe von 200 mg und mehr die Anwendung weiterer kontrazeptiver Maßnahmen erwogen werden. Besondere Vorsicht ist auch aufgrund des teratogenen Potenzials von Topiramat geboten.³

Anwenderinnen müssen bei jeder Änderung ihrer Menstruationsblutung ihren Arzt kontaktieren. Darüber hinaus sollte bei täglicher Gabe von 200 mg Topiramat und mehr die Anwendung weiterer kontrazeptiver Maßnahmen erwogen werden. Die besondere Vorsicht ist aufgrund des teratogenen Potenzials von Topiramat angezeigt.

3.1.9 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Mittel zur Behandlung pulmonaler Hypertonie)

3.1.9.1 Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan (Tracleer®)

Der Wirkstoff Bosentan (Tracleer®) gehört zur Gruppe der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und wird zur Behandlung der seltenen pulmonalen Hypertonie (Lungenbluthochdruck) der funktionellen WHO-Klasse III eingesetzt. In Untersuchungen wurde festgestellt, dass die Substanz bei gleichzeitiger Anwendung hormoneller Kontrazeptiva deren Blutspiegel absenkt. Diese Wirkung wird hauptsächlich der Aktivitätssteigerung des Leberenzym CYP3A4 zugeschrieben. Es wird allerdings vermutet, dass dieser Interaktion weitere Mechanismen zugrunde liegen. Die klinische Relevanz des Einflusses von Bosentan auf das Risiko des Versagens von kontrazeptiven Maßnahmen ist nicht eindeutig abzuschätzen. Insbesondere für Anwenderinnen gering dosierter Kontrazeptiva (20 µg) steht allerdings ein erhöhtes Risiko außer Frage. Darüber hinaus weist der Wirkstoff ein hohes teratogenes Potenzial auf. Ferner gilt die Diagnose „pulmonaler Lungenhochdruck“ als Kontraindikation für eine Schwangerschaft, da diese Erkrankung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Gemäß der deutschen Fachinformation „dürfen hormonale Kontrazeptiva nicht als alleinige Verhütungsmethode während der Behandlung mit Tracleer® eingesetzt werden“. Die gleiche Vorgehensweise empfehlen die Hersteller von Ambrisentan (Volibris®) und Macicentan (Opsumit®). Obwohl für beide Vertreter kein signifikanter pharmakokinetischer Einfluss auf hormonelle Kontrazeptiva nachgewiesen werden konnte, gilt auch hier aufgrund der oben genannten Risiken die klare Empfehlung, eine Schwangerschaft zu verhindern.

Das Ausmaß der Wechselwirkung mit Bosentan ist nicht eindeutig abschätzbar. Aufgrund der oben genannten Risiken sollte zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden.

1 Fachinformation Inovelon® Stand Juni 2013

2 Stockley's Drug Interaction (SDI) 2016, 1188.

3 Fachinformation Topamax® Stand Oktober 2015

3.1.10 Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C

3.1.10.1 Telaprevir (INCIVO®)

Eine enzymhemmende Wirkung von Telaprevir auf CYP3A4 ist bekannt. Jedoch widersprachen die Ergebnisse einer Untersuchung der Erwartung, eher erhöhte Plasmakonzentrationen der eingesetzten Hormone vorzufinden. Als ursächlich für die gefundenen niedrigen Hormonplasmaspiegel wird ein möglicher Einfluss von Telaprevir auf Transporter im Gastrointestinaltrakt diskutiert. Aufgrund der deutlichen Absenkung der Ethinylestradiolkonzentration und des Anstiegs der Hormone FSH und LH besteht ein erhöhtes Risiko für ein Versagen der hormonellen Kontrazeptiva. Der Hersteller betont daher die Notwendigkeit der Anwendung zweier Verhütungsmaßnahmen während der Behandlung mit Telaprevir sowie zwei Monate nach deren Ende.¹

3.1.10.2 Boceprevir (Victrelis®)

Obwohl Boceprevir wie Telaprevir ein CYP3A4-Inhibitor ist, wurden in Studien verminderte Konzentrationen des Östrogens (Senkung der AUC um 26 Prozent) gemessen. Die LH- und FDH-Spiegel wurden nicht beeinflusst, sodass ein Versagen der verhütenden Wirkung unwahrscheinlich ist. Untersucht wurden Ethinylestradiol 0,035 mg/ Norethindron 1 mg, sodass der Hersteller keine Einschätzung für andere Kombinationen beziehungsweise Wirkstoffmengen angibt. Eine sichere Anwendung hormoneller Kontrazeptiva wird nicht ausgeschlossen. Laut Fachinformation soll bei bisheriger Einnahme von drospirenonhaltigen Kontrazeptiva eine Umstellung auf andere Pillenpräparate in Erwägung gezogen werden, wenn für Patienten ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämien besteht. Drospirenon ist ein Aldosteronantagonist. Im Rahmen einer Studie zeigten sich bei gleichzeitiger Therapie mit Boceprevir deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen, sodass ein Einfluss auf den Kaliumspiegel zu erwarten ist. Allgemein wird die Empfehlung gegeben, während der Behandlung mit Boceprevir sowie bis zu 4 Monate nach deren Beendigung zuverlässig zu verhüten.²

3.1.10.3 Simeprevir (OLYSIO®)

Für die untersuchten Substanzen Ethinylestradiol und Norethisteron zeigten sich keine signifikanten Einflüsse auf die Pharmakokinetik. Es wird weder einen Dosisan-

passung empfohlen, noch die Änderung bisheriger Verhütungsschemata.³

3.1.10.4 Dasabuvir (Exviera®), Paritaprevir und Ombitasvir (beide in Viekirax®)

Analysen zeigen in der Subgruppe der Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen Kontrazeptiva vermehrt einen Anstieg des Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALT). Im Hinblick auf mögliche Funktionsstörungen der Leber stufen die Hersteller ethinylestradiolhaltige Arzneimittel daher als kontraindiziert ein. Vor Therapiebeginn mit den antiviralen Mitteln muss auf eine alternative Verhütungsmethode umgestellt werden (zum Beispiel Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden). Zwei Wochen nach der Beendigung der Therapie mit den Virustatika kann wieder mit der Einnahme oraler Kontrazeptivakombinationen begonnen werden.⁴

Werden die folgenden Wirkstoffe in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung der Hepatitis C eingesetzt, wird aufgrund des teratogenen Potenzials dieser Substanz grundsätzlich die Durchführung einer empfängnisverhütenden Maßnahme empfohlen.

Für Telaprevir ist eine Wechselwirkung mit möglichem Wirksamkeitsverlust der Pille beschrieben. Zusätzliche Maßnahmen zum Empfängnischutz werden empfohlen.

Boceprevir sollte wegen erhöhter Nebenwirkungsgefahr durch Drospirenon nicht mit diesem Gestagen kombiniert eingesetzt werden. Alternative Pillenpräparate werden empfohlen.

Für Simeprevir ist keine relevante Interaktion belegt.

Paritaprevir sollte aufgrund möglicher Leberschädigungen nicht mit ethinylestradiolhaltigen Präparaten kombiniert werden.

3.1.11 Arzneimittel zur Behandlung des HIV

3.1.11.1 Integrase-Inhibitoren (zum Beispiel Elvitegravir in Stribild®)

Für den Wirkstoff Elvitegravir liegt eine Studie vor, in der der Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Kombination von Norgestimat (0,180/0,215 mg/Ethinylestradiol 0,025 mg) untersucht wurde. Die Plasmakonzentration des Gestagens wurde deutlich erhöht, während sich die

1 Fachinformation INCIVO® Stand September 2011

2 Fachinformation Victrelis® Stand Februar 2015

3 Fachinformation Olysio® Stand August 2016

4 Fachinformation Viekirax® Stand August 2016

Menge des gemessenen Östrogens vermindert zeigte. Der Hersteller leitete daraus folgende Empfehlung ab: „Patientinnen im gebärfähigen Alter sollen entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.“ Darüber hinaus soll die gleichzeitige Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva mit einem anderen Gestagen als Norgestimat vermieden werden, da für andere Wirkstoffe keine Untersuchungen durchgeführt wurden.¹ Für einen weiteren Vertreter dieser Wirkstoffgruppe, Dolutegravir in Tivicay^{®2}, wurde bisher kein Effekt auf die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva festgestellt.

3.1.11.2 Protease-Inhibitoren (zum Beispiel Atazanavir[®])

In vitro hemmt Ritonavir das Leberenzym CYP3A4, so dass sich für gleichzeitig verabreichte Hormone theoretisch eine erhöhte Serumkonzentration ergeben müsste. Diese Hypothese wurde in klinischen Studien aber nicht bestätigt. Stattdessen wurde eine Verminderung der Blutspiegel der gegebenen Hormone festgestellt. Diese Tendenz zeigte sich auch für das Hormonpflaster. Ursächlich für diesen Effekt wird eine durch den Wirkstoff vermittelte Aktivitätserhöhung des Enzyms Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) beschrieben, weshalb die hormonellen Arzneistoffe schneller verstoffwechselt werden. Aufgrund des Einflusses von Ritonavir ist auch für sämtliche Kombinationspräparate mit einem ähnlichen Effekt zu rechnen. Für den Wirkstoff Nelfinavir zeigte sich ein ähnliches Profil.³

3.1.11.3 NNRTIS – Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Nevirapin) (Viramune[®])

Für alle Vertreter dieser Arzneimittelgruppe wurde eine enzyminduzierende Wirkung für CYP3A4 belegt. Daher ist davon auszugehen, dass die Serumkonzentrationen der Östrogene sowie der Gestagene bei gleichzeitiger Gabe reduziert werden. Dies konnte für den Wirkstoff Nevirapin in zwei Studien bestätigt werden. Eine dritte, kleinere Studie stellte dagegen eine Erhöhung der Serumkonzentrationen fest, was eine genaue Einschätzung des Einflusses erschwert. Es zeigte sich, dass die Verfügbarkeit der Wirkstoffes Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA) nicht beeinflusst wurde, sodass hier keine Einschränkung vorgenommen wird. Für eine endgültige Klarstellung wäre die Durchführung weiterer Studien

notwendig. Aus Gründen der Vorsicht empfiehlt der Hersteller die zusätzliche Nutzung einer Barrieremethode.⁴

Efavirenz (zum Beispielin Atripla[®])

Studienergebnisse zeigen entgegen der Erwartung (siehe oben) eine leichte Erhöhung der Ethinylestradiolspiegel. Allerdings liegen auch neuere Ergebnisse vor, die keine Veränderung des Blutspiegels dieses Hormons feststellen konnten. Die Serumkonzentrationen der Metabolite von Levonorgestrel sowie Norgestimat sanken demgegenüber klinisch relevant. Der Hersteller empfiehlt daher gut begründet die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode während der Einnahme von Efavirenz sowie zwölf Wochen nach Therapieende, da der Wirkstoff eine lange Halbwertszeit aufweist. Die Nutzung hormoneller Kontrazeptiva allein (Pflaster, Injektion, oral) scheint nicht ausreichend.⁵

Für die Wirkstoffe **Etravirin**, **Rilpivirin** und **Delavirdin** ergaben sich aus den Studienergebnissen keine klinisch relevanten Einflüsse auf die Pharmakokinetik der verwendeten hormonellen Kontrazeptiva.⁶

- Aufgrund des Übertragungsrisikos von HIV ist die Nutzung klassischer Barrieremethoden zur Verhütung obligatorisch!
- Für den Wirkstoff Dolutegravir wurde bisher kein nachteiliger Effekt auf die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva festgestellt.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Elvitegravir sollten aufgrund der limitierten
- Datenlage Patientinnen im gebärfähigen Alter sicherheitshalber entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Die Wirkstoffe Ritonavir, Nelfinavir und Efavirenz vermindern die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva, sodass neben der Anwendung klassischer Barrieremethoden die Hormon- oder Kupferspirale alternativ eingesetzt werden können.
- Für Nevirapin ist, basierend auf den ambivalenten Studienergebnissen, keine klare Abschätzung einer möglichen Interaktion möglich.

1 Fachinformation Stribild[®] Stand September 2016

2 Fachinformation Tivicay[®] Stand September 2015

3 Fachinformation Kaltera[®] Stand März 2015

4 Fachinformation Viramune[®] Stand Januar 2016

5 Fachinformation Atripla[®] Stand September 2016

6 Stockleys Drug Interaction (SDI) 2016, 1177.

3.1.12 Arzneimittel zur Behandlung der Narkolepsie (Modafinil) (zum Beispiel Provigil®, Vigil®)

Der Wirkstoff Modafinil wird zur Behandlung der Narkolepsie eingesetzt. In Studien zeigte sich eine leichte Reduktion des Blutspiegels von Ethinylestradiol. Diese ist auf die moderate enzyminduzierende Wirkung auf das Leberenzym CYP3A4 zurückzuführen. Insbesondere für gering dosierte Kontrazeptiva (20 µg) ist ein erhöhtes Risiko für ein Versagen der empfängnisverhütenden Wirkung wahrscheinlich. Da die Interaktion nur mäßig ausgeprägt ist, wäre eine Umstellung auf eine Ethinylestradiol-Standarddosierung mutmaßlich ausreichend. Der Hersteller empfiehlt dennoch während der Behandlung mit Modafinil und über mindestens zwei Monate nach dem Absetzen begleitende oder alternative kontrazeptive Methoden anzuwenden. Diese Empfehlung gründet nicht zuletzt auf der teratogenen Wirkung, die Modafinil zugesprochen wird.¹

3.1.13 Entzündungshemmende Arzneimittel (Coxibe) (zum Beispiel Celebrex®, Celecoxib-Generika, Arcoxia®)

In den Patienten- sowie Fachinformationen einiger Hersteller wird in Bezug auf mögliche Wechselwirkungen die Arzneistoffklasse der Coxibe genannt. Dies bezieht sich jedoch nicht auf einen eventuellen Wirkverlust. Studienergebnisse zeigen, dass die gleichzeitige Anwendung hoch dosierter Vertreter dieser Klasse die Hormonspiegel erhöht. Dies trifft insbesondere auf Etoricoxib zu, das bei täglicher Gabe von 120 mg die Blutspiegel von Ethinylestradiol um 50 bis 60 Prozent erhöhte. Für Celecoxib ließen sich dagegen keine signifikanten Einflüsse feststellen.² Der zugrunde liegende Mechanismus besteht in einer Hemmung der Sulfotransferase, die unter anderem für den Abbau der hormonellen Wirkstoffe verantwortlich ist.

Es ist bekannt, dass die Arzneistoffklasse der Coxibe mit einem leicht erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist. Auch für die Gruppe der hormonellen Kontrazeptiva sind solche Folgen belegt. In Anbetracht der Erhöhung der Hormonplasmaspiegel bei gemeinsamer Anwendung mit Coxiben besteht die Möglichkeit, dass das Gesamtrisiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen

steigt.³ Der Hersteller empfiehlt, dies bei der Auswahl des Kontrazeptivums zu bedenken.⁴

Die gleichzeitige Anwendung von drosiprenonhaltigen Kontrazeptiva und nicht-steroidalen Antirheumatika (bei Arthrose oder bei Schmerzen) oder bestimmten Diuretika, ACE-Hemmern und Sartanen (alle genannten Mittel werden bei der Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt) kann – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetes – den Kaliumgehalt im Blut ansteigen lassen. Ein hoher Kaliumgehalt erhöht aber das Risiko für Herzrhythmusstörungen.

Für darüber hinaus vielverkaufte oder verordnete Schmerzmittel (Ibuprofen, Acetylsalicylsäure oder Paracetamol) wurden keine Wechselwirkungsrisiken gefunden.

Es besteht die Möglichkeit einer Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse bei Anwendung hoch dosierter Coxibe. Dies sollte bei der Auswahl des Kontrazeptivums bedacht werden.

3.1.14 Antidepressiva (Johanniskraut) (zum Beispiel Laif®, Neuroplant®, Jarsin®)

Es ist bekannt, dass sich Johanniskrautextrakte auf die Wirksamkeit anderer Arzneimittel auswirken können. Dieser Effekt beruht auf der Aktivitätserhöhung des Leberenzym CYP3A4 (Enzyminduktion). In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Ethinylestradiol, Desogestrel sowie Norethisteron Einflüsse auf die jeweilige Serumkonzentration festgestellt. Die Testung von Johanniskraut-Extrakten unterschiedlichen Gehalts ergab Hinweise auf eine Interaktion auch bei niedrig dosierten Formulierungen (Hypericin 0,2 Prozent). Nach wie vor ist jedoch unklar, welche Substanz(en) für die Enzyminduktion verantwortlich ist (sind). Darüber hinaus unterliegen die für die Arzneimittelproduktion verwendeten Extrakte einer hohen Variabilität, welche je nach Hersteller auf die Anwendung unterschiedlicher Extraktionsmittel, Durchführung der Aufreinigungsschritte etc. sowie nicht zuletzt auf das heterogene Pflanzenmaterial zurückzuführen sind. Ferner erschwert eine unzureichende Studienlage eine genaue Quantifizierung des Risikos des Versagens der hormonellen Verhütungsmethode, sodass die allgemeine Empfehlung der Hersteller eine generelle Meidung johanniskrauthaltiger Präparate vorsieht. Für

1 Fachinformation Provigil® Stand Februar 2015

2 Schwartz J, Hunt T, Smith WB et al. The effect of etoricoxib on the pharmacokinetics of oral contraceptives in healthy participants. J Clin Pharmacology (2009) 49(7): 807-815.

3 Stockley's Drug Interaction (SDI) 2016, 1165f.

4 Fachinformation Arcoxia® Stand April 2016

die Therapie von Depressionen von Pillenanwenderinnen sollten andere Arzneistoffe eingesetzt werden, die kein Interaktionspotenzial aufweisen.¹

Die gleichzeitige Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva und johanniskrauthaltigen Präparate sollte vermieden werden, da Wechselwirkungen aufgrund von Leberenzyminduktion durchaus nachvollziehbar sind. Unklar bleibt, welche Enzymkonzentration bereits problematische Effekte aufweist.

3.1.15 Lipasehemmer (Orlistat) (zum Beispielalli®, Xenical®)

Im Rahmen der Anwendung orlistathaltiger Arzneimittel können nebenwirkungsbedingt schwere Durchfälle auftreten. Diese können zu einer Verringerung der Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva führen, da die Wirkstoffe nicht mehr ausreichend aufgenommen werden. Daher empfiehlt der Hersteller die zusätzliche Verwendung von Barrieremethoden für Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva.²

Im Rahmen von Nebenwirkungen durch Orlistat können unvorhergesehen schwere Durchfälle auftreten, es sollten sicherheitshalber zusätzlich Barrieremethoden angewendet oder nicht-orale Kontrazeptiva eingenommen werden.

3.1.16 Adsorbentien

3.1.16.1 Gallensäurebinder (zum Beispiel Colestyramin HEXAL®, Quantalan®)

Bei dieser Arzneistoffgruppe handelt es sich um gallensäurenbindende Harze. Ethinylestradiol unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf (siehe 1.1.2) und wird im Rahmen dessen nach Metabolisierung über die Galle wieder in den Darm zur Re-Absorption sezerniert. Die klinische Relevanz dieses Mechanismus ist allerdings fraglich. Da bekannt ist, dass die Einnahme entsprechender Substanzen Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Arzneistoffen haben kann, wurden mögliche pharmakokinetische Interaktionen auf die Blutspiegel hormoneller Kontrazeptiva untersucht. Für Colesevelam wurde eine geringe Reduktion der Ethinylestradiolkonzentration im Blut festge-

stellt, die mit der Wirkung schwacher Enzyminduktoren vergleichbar ist und von klinischer Relevanz sein könnte. Der Hersteller ergänzte daraufhin die Einnahmeempfehlung und empfahl, das Verhütungsmittel mindestens vier Stunden vor der Einnahme des Gallensäurebinders einzunehmen.³ Für die Substanzen Colestyramin und Colestipol liegen keine Daten vor. Auch für diese Mittel sind Interaktionen mit einigen Arzneistoffen bekannt, sodass hier das allgemein empfohlene Regime bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel angewendet werden sollte. Dieses sieht die Einnahme des Kontrazeptivums mindestens eine Stunde vor oder vier Stunden nach der Applikation von Colestipol⁴ beziehungsweise mindestens eine Stunde vor beziehungsweise vier bis sechs Stunden nach der Einnahme von Colestyramin⁵ vor.

3.1.16.2 Aktivkohle

Theoretisch besteht nach der Einnahme von Aktivkohle die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der Resorption der gegebenen Hormone. Bisher liegen jedoch keine klinischen Daten vor, sodass die Möglichkeit einer Arzneimittelinteraktion nicht abschließend zu beantworten ist. Aus Gründen der Vorsicht sollten, wie bereits für die Gallensäurebinder beschrieben, zeitliche Abstände eingehalten werden. Dies sieht die Einnahme des Kontrazeptivums mindestens eine Stunde vor oder vier Stunden nach der Anwendung des Adsorbens vor.⁶

Bei gleichzeitiger Anwendung von Pillenpräparaten mit Gallensäurebindern sollten die entsprechenden Zeitfenster zwischen den Einnahmen eingehalten werden, um Wechselwirkungen auszuschließen. Gleiches gilt für die Anwendung von Aktivkohle.

3.1.17 Abführmittel (Laxantien) (zum Beispiel Lactulose-Produkte)

Für den Bereich der Interaktion mit Abführmitteln liegen kaum klinische Daten vor. Die Resorption der eingesetzten Hormone erfolgt rasch in den oberen Darmab-

1 Stockley's Drug Interaction (SDI) 2016, 1186f

2 Fachinformation Xenical® Stand September 2015

3 Brown KS, Armstrong IC, Wang A et al. Effect of the bile acid sequestrant colesevelam on the pharmacokinetics of pioglitazone, repaglinide, estrogen estradiol, norethindrone, levothyroxine, and glyburide. J Clin Pharmacol (2010) 50(5): 554-565.

4 Fachinformation Cholestagel® Stand Februar 2015

5 Fachinformation Colestyramin HEXAL® Stand Juni 2010

6 Lupp A. Orale Kontrazeptiva: Risikoreiche Interaktionen. Deutsches Ärzteblatt (2016) 113(11): 18.

schnitten. Es dürften daher keine Komplikationen mit rektal verabreichten Präparaten auftreten. Bei den oral angewendeten Substanzen wird das Risiko nach der Zeitspanne bis zum Wirkeintritt festgelegt. Erfolgt dieser innerhalb von drei Stunden ist eine verminderte Resorption durch die beschleunigte Passagezeit theoretisch möglich. Zu den problematischen Wirkstoffen zählen daher schnell wirksame Laxantien. Dazu gehören:

- Osmotisch wirksame Abführmittel (Lactose, Lactulose, Sorbitol, Mannitol, Xylitol) Der Wirkeintritt kann je nach Dosierung schon nach zwei Stunden stattfinden.
- Salinische Abführmittel (Glaubersalz/ Natriumsulfat, Bittersalz Magnesiumsulfat, Natriumhydrogenphosphate, Natriumcitrat) Diese häufig zu Beginn von Fastenkuren eingesetzten Salze wirken innerhalb von 30 bis 60 Minuten.¹

Zur Abschätzung eines potenziellen Risikos kann die Art und der Umfang der Wirkung einbezogen werden. Werden Präparate ausschließlich zur Stuhlerweichung eingesetzt, sind keine Interaktionen zu erwarten. Dies gilt für chemische (Bisacodyl, Natriumpicosulfat), polyoxyethylenhaltige Präparate (MOVICOL®, Macrogol) sowie für pflanzliche (Aloe, Faulbaum, Sennes). Dies deckt sich mit dem Ergebnis einer älteren Studie, in der der Einfluss des Sennesextrakt-haltigen Präparates Senokot® auf die Serumspiegel nach Einnahme von Estradiolglucuronid untersucht wurde. Diese ergab eine Verminderung der Konzentration, deren Ausmaß allerdings als nicht klinisch relevant eingestuft wurde.² Anders verhält es sich bei der Einnahme von Rizinusöl (10 bis 30 ml). Dieses führt innerhalb einiger Stunden zu einer häufig durchfallartigen Darmentleerung. Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva könnte beeinträchtigt sein.

Aufgrund der limitierten Datenlage ergibt sich keine evidente Bewertung einer möglichen Wechselwirkung. Bestehende Einschätzungen beruhen auf medizinischen Überlegungen und Rückschlüssen.

3.1.18 Motilitätshemmer (Loperamid, MCP) (zum Beispiellmodium akut®, Loperamid-Generika, Metoclopramid-Generika)

Im Rahmen der Wirkung motilitätshemmender Arzneimittel wird die Passagezeit im Darm verlängert. Von einer Verminderung der Wirksamkeit ist folglich theoretisch nicht auszugehen. Leider liegen bisher kaum klinische Daten vor, sodass für eine mögliche Interaktion keine evidente Beurteilung möglich ist. In einer älteren Studie wurde der Einfluss von Loperamid auf die Serumspiegel nach Einnahme von Estradiolglucuronid untersucht. Es ergab sich eine klinisch nicht signifikante Erhöhung der Konzentration im Blut.³

Aufgrund der limitierten Datenlage ergibt sich keine evidente Bewertung einer möglichen Wechselwirkung. Mit einer Verminderung der Wirksamkeit ist auch theoretisch nicht zu rechnen.

3.1.19 Übersicht der Interaktionseffekte

Im Folgenden werden die Interaktionseffekte von hormonellen Kontrazeptiva als Übersicht zusammengefasst. Dabei wird zwischen Präparaten mit Estradiol (Zoely® und Qlaira®) und ethinylestradiolhaltigen Pillen grundsätzlich kein Unterschied gemacht. In Interaktionsdateien werden für beide Arten von Pillen die gleichen Interaktionen genannt. Eine Ausnahme besteht nur bei den auch in der Tabelle genannten Wechselwirkungen zwischen den neuen Hepatitis-C-Präparaten und den ethinylestradiolhaltigen Pillen. Für Zoely® heißt es explizit: „Es wurden keine Studien zur Arzneimittelwechselwirkungen mit Zoely® durchgeführt.“ Bei Qlaira® wird angegeben, dass die Wechselwirkungen vergleichbar sind mit denen anderer kombinierter oraler Kontrazeptiva. Genannt werden die auch in der Tabelle erwähnten Wechselwirkungen mit Enzyminduktoren (zum Beispiel Barbiturate), Lamotrigin und Ciclosporin. Beide estradiolhaltigen Mittel gehören zu den relativ neuen hormonellen Kontrazeptiva und sind daher noch nicht abschließend auf Wechselwirkungen untersucht. Daher liegen für diese Mittel noch nicht in gleichem Umfang Informationen vor wie für ethinylestradiolhaltige Pillen. Vorsichtshalber sollten daher alle Wechselwirkungen beachtet werden, die auch für die ethinylestradiolhaltigen Pillen angegeben sind.

1 Lupp A. Orale Kontrazeptiva: Risikoreiche Interaktionen. Deutsches Ärzteblatt (2016) 113(11): 18.

2 Lewis SJ, Oekey RE, Heaton KW. Intestinal absorption of oestrogen: the effect of altering transit-time. Eur J Gastroenterol Hepatol (1998) 10, 33-39.

3 Lewis SJ, Oekey RE, Heaton KW. Intestinal absorption of oestrogen: the effect of altering transit-time. Eur J Gastroenterol Hepatol (1998) 10: 33-39.



Tabelle 2: Übersicht über die Interaktionseffekte bestimmter Arzneimittelgruppen mit oralen Kontrazeptiva (eigene Darstellung)

Wirkstoffgruppe	Substanz	Klinische Relevanz	Bemerkungen
Antibiotika	Penicilline, Cephalosporine	Wahrscheinlich keine	Verminderte Wirksamkeit, wenn Durchfälle oder Erbrechen auftreten
Antimykotika	Azolantimykotika Ketoconazol	Wahrscheinlich keine	Teratogene Substanzen!
	Griseofulvin	Nicht belegt	
Antituberkulotika	Rifampicin, Rifabutin	Gegeben	
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Oxcarbazepin, Primidon, Phenobarbital, Phenytoin	Gegeben	Nur für CYP-Induktoren relevant
	Felbamat	Nicht belegt, bei Minipillen keine Interaktion vorhanden	
	Lamotrigin	Nicht belegt, bei Minipillen keine Interaktion vorhanden	
	Topiramate > 200 mg täglich	Gegeben	
	Rufinamid	Gegeben	Betrifft Low-Dose Pillenpräparate, individuelle Abwägung
Antimalariamittel	Chloroquin, Mefloquin, Proguanil, Primaquin und Chinin	Wahrscheinlich keine	
Antihistaminika	Doxylamin, Chlormphenamin	Wahrscheinlich keine	
Antiemetika	Aprepitant	Gegeben	Verminderte Wirksamkeit
Supplemente	Ascorbinsäure	Wahrscheinlich keine	
Aknetherapeutika	Acitretin	Gegeben	Einfluss auf die Minipille
	Isotretinoin, Alitretinon, Etretinat und Tazaroten	Wahrscheinlich keine	Wegen des Risikos der Schädigungen des ungeborenen Kindes ist eine zuverlässige Verhütung während der Behandlung mit diesen Arzneimittelwirkstoffen dringend geboten
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	Bosentan	Nicht sicher abschätzbar	Verminderte Wirksamkeit
HIV	Efavirenz	Gegeben	Verminderte Wirksamkeit
	Nevirapin	Nicht sicher abschätzbar	
	Ritonavir, Nelfinavir, sowie Ritonavir-Booster-Präparate	Gegeben	Verminderte Wirksamkeit
	Etravirin, Rilpivirin und Delavirdin	Wahrscheinlich keine	
	Dolutegravir	Wahrscheinlich keine	

Wirkstoffgruppe	Substanz	Klinische Relevanz	Bemerkungen
Hepatitis C	Telaprevir	Gegeben	
	Boceprevir	Gegeben	Einfluss auf Drospirenon, daher andere hormonelle Kontrazeptiva
	Simeprevir	Wahrscheinlich keine	
	Paritaprevir	Wahrscheinlich keine	Ethinylestradiolhaltige Kontrazeptiva sind wegen Gefahr von Leberschäden kontraindiziert
Sympathomimetika	Modafinil	Gegeben	Verminderte Wirksamkeit
Coxibe (Für weitere Schmerzmittel wurden keine Informationen zu Wechselwirkungsrisiken gefunden)	Etoricoxib	Gegeben	Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse
Phytopharmaka	Johanniskraut	Gegeben	Verminderte Wirksamkeit
Antiadiposita	Orlistat	Gegeben	Verminderte Wirksamkeit aufgrund möglicher Durchfälle
Adsorbentien	Gallensäurebinder	Gegeben	Verminderte Wirksamkeit
	Aktivkohle	Gegeben	Verminderte Wirksamkeit
Laxantien		Nicht belegt	Wegen möglicher Durchfälle kann die Wirksamkeit eingeschränkt sein

3.2 Arzneimittelinteraktionen bei Notfallkontrazeptiva

Die verfügbaren Notfallkontrazeptiva lassen sich nach ihrem Wirkstoff in zwei Gruppen einteilen, nämlich in levonorgestrelhaltige (PiDaNa®, unofem® HEXAL®, Postinor®) und ulipristalacetathaltige (EllaOne®) Präparate.

3.2.1 Erbrechen

Kommt es innerhalb von drei Stunden nach Einnahme eines Notfallkontrazeptivums zu Erbrechen, ist die Wirksamkeit fraglich. Daher sollte eine weitere Tablette eingenommen werden oder ggf. ein Arzt aufgesucht werden, falls eine Kupferspirale infrage kommt.¹

3.2.2 Durchfall

Nach den verfügbaren Informationen für Anwenderinnen und Fachpersonal bestehen bei Auftreten von Durchfällen nach Einnahme des Notfallkontrazeptivums keine Zweifel an dessen Wirksamkeit. Auf Anfrage gab der Hersteller HRA Pharma (Ella One®, PiDaNa®) an, dass aufgrund der hohen Geschwindigkeit der Resorption, dessen Lokalisation in den oberen Darmregionen sowie

der Höhe der Dosierung eine Beeinflussung der Wirksamkeit nicht gegeben sei.²

3.2.3 Antibiotika

Für beide Wirkstoffe spielt der enterohepatische Kreislauf keine Rolle, sodass mit nicht-enzyminduzierenden Antibiotika keine Wechselwirkungen bestehen (siehe Kapitel 3.1.1.).

3.2.4 Weitere Hinweise

Die WHO weist darauf hin, dass eine gemeinsame Anwendung von Antazida wie zum Beispiel H₂-Blocker (zum Beispiel Mittel mit Famotidin oder Ranitidin) und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) (zum Beispiel Mittel mit Esomeprazol, Omeprazol oder Pantoprazol) mit Ulipristal nicht empfohlen wird.

In der Fachinformation wird dazu angegeben: Die Anwendung zusammen mit dem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol (20 mg täglich für 6 Tage) führte zu einer ungefähr 65 Prozent geringeren durchschnittlichen Blutspiegelkonzentration und einer verzögerten Metabolisierung. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung für

¹ Fachinformation EllaOne® Stand April 2015, PiDaNa® Stand April 2015

² Fachinformation EllaOne® Stand April 2015, PiDaNa® Stand März 2015, Auskunft der medizinischen Abteilung HRA Pharma 16.11.2016

die Gabe von Einzeldosierungen Ulipristalacetat als Notfallkontrazeptivum ist allerdings bisher nicht bekannt (Gedeon Richter Pharma GmbH, 2016).

3.2.5 Problem Enzyminduktion

In Untersuchungen wurde gezeigt, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4 Induktoren zu einem schnelleren Abbau im Körper und somit zum Wirkverlust kommen kann. So zeigte sich bei Gabe eines starken Induktors wie Rifampicin eine circa zehnfach geringere Ulipristalacetat (UPA)-Exposition. Daraus wurde abgeleitet, dass eine gleichzeitige Einnahme kontraindiziert sei. Im September 2016 veröffentlichte das BfArM eine neue Dosierempfehlung für Notfallkontrazeptiva. Demnach kommt der Wirkstoff Ulipristalacetat auch dann nicht infrage, wenn innerhalb der letzten vier Wochen ein CYP3A4-Induktor eingenommen wurde. Diese Einschätzung ergab sich aus dem im Mai 2016 angeschlossenen europäischen Risikobewertungsverfahren. Diese Einschränkung gilt nicht für Levonorgestrel (LNG). Durch die Gabe von zwei Tabletten (3 mg) soll die Wirkminderung kompensiert werden. Stellt dies keine Alternative dar, ist das Einsetzen einer Kupferspirale durch den Arzt die verbleibende Möglichkeit. In einer Stellungnahme des Herstellers HRA Pharma (EllaOne®, PiDaNa®) wurde diese Vorgehensweise angezweifelt. Es wurde dargestellt, dass die Studie zur Klärung der Auswirkungen auf die Verfügbarkeit der beiden Wirkstoffe im Fall UPA mit einem starken Induktor (Rifampicin) getestet wurde, LNG aber gegen einen schwachen bis moderaten Vertreter (Efavirenz). Beim Letzteren wurde die verfügbare Wirkstoffmenge auf 50 Prozent gesenkt. Somit entbehre die Entscheidung des BfArM derzeit einer klaren wissenschaftlichen Grundlage.

3.2.6 Interaktion ulipristalacetathaltiger (EllaOne®) und gestagenhaltiger Kontrazeptiva

Der Wirkstoff Ulipristalacetat (UPA) bindet mit hoher Affinität an den Progesteronrezeptor. Dies kann zu Überschneidungen mit gestagenhaltigen Präparaten führen. Ulipristal kann einerseits die Wirksamkeit von gestagenhaltigen Kontrazeptiva beeinträchtigen, diese andererseits die Wirksamkeit von Ulipristal. Daher sollte bei der Anwendung entsprechender Kontrazeptiva (zum Beispiel kombinierte Mittel oder „Minipillen“) für den restlichen Zyklus zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Sollte kurzfristig eine wiederholte Einnahme

Tabelle 3:

Tabellarische Zusammenfassung (eigene Darstellung)

Eventueller Risikofaktor	Verminderung der Wirksamkeit	Intervention/Bemerkungen
Erbrechen	ja	Einnahme einer 2. Tablette
Durchfall	nein	
Antibiotika	nein (außer Rifampicin)	
CYP-Induktoren	ja	Einnahme 3 mg (2 Tabletten LNG); UPA kontraindiziert

eines Notfallpräparates angezeigt sein, sind levonorgestrelhaltige Präparate nicht indiziert, da ihre Wirkung vermindert sein könnte.¹

Bei gleichzeitiger Anwendung von UPA (Ulipristal) und gestagenhaltigen Kontrazeptiva kann deren Wirksamkeit vermindert werden. LNG (Levonorgestrel) ist daher im Rahmen der Notfallverhütung vorzuziehen. Soll nach der Notfallverhütung mit der Einnahme gestagenhaltiger Kontrazeptiva erstmals begonnen werden, empfiehlt die amerikanische Zulassungsbehörde FDA einen zeitlichen Abstand von fünf Tagen, um die Wirksamkeit von Ulipristal zu gewährleisten.

3.3 Arzneimittelinteraktionen bei weiteren Kontrazeptiva

3.3.1 Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA) und Verhütungsstäbchen Implanon® NXT, Nexplanon®

Spezifische Wechselwirkungsstudien existieren kaum. Daher werden für die Beurteilung dieser Problematik die Ergebnisse aus Untersuchungen der oralen Kontrazeptiva herangezogen. Ein Interaktionspotenzial ergibt sich für die Implantate vor allem mit Wirkstoffen, die den Stoffwechsel der Hormone beeinflussen. Vor allem Induktoren der Leberenzyme vermindern die Menge des verfügbaren Hormons (siehe Kapitel 3.1.10). Dieser Effekt wirkt sich je nach Applikationszeitpunkt des Implantates unterschiedlich aus. Begründet ist dies im Freisetzungsprofil der Präparate, welches sich innerhalb der dreijährigen Anwendungsdauer ändert. So liegt die Abgabe

¹ Fachinformation EllaOne® Stand April 2015

von Etonogestrel anfänglich bei 60 bis 70 µg täglich und reduziert sich im dritten Jahr auf 25 bis 30 µg¹, was der Dosierung einer Minipille entspricht. Nicht zuletzt diese Komplexität erschwert die Beurteilung eventueller Wechselwirkungen. In diesem Zusammenhang werden weitere Studien benötigt. Wird ein enzyminduzierender Wirkstoff angewendet, empfiehlt der Hersteller während sowie 28 Tage nach Beendigung der Therapie die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode.

3.3.2 Hormonspritze (Noristerat) (Norethisteronanantat), (Depo-Clinovir®) (Medroxyprogesteron)

Die Hersteller betonen in den Fachinformation, dass sich die Beurteilung der Wechselwirkungen aufgrund fehlender spezifischer Daten auf die für orale Kontrazeptiva vorliegenden Ergebnisse beziehen. Obwohl keine Belege für etwaige Interaktionen vorliegen, raten die Hersteller der Depotspritze daher bei gleichzeitiger Anwendung eines CYP3A4-Induktors zusätzlich während sowie 28 Tage nach Therapieabbruch eine Barrieremethode anzuwenden.²

Aufgrund der limitierten Datenlage ergibt sich keine evidente Bewertung einer möglichen Wechselwirkung. Eine Wechselwirkung mit CYP-Induktoren ist auch für die Depotspritze theoretisch nachvollziehbar, aber nicht umfänglich abschätzbar. Der Hersteller empfiehlt während sowie 28 Tage nach Beendigung der Therapie zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

3.3.3 Hormonspirale Mirena®, Jaydess®

Aufgrund des lokalen Wirkungsprofils dieser Präparate sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen unwahrscheinlich. Daher sieht der Hersteller keine Anpassung der Verhütungsmaßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung vor. Es liegen jedoch keine klinischen Daten vor, die diese These bestätigen.³

Die Wirksamkeit ist wahrscheinlich nicht beeinträchtigt.

3.3.4 Transdermales Hormonpflaster Evra®

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die zu einem schnelleren Abbau der angewendeten Hormone führen können und deshalb bei oralen Kontrazeptiva kontraindiziert sind, gelten im gleichen Maße auch für das Verhütungspflaster.⁴ Diese Einschätzung beruht auf den Studienergebnissen der oralen Kontrazeptiva. Bei Kurzzeitbehandlung mit CYP-induzierenden Arzneistoffen sollte während sowie weitere 28 Tage nach deren Absetzen zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Wenn die gemeinsame Arzneimittelanwendung über das Ende der dreiwöchigen Applikationszeit des Pflasters hinausgeht, soll das nächste transdermale Pflaster ohne das gewohnte pflasterfreie Intervall aufgebracht werden. Bei Langzeitbehandlung wird eine andere zuverlässige, nicht-hormonelle Verhütungsmethode empfohlen.

Aufgrund der limitierten Datenlage ergibt sich keine evidente Bewertung einer möglichen Wechselwirkung. Der Hersteller empfiehlt bei gleichzeitiger Einnahme eines Enzyminduktors entsprechende Vorsichtsmaßnahmen.

3.3.5 Vaginalring NuvaRing®

Der Hersteller bezieht sich auch hier auf die allgemeine Datenlage zu hormonellen Kontrazeptiva, da spezifische Untersuchungen fehlen. Es wird empfohlen für die Dauer der Anwendung sowie 28 Tage nach Beendigung der Therapie mit einem CYP3A4-induzierendem Arzneimittel zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wird die gleichzeitige medikamentöse Behandlung über den 3-wöchigen Ring-Zyklus hinaus fortgesetzt, soll der nächste NuvaRing® ohne Unterbrechung, das heißt ohne das übliche Ring-freie Intervall eingesetzt werden.⁵

Aufgrund der limitierten Datenlage ergibt sich keine evidente Bewertung einer möglichen Wechselwirkung. Der Hersteller empfiehlt bei gleichzeitiger Einnahme eines Enzyminduktors entsprechende Vorsichtsmaßnahmen.

1 Fachinformation Nexplanon® Stand März 2013

2 Fachinformation Noristerat® Stand Juli 2014, DEPO-CLINOVIR® Stand Juni 2016

3 Fachinformation Mirena® Hormonspirale Stand März 2016, Jaydess® Stand Mai 2015

4 Fachinformation EVRA® Stand Februar 2015

5 Fachinformation Nuvaring® Stand Februar 2016

Zusammenfassung und Fazit

Die in der Expertise „Wechselwirkung von Antibiotika und anderen Arzneimitteln mit oralen hormonellen Kontrazeptiva“ zusammengetragenen Informationen zeigen, dass in bestimmten Bereichen (zum Beispiel bei den Interaktionen mit Antibiotika) die international publizierte Evidenz zu anderen Bewertungen kommt als die üblicherweise in Deutschland in Packungsbeilagen und Fachinformationen nachlesbaren Hinweise. Solche Unterschiede bei der Bewertung von Interaktionen schaffen ohne Frage Unsicherheiten – sowohl bei denen, die hormonelle Verhütungsmittel verordnen oder in der Apotheke abgeben und die Anwenderinnen kompetent beraten wollen, als auch bei den Anwenderinnen selbst, die befürchten, dass es zu Einschränkungen in der Zuverlässigkeit der Schwangerschaftsplanung kommen kann. Es wäre daher sinnvoll, die vorhandenen Informationen möglichst rasch auf den aktuellen Stand zu bringen. Dabei muss es auch darum gehen, mögliche, aber nicht auf Interaktionen zurückzuführende Begleiterscheinungen aufgrund der Einnahme von Antibiotika, wie zum Beispiel Erbrechen und Durchfall, deutlich von den in Untersuchungen festgestellten Wechselwirkungen durch die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel zu differenzieren. Eine solche Differenzierung würde auch die Beratung der Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva klarer und nachvollziehbarer machen können.

Die Beschäftigung mit der vorhandenen Literatur zeigt, dass bei einigen Arzneimittelgruppen verlässliche Hinweise auf Interaktionen mit oralen hormonellen Kontrazeptiva vorliegen. Diese Hinweise sollten im Alltag gekannt und berücksichtigt werden, um die Sicherheit und Verträglichkeit der oralen hormonellen Kontrazeption sicherzustellen oder zu verbessern.

Davon abgesehen müssen aber für eine Reihe von Wirkstoffen derzeit noch Unsicherheiten in der „Belastbarkeit“ vorliegender Ergebnisse konstatiert werden. Hier sind die pharmazeutischen Unternehmen in der Pflicht, weitere Studien durchzuführen, um die Anwenderinnen besser informieren und vor vermeidbaren Begleiterscheinungen durch Interaktionen schützen zu können.

Insgesamt ist der Markt der oralen Kontrazeptiva ein gutes Beispiel dafür, dass die Forschung zu einem Arzneimittel für den pharmazeutischen Unternehmen nicht mit der Zulassung beendet sein darf, sondern insbesondere nach der Markteinführung weitergehen sollte, um mögliche Verträglichkeits- oder Wechselwirkungsprobleme an großen Populationen erheben und untersuchen zu können. Die Versorgungsforschung bietet sich in diesem Bereich als multidisziplinäre Wissenschaft an, um Arzneimittel in der realen Anwendung zu begleiten.

Anhang

Literatur

(verwendete Quellen in den jeweiligen Fußnoten)

Armstrong C (2007) ACOG Releases Guidelines on Hormonal Contraceptives in Women with Coexisting Medical Conditions. *Am Fam Physician*. 15; 75 (8): 1252–1258

Bopp A, Herbst V (2013) *Handbuch Medikamente*. Stiftung-Warentest. Berlin. Für nicht verschreibungspflichtige Mittel auch *Handbuch Rezeptfreie Medikamente*. 2011

Gedeon Richter Pharma GmbH (2016). Levonorgestrelhaltige hormonale Notfallkontrazeptiva (u.a. Postinor): Neue Empfehlung für Anwenderinnen von Leberenzyminduktoren www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2016/20160920.pdf

Glaeske G, Thürmann P (2015) *Pillen-Report*. SOCIUM, Bremen

Schwabe U, Paffrath D (2016) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer. Berlin, Heidelberg

Stockley's Drug Interactions (2016) 11. Ausgabe, London

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J (2015). Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 350: h2135.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Gerd Glaeske, pharmafacts, Freiburg
c/o Universität Bremen, SOCIUM
Mary-Somerville-Straße 3
28359 Bremen

