

Andrea Jung und Günter Krämer,
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Zusammenfassung

Mögliche Interaktionen zwischen Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva sind nicht nur von theoretischem Interesse. Sie haben eine hohe praktische Relevanz bis hin zur Unterhaltungspflicht der beteiligten Ärzte bei ungewollter Schwangerschaft einer nicht angemessen aufgeklärten Patientin. Interaktionen zwischen „alten“ Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva sind seit langem bekannt, bei den „neuen“ Antiepileptika sind vor allem Wechselwirkungen von Lamotrigin und Hormonpräparaten zu bedenken. Insgesamt muss die Methode der Empfängnisverhütung bei der antiepileptischen Therapieplanung berücksichtigt werden, um ungewünschte Schwangerschaften aber auch Anfallsrezidive oder Arzneimittelintoxikationen zu vermeiden. Eine enge Kooperation zwischen Neurologie und Gynäkologie ist erforderlich.

Epileptologie 2006; 23: 38 – 41

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Empfängnisverhütung, hormonelle Kontrazeptiva, Arzneimittelinteraktion

Interactions between Antiepileptic and Contraceptive Drugs

The possibility of interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives is not only of theoretical interest. This topic has a high practical relevance including obligations to pay maintenance for involved physicians in cases of unplanned pregnancy of patients with inadequate counselling. Whereas interactions between “old” antiepileptic drugs and hormonal contraceptives are well known since decades, regarding the “new” antiepileptic drugs the possibility of an interaction of lamotrigine and hormones has to be taken into account. In general, the method of contraception has to be considered in the planning of therapeutic strategies with antiepileptic drugs to avoid unplanned pregnancies as well as seizures or intoxications. A close co-operation between neurology and gynaecology is necessary.

Résumé

Les interactions éventuelles entre antiépileptiques et contraceptifs hormonaux ne présentent pas un intérêt purement théorique mais revêtent une grande importance pratique qui peut aller jusqu'à une obligation

alimentaire pour les médecins concernés en cas de grossesse non désirée d'une patiente insuffisamment informée. Les interactions entre « anciens » antiépileptiques et contraceptifs hormonaux sont connues de longue date, pour les « nouveaux » antiépileptiques, il faudra surtout prendre garde aux interactions possibles entre la lamotrigine et les préparations hormonales. De façon générale, il faudra tenir compte de la méthode de contraception utilisée lors de la planification du traitement antiépileptique afin d'éviter non seulement les grossesses non désirées, mais aussi les récives de crises ou les intoxications par les médicaments. Une coopération étroite est nécessaire à cet effet entre la neurologie et la gynécologie.

Einleitung

Die Auswahl der geeigneten Empfängnisverhütung bei gleichzeitiger Einnahme von Antiepileptika sowie im umgekehrten Fall die Auswahl des Antiepileptikums bei bereits bestehender oder gewünschter hormoneller Kontrazeption ist eine Frage, die sich sowohl Epileptologen als auch Gynäkologen stellt. Der Aspekt der sicheren Empfängnisverhütung sollte bereits frühzeitig in der Therapieplanung und wenn möglich bereits bei der Auswahl des ersten eingesetzten Antiepileptikums berücksichtigt werden. Daneben sollte eine ausführliche Aufklärung der Patientin über die individuell beste Methode der Empfängnisverhütung Bestandteil des ärztlichen Gesprächs bei Diagnosestellung einer Epilepsie und Beginn einer medikamentösen Therapie sein. Die sichere Auswahl einer geeigneten Kontrazeption setzt die Kenntnisse über die relevanten Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Präparaten und Methoden voraus.

Klinische Beobachtungen

Bereits in den 70-er Jahren wurden Fälle von ungewollten Schwangerschaften unter Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und gleichzeitiger Einnahme von Antiepileptika berichtet. Coulam und Annegers [1] verglichen das Auftreten ungeplanter Schwangerschaften in einer Gruppe von Epilepsiepatientinnen bei gleichzeitiger Einnahme von Antiepileptika und oralen Kontrazeptiva mit der Zahl ungeplanter Schwangerschaften bei Epilepsiepatientinnen, die nur orale Kontrazeptiva und keine Antiepileptika einnahmen. Von insgesamt 82 Patientinnen nahmen 41 gleichzeitig Antiepileptika und orale Kontrazeptiva für insgesamt 955 Monate ein. In dieser Beobachtungszeit traten drei ungeplante

Schwangerschaften auf. Hingegen wurde in der Gruppe von Patientinnen, die keine Antiepileptika einnahmen, unter Einnahme von oralen Kontrazeptiva in insgesamt 2278 Monaten keine ungeplante Schwangerschaft berichtet. Kasuistisch wurde bereits in den Jahren zuvor über „Pillenversagen“ unter gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Carbamazepin berichtet [2-4].

Beeinflussung von Leberenzymen durch Antiepileptika

Grundlage der Wechselwirkungen zwischen Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva ist der enzyminduzierende Effekt vieler, vornehmlich der „alten“ Antiepileptika. Ihre wesentliche Metabolisierung erfolgt in der Leber durch zwei Enzymgruppen: die Cytochrom P-450-Oxidasen sowie die UDP-Glukuronosyltransferase (UGT). Viele alte Antiepileptika haben einen deutlich enzyminduzierenden Effekt. Dieser erstreckt sich sowohl auf einen grossen

Teil der Cytochrom P-450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B, CYP2C und CYP3A) als auch auf die UGT-Isoenzyme. Der enzyminduzierende Effekt führt neben einer Beschleunigung des eigenen Metabolismus auch zu einem schnelleren Abbau anderer Substrate der Enzymgruppen. Sowohl endogenes als auch exogen zugeführtes Östrogen und Progesteron werden durch CYP3A4 metabolisiert. Von den alten Antiepileptika sind Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon Induktoren von CYP3A4, von den „neuen“ Antiepileptika sind Felbamat, Oxcarbazepin und Topiramat schwach enzyminduzierend. Der enzyminduzierende Effekt dieser Antiepileptika führt bei gleichzeitiger Einnahme

hormoneller Kontrazeptiva zu einer geringeren Serumkonzentration sowohl des Oestrogen- als auch des Gestagenanteils. Im Gegensatz dazu hat Valproinsäure einen starken enzyminhibierenden Effekt, sowohl auf Cytochrom P-450-Isoenzyme als auch auf UGT-Isoenzyme und die Epoxid-Hydrolase [5]. Oxcarbazepin wirkt nicht nur induzierend auf CYP3A4, sondern auch auf UGT-Isoenzyme. Der Effekt auf die UGT-Isoenzyme ist für Lamotrigin noch ausgeprägter.

Hormonelle Kontrazeptiva

Die Wirkungsweise oraler Kontrazeptiva („Pille“) beruht im Wesentlichen auf einer Ovulationshemmung, wobei die Hauptwirkung auf der Gestagenkomponente beruht. Die am häufigsten eingesetzten Kombinationspräparate enthalten synthetische Östrogene (das heisst Ethinylestradiol) und Gestagen (1.-3. Generation, Antiandrogene, Spironolacton-Derivate), die durch eine Hemmung der hypothalamischen GnRH und hypophysären Gonadotropinsekretion zu einer Unterdrückung der Ovulation führen. Daneben besteht eine zusätzliche Wirkung auf den Zervikalschleim, das Endometrium und die Tubenfunktion. In den letzten Jahren ist eine Reihe neuer hormoneller Kontrazeptiva entwickelt worden, deren Wirkweise letztlich auf dem gleichen Prinzip der Ovulationshemmung beruht. Zu beachten ist, dass die Hormonwirkung sowohl bei hormonhaltigen vaginalen Ringen (NuvaRing®), Kontrazeptionspflastern (Evra®) als auch Hormonimplantaten (Implanon®) systemisch ist, das heisst, dass auch hier die Hormonkonzentrationen einem Einfluss enzyminduzierender Antiepileptika ausgesetzt sind.

Tabelle 1:
Enzyminduzierende und enzyminhibierende Effekte von AED

AED	Induktion	Inhibition
Carbamazepin	CYP1A, CYP2C, CYP3A, UGTs	-
Ethosuximid	-	-
Phenobarbital/Primidon	CYP1A, CYP2A6, CYP2B, CYP2C, CYP3A, UGTs	-
Phenytoin	CYP2C, CYP3A, UGTs	-
Valproinsäure	-	CYP2C9, UGTs, Epoxid-Hydroxylase
Felbamat	CYP3A4	CYP2C19, β -Oxidation
Gabapentin	-	-
Lamotrigin	UGTs	-
Levetiracetam	-	-
Oxcarbazepin	CYP3A4, UGTs	CYP2C19
Pregabalin	-	-
Tiagabin	-	-
Topiramat	CYP3A4, β -Oxidation	CYP2C19
Vigabatrin	-	-
Zonisamid	-	-

Antiepileptika und orale Kontrazeptiva

Der Einfluss von Antiepileptika auf hormonelle Kontrazeptiva ist vor allem für orale Kontrazeptiva („Antibaby-Pille“) untersucht worden. Für Carbamazepin und Phenytoin konnte eine signifikante Reduktion der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel nachgewiesen werden [6]. Ein signifikant reduzierender Effekt auf die Konzentration von Ethinylestradiol zeigte sich auch unter Phenobarbitaleinnahme [7]. Oxcarbazepin reduziert in einer Tagesdosis von 1200 mg die Konzentration von Ethinylestradiol und Levonorgestrel, was zu einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit führt [8]. Topiramamat reduziert in einer Tagesdosis von 50 bis 200 mg die Konzentration von Ethinylestradiol und Norethindron nicht signifikant ([9]; allerdings ist dieser Befund nicht zwangsläufig auf andere Gestagene übertragbar.

Für Lamictal wurde in einer bisher nicht veröffentlichten klinisch-pharmakologischen Interaktionsstudie zwischen Lamotrigin (300mg/d) und einem oralen Kontrazeptivum (Ethinylestradiol 30 µg und Levonorgestrel 150 µg) ein geringer Einfluss auf den Plasmaspiegel von Levonorgestrel und ein minimaler Einfluss auf den Ethinylestradiol-Spiegel beschrieben. Daneben zeigte sich eine Erhöhung der FSH- und LH-Serum-Spiegel sowie eine marginale Erhöhung des Oestradiol-Spiegels. Die ebenfalls bestimmten Progesteron-Spiegel sprachen jedoch nicht für eine stattgehabte Ovulation. Letztlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einigen Frauen die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva vermindert wird (Angaben des Herstellers GlaxoSmithKline, Münchenbuchsee, 01/2005).

Klinisch bedeutsamer als diese relativ schwache Interaktion ist ein unter gleichzeitiger Einnahme von Lamotrigin und oralen Kontrazeptiva zu beobachtender umgekehrter Effekt. So führt die Einnahme von oralen Kontrazeptiva (ebenso wie die endogen gesteigerte Produktion von Geschlechtshormonen in der Schwangerschaft) zu einer Induktion der UDP-Glucosyltransferasen, was eine vermehrte Ausscheidung und damit einen signifikanten Abfall der Lamotrigin-Serumkonzentration bewirkt [10,11]. Die beobachteten Serumkonzentrationsabfälle betragen durchschnittlich 50%, was zu einer deutlichen Verschlechterung der Anfallsituation führen kann. Umgekehrt kommt es in der einwöchigen „Pillenpause“ bei üblichen Einnahmeschemata zu einem Anstieg der Lamotrigin-Serumkonzentration, was unter Umständen mit Intoxikationserscheinungen verbunden sein kann. Sollte dies der Fall sein, kann die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums im Langzyklus-schemata, das heisst ohne Pause, erwogen werden. Eine mögliche Alternative ist bei gegebener Verträglichkeit der Einsatz eines rein gestagenhaltigen Kontrazeptivums, da diese Präparate ohne Einfluss auf die Lamotrigin-Serumkonzentration sind [12].

Tabelle 2:

Antiepileptika und Einfluss auf die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva

Antiepileptika mit Beeinträchtigung der Wirkung hormoneller Kontrazeptiva

Carbamazepin
Felbamat
Oxcarbazepin
Phenytoin
Phenobarbital
Primidon
Topiramamat (in Dosen > 200 mg/Tag*)

Antiepileptika, die die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva nicht vermindern

Ethosuximid
Gabapentin
Lamotrigin
Levetiracetam
Pregabalin
Topiramamat (in Dosen < 200 mg/Tag*)
Valproinsäure
Vigabatrin
Zonisamid

* Effekt nur für ein Gestagen untersucht

Eine früher häufig propagierte Empfehlung bei einem Wirkungsverlust der kombinierten Mikropillen (< 35 µg Ethinylestradiol und Gestagen) bestand im Wechsel auf eine Pille mit einem höheren Östrogengehalt von mindestens 50 µg Ethinylestradiol [13]. Nachdem aber nicht zuletzt schon die bereits erwähnten frühen Kasuistiken unter den damals noch üblichen hochdosierten hormonellen Kontrazeptiva [2-4] gezeigt haben, dass damit keine sichere Empfängnisverhütung gewährleistet ist, besteht eine mögliche Alternative unter einer Therapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika in einem Wechsel auf ein Präparat mit einem Gestagenanteil, der deutlich über der jeweiligen Ovulationshemmdosis liegt. Durch durchgehende Einnahme solcher Pillenpräparate kann der kontrazeptive Schutz zwar erhöht werden, unseres Erachtens sollte aber die Sicherheit einer hochdosierten Hormontherapie von gynäkologischer Seite durch Hormonbestimmungen überprüft werden.

Systematische Untersuchungen über die Sicherheit der neuen hormonellen Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung enzyminduzierender Antiepileptika liegen bisher nicht vor. Allerdings wurde kasuistisch über Schwangerschaften bei Anwendung von Implanon® und gleichzeitiger Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika berichtet [14-16].

Die so genannte Dreimonatsspritze bietet ebenso wie die üblichen Kontrazeptiva unter Einnahme der in der oberen Hälfte von **Tabelle 2** genannten Antiepilepti-

ka keine ausreichende Sicherheit. Möglicherweise kann dies durch eine häufigere Gabe („Zweimonatsspritze“ beziehungsweise Verkürzung des Intervalls von 12 auf 8-10 Wochen) ausgeglichen werden, was Verträglichkeitsfragen wie ein erhöhtes Osteoporosersiko allerdings noch akzentuiert.

Eine Alternative zu oralen hormonellen Kontrazeptiva besteht bei Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika in der Anwendung einer gestagenfreisetzenden Spirale (Mirena®). Deren kontrazeptive Wirkung beruht auf einer lokalen Hormonwirkung auf das Endometrium und den Zervixschleim, so dass eine etwaige Enzyminduktion ohne Einfluss bleibt.

Referenzen

1. Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 1979; 20: 519-526
2. Kenyon IE. Unplanned pregnancy in an epileptic. *Brit Med J* 1972; 1: 686-687
3. Janz D, Schmidt D. Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives (letter). *Lancet* 1974; 1: 1113
4. John A. Epilepsy and the pill (letter). *Brit Med J* 1976; 2: 528
5. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S3-S8
6. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C et al. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 892-896
7. Bach DJ, Bates M, Bowden A et al. The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 1980; 22 : 495-503
8. Fattore C, Cipolla G, Gatti G et al. Induction of entinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999; 40: 783-787
9. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003; 44: 540-549
10. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Ejvind LH. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47: 151-154
11. Sabers A, Öhmann I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570-571
12. Reimers A, Hele G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005; 46: 1414-1417
13. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs*. 2002;16: 263-272
14. Odlind V, Olsson SE. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenytoin treatment in a woman with norplant implants. *Contraception* 1986; 33: 257-261
15. Haukkamaa M. Contraception by norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception* 1986; 33: 559-565
16. Shane-McWhorter L, Cerveny JD, MacFarlane LL, Osborn C. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1360-1364

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Andrea Jung

Fachärztin für Neurologie

Poliklinik

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum

Bleulerstrasse 60

CH 8008 Zürich

Tel. 0041 44 387 6315

Fax 0041 44 387 6397

andrea.jung@swissep.ch