

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption - 42.

Jahrestreffen des "Zürcher Gesprächskreises" vom April 2009

Birkäuser M, Braendle W, Kuhl H, Mück AO, Neulen J

Thaler C

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 13-20

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ072687636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption

42. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ vom April 2009

Allgemeine Empfehlungen sowie der Addenda „Einfluss von Ovulationshemmern auf die Libido“, „Interaktion von Nahrungsstoffen mit hormonalen Kontrazeptiva“, „Ovulationshemmer und Depressionen“ und „Interaktion von Medikamenten mit hormonalen Kontrazeptiva“

M. Birkhäuser, W. Braendle, H. Kuhl, A. O. Mück, J. Neulen, C. Thaler

Die hormonale Kontrazeption zählt zu den zuverlässigsten Methoden der reversiblen Empfängnisverhütung. Zusätzliche therapeutische und präventive Wirkungen sind ebenso wie unerwünschte Nebenwirkungen abhängig von der Estrogendosis, der Gestagenkomponente, der Applikationsweise und der individuellen Disposition.

Grundsätzlich sind vor der Verschreibung von hormonalen Kontrazeptiva (Pille, Vaginalring, Pflaster, Spritze, Implantat, IUS) eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese zu erheben und Risikofaktoren, z. B. Thrombophilie, Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Adipositas und Hypertonie, zu bewerten.

Für die Auswahl des Präparates sind Typ und Dosis der Estrogen- und Gestagenkomponente Orientierungshilfen. Klinisch relevante Partialwirkungen können sich individuell bemerkbar machen und erfordern ein empirisches Vorgehen. Dafür ist eine exakte Anamneseerhebung unter der Behandlung erforderlich (z. B. Blutungsstörungen, Hautreaktionen, Befindlichkeit). Primär ist die Verordnung möglichst niedrig dosierter Ovulationshemmer (OH) – bezogen auf die Dosis des Ethinylestradiols (EE) – angezeigt. Es gibt große individuelle Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sowohl die Disposition als auch äußere Einflussfaktoren eine Rolle spielen (Nahrung, Genussmittel, Medikamente, s. Addenda). Aufgrund der bereits sehr unterschiedlichen gestagenen Wirkungen (z. B. Ovulationshemmdosis, Transformationsdosis) und der vielfältigen organabhängigen Partialwirkungen ist eine Einteilung in allgemeine Gestagenpotenzen nicht möglich. Inwieweit das Nebenwirkungsprofil von der verwendeten Gestagenkomponente abhängt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Voraussetzung für die kontrazeptive Sicherheit ist die korrekte Einnahme, denn die meisten ungewollten Schwangerschaften beruhen auf Einnahmefehlern. Daher ist eine sorgfältige Beratung besonders bei der Erstverordnung erforderlich, wobei mit der Einnahme am ersten Tag der Regelblutung begonnen werden sollte. Die Verlängerung des vorgegebenen hormonfreien Intervalls – z. B. durch Vergessen der ersten Tabletten im Folgezyklus – erhöht das Risiko einer Schwangerschaft.

1. EE und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie

durch das Gestagen gewährleistet, sodass sich bei ausreichender Dosierung durch eine Gestagenbehandlung – auch in Kombination mit Estradiol – eine sichere Kontrazeption erzielen lässt. Ein Anhaltspunkt für die Wirksamkeit der Gestagenkomponente lässt sich aus der jeweiligen Ovulationshemmdosis erkennen. Eine adäquate Kombination mit einem geeigneten Estrogen ist vor allem für die Zykluskontrolle wesentlich. Werden Tabletten vergessen, steigt das Risiko für Zwischenblutungen und ungewollte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnahmewoche zu. Zwischenblutungen treten vor allem während der ersten 3 Einnahmezyklen auf und gehen bei Fortführung der Einnahme zurück. Deshalb ist ein Präparatewechsel oder Abbruch in den ersten 3 Monaten nicht sinnvoll.

2. Durch ihren Einfluss auf die Follikelreifung reduzieren OH die endogene Estrogenproduktion. Normalerweise ist EE in einer Dosierung von 20–30 µg ausreichend, um Estrogenmangelerscheinungen zu verhindern. Dies gilt möglicherweise nicht für junge Frauen (< 20 Jahre) mit gestörter Ovarialfunktion (z. B. durch Hochleistungssport oder Essstörungen), da auch niedrig dosierte OH die Ovarien komplett supprimieren und so das Erreichen der Peak-Bone-Mass gefährden können. Für die Zykluskontrolle spielt das Verhältnis zwischen EE- und Gestagendosis eine Rolle. Die Anwendung von reinen Gestagenpräparaten ist häufig – zumindest während der ersten Monate – mit unregelmäßigen Blutungen verbunden. OH und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung abschwächen oder verstärken (z. B. Enzyminduktion oder -hemmung in der Leber, Störung des enterohepatischen Kreislaufs, s. Addendum). Derartige Effekte können auch nach Absetzen der Medikation bis zu einigen Wochen persistieren. Bei langfristiger Anwendung von Medikamenten, welche die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können (z. B. einige Antikonvulsiva), ist eine ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten zu empfehlen. Bei einer kurzfristigen medikamentösen Therapie (z. B. Antibiotika), welche die Wirksamkeit von OH abschwächen könnte, sind zusätzliche nicht-hormonelle kontrazeptive Massnahmen anzuraten.

3. Ernsthafte Nebenwirkungen treten unter der Einnahme von OH sehr selten auf und sind meistens von der individuellen Disposition abhängig. Vor der Verordnung von OH sind neben der sorgfältigen Anamnese eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung einschließlich der Brust sowie Blutdruckmessung und Zervixzytologie notwendig. Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von kardiovaskulären

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Martin Birkhäuser, CH-4052 Basel, Gartenstrasse 67;
E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

und thromboembolischen Erkrankungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Risikofaktoren wie z. B. Übergewicht und Hypertonie. Eine regelmäßige jährliche Überprüfung der Risikofaktoren ist obligat, speziell eine Kontrolle des Blutdrucks und der Zervixzytologie. Bei Hinweisen auf eine entsprechende Disposition ist eine fachspezifische Abklärung, z. B. des Hämostasesystems sowie Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels zu empfehlen. Ohne Vorliegen anamnestischer Hinweise ist ein solches Screening nicht gerechtfertigt. Das Rauchen erhöht das Risiko für arterielle wie auch für venöse Erkrankung signifikant. Dieser Effekt wird mit steigendem Alter potenziert.

4. OH dürfen nicht verordnet werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefäßschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, intrahepatischer Cholestase, vorausgegangenen oder bestehenden Lebertumoren sowie hormonabhängigen Karzinomen. Für Gestagen-Monopräparate mit ovulationshemmender Wirkung liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Bei relativen Kontraindikationen muss über die Verordnung individuell auf der Basis des aktuellen Wissensstandes entschieden werden. Frauen > 40 Jahre können niedrig dosierte Präparate einnehmen, wenn gesundheitliche Risiken ausgeschlossen wurden.

5. OH erhöhen das relative Risiko thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmejahr. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sollten OH rechtzeitig (4–6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie unter Thromboseprophylaxe weiter eingenommen werden; dies gilt auch für eine längerfristige Immobilisierung. Das bei Langstreckenflügen erhöhte Thromboserisiko lässt sich durch geeignete Präventivmaßnahmen (z. B. Bewegung und ausreichende Flüssigkeitsaufnahme) reduzieren. Bei Vorliegen einer Thrombophilie kann die Anwendung von Gestagen-Monopräparaten (z. B. Minipille, LNG-haltiges IUS) in Erwägung gezogen werden. Im Gegensatz dazu ist das thromboembolische Risiko bei der Anwendung des kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings im Vergleich zur kombinierten Pille nicht vermindert. Zum Risiko unter der Behandlung mit estradiolhaltigen OH liegen noch keine Daten vor.

6. Bei gesunden Frauen, die nicht rauchen, sind kardiovaskuläre Erkrankungen unter der OH-Einnahme sehr selten. Für die Entstehung arterieller Erkrankungen (z. B. Hypertonie, koronare Herzerkrankungen) ist die individuelle Disposition von Bedeutung. Bei Vorliegen von Gefäßschäden können OH dieses Risiko – vor allem durch die vasokonstriktorische Wirkung der Gestagenkomponente – erhöhen. Die Entwicklung einer Atherosklerose wird durch die Einnahme von OH nicht gefördert. Bei bestehenden Gefäßschäden können OH akute Ereignisse (z. B. durch Destabilisierung vorhandener atherosklerotischer Plaques, Blutdruckerhöhung) auslösen.

7. OH-induzierte gutartige Lebertumoren sind sehr seltene Komplikationen. Sie können sich nach Absetzen der OH zurückbilden und stellen – auch bei Persistenz – keine Kontrain-

dikation für eine nachfolgende Schwangerschaft dar, da selbst hohe Konzentrationen endogener Steroide das Wachstum dieser Tumoren nicht fördern. Leberzelladenome stellen eine absolute Kontraindikation für OH dar. Fokal-noduläre Hyperplasien sind keine absoluten Kontraindikationen, sollten aber regelmäßig sonographisch überwacht werden. Bei der Entstehung der extrem seltenen Leberzellkarzinome spielen andere Faktoren, wie z. B. Hepatitis B und C, eine Rolle.

8. Es gibt keine Beweise, dass OH Mammakarzinome induzieren. Es gibt keine Hinweise darauf, dass OH das Wachstum okkult Mammakarzinome stärker beeinflussen als die endogenen Steroide. Unter OH ist die endogene ovarielle Steroidproduktion supprimiert, sodass die Gesamtwirkung der Sexualsteroid nicht erhöht ist. Auch Frauen mit familiär erhöhtem Risiko für gynäkologische Tumoren (z. B. BRCA1/2-Mutationen) können OH einnehmen. OH reduzieren das Risiko des Endometrium- und Ovarialkarzinoms erheblich. Dieser protektive Effekt nimmt mit der Einnahmedauer zu und bleibt auch nach Absetzen für mehrere Jahre erhalten. Auch das Risiko eines Kolon- und Rektumkarzinoms ist geringer.

Insgesamt steigt die Rate an Zervixkarzinomen mit der Dauer der Einnahme von OH an. Dabei spielt das Sexualverhalten eine Rolle, da für die Entstehung von Zervixdysplasien bestimmte Papillomaviren, die beim Sexualverkehr übertragen werden, verantwortlich sind. Die Bedeutung kontrazeptiver Steroide für die Pathogenese des Zervixkarzinoms ist ungeklärt. Durch regelmäßige sachgerechte Vorsorgeuntersuchungen, die vor und während der Anwendung von OH obligat sind, lassen sich Zervixveränderungen rechtzeitig erkennen und behandeln. Eine aktive Immunisierung gegen pathogene HPV-Viren bietet einen weitgehenden Schutz vor der Entwicklung eines Zervixkarzinoms.

9. OH sind – neben der Kontrazeption – zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen und Dysmenorrhö auch bei Jugendlichen geeignet. Androgenabhängige Symptome wie Akne, Seborrhö und Hirsutismus lassen sich grundsätzlich durch OH günstig beeinflussen. In ausgeprägten Fällen sind Präparate mit antiandrogen wirksamen Gestagenen zu empfehlen. Gegebenenfalls muss eine zusätzliche Antiandrogengabe erfolgen. Treten nach Absetzen der OH unregelmäßige Zyklen oder Amenorrhöen auf, so sind diese nicht Folge der vorherigen Behandlung. Auch zur Therapie dysfunktionaler Blutungen sind OH geeignet. Bei klimakterischen Frauen verhindern sie gleichzeitig einen durch Estrogenmangel bedingten Knochenmasseverlust.

10. Mit der Einnahme von OH sind folgende günstige Wirkungen verbunden: OH vermindern die Inzidenz verschiedener Erkrankungen wie z. B. gutartiger Brusterkrankungen, Ovarialzysten, ascendierender bakterieller Genitalinfektionen, Blutungsstörungen sowie Dysmenorrhö, und sie reduzieren die Beschwerden bei Endometriose, insbesondere bei Anwendung des Langzyklusschemas.

Auch durch eine langfristige Einnahme von OH wird die Fertilität nach Absetzen nicht beeinträchtigt. Allerdings kann der Eintritt einer Schwangerschaft um einige Wochen verzögert werden. Bei langfristiger Anwendung von Depot-Medroxy-

progesteronacetat kommt es zu einer Akkumulation der Wirksubstanz im intramuskulären Injektionsbereich. Deshalb sind eine Ovulation und Schwangerschaft erst nach Elimination der Hormondepots möglich.

OH haben keine nachteiligen Auswirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft (z. B. Abortrisiko, Fehlbildungsrate), selbst wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Entscheidend hierfür ist das Lebensalter. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte der OH bei Einnahme während einer nicht erkannten Frühschwangerschaft.

■ Addendum 1: Einfluss von Ovulationshemmern auf die Libido

Grundlagen

Obwohl aus einer grossen australischen Studie [1] von 2003 bekannt ist, dass in der Altersgruppe von 20–29 Jahren < 50 % aller heterosexuell aktiven Frauen ihre Sexualität als befriedigend bezeichnen und somit weitere Untersuchungen sinnvoll wären, wurden nach einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit [2] insgesamt bei prämenopausalen Frauen deutlich weniger Studien zum Sexualleben durchgeführt als bei Frauen in der Postmenopause. Nach den heute vorliegenden Erkenntnissen scheint bei jungen Frauen das Fehlen des sexuellen Interesses die häufigste Sexualstörung zu sein, häufiger als eine Störung der sexuellen Zufriedenheit oder der Orgasmusfähigkeit. Gemäß den australischen Daten [1] haben 27 % der befragten Frauen über die vergangenen 4 Wochen keinen Geschlechtsverkehr, und 44 % nur 1x oder weniger pro Woche. Somit sind Libidostörungen bei prämenopausalen Frauen ohne jegliche Hormon- oder Pilleneinnahme ausgesprochen häufig. Interessanterweise finden sich hier Unterschiede zwischen Europa und den USA [3]: Bei jungen Europäerinnen sind Libidostörungen deutlich seltener als bei jungen Amerikanerinnen. Dies zeigt sich insbesondere dann, wenn nicht das fehlende sexuelle Interesse allein, sondern auch der dadurch entstehende Leidensdruck miteinbezogen wird: Libidostörungen mit vorhandenem Leidensdruck finden sich bei Frauen zwischen 20 und 50 Jahren in den USA signifikant häufiger (15–19 %) als in Europa (7–10 %). Dies weist auf einen kulturellen Faktor hin. Wir wissen heute auch, dass sich die Libido physiologisch während des Spontanzklus verändert: Sie steigt während der Follikelphase an, ist zum Ovulationszeitpunkt am höchsten und fällt in der Lutealphase wieder ab [4]. Dieses Muster korreliert mit den Spiegeln von Estradiol und Testosteron [5], aber nicht mit denjenigen des basalen Testosterons. Estradiol hat somit eine fördernde Wirkung auf die weibliche Sexualfunktion, wie durch eine prospektive Studie mit Estradiol gegenüber Placebo bestätigt wurde [6]. Demgegenüber hat Progesteron einen hemmenden Effekt. Allerdings ist die endokrine Beeinflussung der Sexualität durch frühere negative oder positive physische und emotionale Erlebnisse vorprogrammiert und wird zudem durch gesellschaftliche, kulturelle und religiöse Faktoren moduliert.

Wirkung von Ovulationshemmern auf die Libido

Die Entwicklung der hormonalen Kontrazeption und insbesondere der Pille hatte einen entscheidenden Effekt auf die

Spielregeln unserer Gesellschaft und insbesondere auf die Rolle der Frau. Die Befreiung von der Angst vor einer ungewollten Schwangerschaft führte zu Veränderungen in unserer sozialen Struktur und im Sexualverhalten. Einerseits kam sehr bald die Befürchtung auf, die Pille führe zu einer allgemeinen Promiskuität, andererseits wurde angenommen, dass die durch die Pille induzierte hormonelle Suppression Sexualstörungen und insbesondere eine Abnahme der Libido zur Folge haben könnte. Diese Befürchtung beruhte auf dem Wissen, dass die Pille durch die Suppression der Gonadotropine zu einer Abnahme der Sekretion der Sexualsteroiden (Estrogene, Androgene, Progesteron) führt, und dass unter Einfluss des Ethinylestradiols das Bindungsprotein SHBG (Sex-Hormon-bindendes Globulin) ansteige und in der Folge die freie bioaktive Fraktion des Testosterons noch weiter abfalle.

Aufgrund der ersten Berichte schien sich zunächst die Furcht vor einer Libidoabnahme als Nebenwirkung der Pille auf Psyche und Sexualität zu bestätigen. Kaye berichtete bereits 1963 über das vereinzelte Auftreten von schweren Depressionen unter Einnahme einer Pille [7]. 1967 wiesen Kane et al. [8] und Nilson et al. [9, 10] unabhängig voneinander darauf hin, dass orale Kontrazeptiva eine ungünstige Wirkung auf das Sexualleben haben könnten. 1971 wurden in einer prospektiven Studie bei 272 Frauen durch Herzberg et al. [11] die Folgen einer peroralen hormonalen Kontrazeption gegen eine solche mit einer Intrauterinspirale auf die Sexualität verglichen. Das vermehrte Auftreten von Libidostörungen und Depressionen als Pillennebenwirkung wurde in dieser Vergleichsstudie bestätigt. Doch kamen 1976 Dennerstein und Burrows [6] in einer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass in den analysierten Publikationen zwar von 14–30 % der befragten Frauen eine Abnahme der Libido unter Ovulationshemmern angegeben wurde, dass aber bis 1976 zur Frage von Sexualstörungen als möglicher Nebenwirkung der Pille keine placebokontrollierten Studien vorlagen, und dass somit auch Schuldgefühle und andere psychologische Gründe die Ursachen für die beobachteten Sexualstörungen unter Pilleneinnahme sein könnten. Dies hatte O'Dwyer bereits 1971 vermutet [13]. 1993 wies Guichoux in einem fundierten Artikel auf die methodologischen Schwierigkeiten hin, die bei der objektiven Evaluation pilleninduzierter sexueller Dysfunktion bestehen: Einerseits besitzen die wenigsten Studien genügend grosse Fallzahlen und damit eine ausreichend große Placebogruppe, andererseits unterscheiden die meisten der verwendeten Fragebögen nicht zwischen den verschiedenen Sexualstörungen, sodass die direkte Nebenwirkung auf die Libido nicht von Orgasmusstörungen oder von einer Dyspareunie unterschieden werden [12]. Schließlich wurde in keiner der älteren Studien die Bedeutung des Partners für die Libido der Frau mitberücksichtigt.

Diese älteren Daten werden jedoch von neueren Studien nicht bestätigt. In einer prospektiven vergleichenden Beobachtungsstudie bei 1073 Frauen, welche zur Kontrazeption entweder einen OH mit 30–35 µg EE einnahmen oder eine Kupferspirale benützten [15], wurde bei 10,4 % der Frauen unter Pilleneinnahme und bei 12,1 % der Frauen mit einem IUD eine Abnahme der Libido festgestellt. Im Gegensatz zu den älteren Untersuchungen war die Abnahme der Libido zwischen den beiden Gruppen mit hormonaler und nichthormonaler Kontrazeption statistisch nicht verschieden (Odds Ratio [OR] 1,32; 95%-

Vertrauensintervall [CI]: 0,70–2,49). Dafür spielten das Alter (OR: 1,05; 95 %-CI: 1,01–1,10) und die Qualität der Beziehung zum Partner für das Verhalten der Libido eine signifikante Rolle. Bei mittelmäßiger Partnerbeziehung betrug die OR für einen Libidoverlust 2,24 (95 %-CI: 1,36–3,69), bei schlechter Beziehung sank die Libido noch signifikanter ab (OR: 4,69; 95 %-CI: 1,93–11,3). Umgekehrt nahm die Libido unter Pilleneinnahme bei besserem Informationsstand über die Familienplanung tendenziell (OR: 0,64; 95 %-CI: 0,41–1,01) und mit der Dauer der Einnahme (6–12 Monate) signifikant zu (OR: 0,41; 95 %-CI: 0,17–0,98). In einer Studie von Bancroft et al. zum Sexualverhalten von jungen Studentinnen mit festem Sexualpartner [16] zeigte es sich sogar, dass die Pillenanwenderinnen eine höhere sexuelle Motivation, eine größere Frequenz ihrer sexuellen Aktivität und eine höhere sexuelle Zufriedenheit aufwiesen als gleichaltrige Studentinnen ohne Pilleneinnahme.

Ähnliche Resultate wurde von Martin-Loeches et al. [15] und von McCoy et al. [17] publiziert. Auch eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung zum möglichen Einfluss der Pille auf das sexuelle Interesse bei Adoleszenten [18] konnte keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem sexuellen Interesse feststellen. Umgekehrt zeigten in einer randomisierten Studie Frauen, welche unter prämenstrueller Verstimmung und körperlichen Beschwerden litten, in der Gruppe mit therapeutischer Einnahme eines OH eine Libidoabnahme. Dies fand sich in der Placebogruppe nicht [19]. Zu erwähnen ist auch eine Cross-over-Studie mit einer Pille gegen Placebo, die mit dem gleichen Präparat gleichzeitig in 2 Zentren (Schottland, Philippinen) stattfand, und die unterschiedliche Resultate je nach Zentrum zeigte: In Schottland kam es in der Pillengruppe zu einem Libidoabfall, auf den Philippinen nicht [20]. Eine neuere Studie bei Adoleszenten zeigt weder bei Benützung eines Vaginalrings noch einer Pille [21] eine signifikante Libidoänderung. Zwischen den beiden hormonalen kontrazeptiven Prinzipien fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Libido, jedoch wurde der Vaginalring als störend empfunden: Die Pille schnitt hier besser ab.

Es scheint somit, dass andere Faktoren wie psychische Grundstimmung, psychosexuelle Prädisposition, bisheriges und aktuelles sexuelles Verhalten und die Qualität der Partnerschaft wichtiger sind als mögliche direkte hormonelle Einflüsse der Pille, und dass diese die durch die Pille bedingten endokrinen Veränderungen überspielen. Dass eine allfällige Libidosenkung unter OH nicht einfach dem Abfall des freien Testosterons zugeschrieben werden kann, zeigt auch der Misserfolg einer zusätzlichen Androgengabe zur Pille: Trotz signifikantem Anstieg der Testosteronwerte kam es zu keiner Verbesserung der Libido [22].

Andere grosse neuere Untersuchungen zur Akzeptanz und zu den Nebenwirkungen der OH enthalten leider keine Angaben zur Sexualität. Dabei muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass diejenigen älteren Studien, welche eine Libidoabnahme festgestellt hatten, höher dosierte Präparate benützten, und deren Resultate nicht auf die jetzigen niedrig dosierten OH mit zum Teil anderen Gestagenen übertragen werden dürfen. Während die ersten OH als Gestagen ausschliesslich Testosteron-Derivate mit androgener Partialwirkung verwendeten,

finden sich in modernen Pillen meist Gestagene mit geringer oder fehlender androgener Partialwirkung. Unterschiede in den Auswirkungen dieser verschiedenen Gestagene auf die Libido sind nicht bekannt.

Wirkung von Gestagen-Monopräparaten auf die Libido

Zur Wirkung von oralen Gestagen-Monopräparaten auf die Sexualität liegt nur eine Studie vor [20]. Diese stimmt mit einer Arbeit zu den Folgen von subdermalen Nomogestrol-Azetat-Implantaten darin überein, dass keine Unterschiede hinsichtlich Libido oder sexueller Aktivität gegenüber Placebo beobachtet wurden. Weitere Untersuchungen zum Einfluss der hormonalen Kontrazeption auf die Sexualität würden gerade für die neueren Gestagene und die neuen galenischen Formen dringend benötigt. Leider enthält die große Analyse zu Prävalenz der Pilleneinnahme und von Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva in Deutschland im Zeitraum von 1984–1999 keine Angaben zu einer möglichen Beeinträchtigung der Libido [23]. Auch geht die 2007 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit zur Einstellung gegenüber der Anwendung von oralen Kontrazeptiva weltweit mit keinem Satz auf den möglichen Zusammenhang zwischen Compliance und unerwünschter Nebenwirkungen auf die Sexualität ein [14].

Schlussfolgerung

In der Literatur finden sich für moderne Pillen keine signifikanten Daten für eine ungünstige Beeinflussung der Libido oder der sexuellen Aktivität [2, 24]. Entsprechende Vermutungen, welche auf älteren Publikationen mit höher dosierten Präparaten beruhen, wurden von neueren Untersuchungen nicht bestätigt. Die messbaren durch eine Pille induzierten endokrinen Veränderungen werden höchst wahrscheinlich durch zum Teil vorgebahnte psychische und emotionale Mechanismen übersteuert.

Zur Zeit fehlen zuverlässige prädiktive Faktoren dafür, welche Frauen unter einer OH-Einnahme eine Beeinträchtigung ihrer Sexualität befürchten müssen. Die menschliche Sexualität scheint zu komplex zu sein, als dass sich ein bestimmter Faktor finden ließe, der eine Voraussage auf das sexuelle Erleben erlauben könnte. Auch scheint keine konkrete Form einer hormonalen Kontrazeption und kein spezielles Gestagen mehr Sexualstörungen zu verursachen als andere. Hingegen sind unter einer Pille auftretende Sexualstörungen ein maßgebender Faktor für eine schlechtere Compliance.

■ Addendum 2: Verursachen Ovulationshemmer Depressionen?

Einige Frauen klagen während der Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums über depressive Verstimmungen. Die Inzidenz wurde mit ca. 70/1000 Frauenjahre bei Pillenanwenderinnen angegeben [25]. Bereits in den 1960er-Jahren gab es erste Berichte über diese unerwünschte Nebenwirkung [26]. Es wurde ein direkter Zusammenhang zwischen den Hormonen der Pille und dieser Nebenwirkung postuliert, da nach dem Absetzen der Behandlung die psychischen Probleme wieder verschwanden [27]. Nach der Dosisreduktion der Pillensteroidoide und der besseren Auswahl von ovulationshem-

menden Gestagenen ist die Inzidenz dieser Nebenwirkung gesunken, jedoch nicht vollständig behoben worden [28]. Bei den hochdosierten älteren Pillen waren Sequenzpräparate weniger problematisch als fix kombinierte Präparate [29].

Studien belegen, dass die Steroide der Kontrazeptiva im Einzelfall spezifische Veränderungen der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin auslösen können [30]. Estradiol wird allgemein als positiv psychotrope Substanz angesehen [31]. Die Verfügbarkeit von Vorstufen der genannten Neurotransmitter im Gehirn wird erhöht und die Produktion damit gesteigert. Insbesondere trifft dies für Belohnungssituationen zu. Gestagene können diese östrogenabhängigen Effekte verkürzen [32].

Im Gehirn ist Ethinylestradiol offensichtlich ein weniger potentes Östrogen als Estradiol. Dies führt dazu, dass perimenopausale Frauen unter OH gelegentlich über Hitzewallungen klagen. Die Zugabe von Estradiol kann diese vegetative Situation ausgleichen [33]. Depressive Verstimmungen unter OH werden eher von älteren Anwenderinnen geklagt [34]. Zwischenzeitlich sind Daten diskutiert worden, die auch hinsichtlich der Verfügbarkeit psychotroper Neurotransmitter eine geringere Wirksamkeit von Ethinylestradiol demonstrieren als von Estradiol. Die Kombination mit hochpotenten Gestagenen zur Ovulationssuppression soll die geringere Wirksamkeit weiter einschränken [33]. Ethinylestradiol senkt zudem die Verfügbarkeit von Tyrosin, das im Gehirn zu Noradrenalin metabolisiert wird [35]. Die negative Auswirkung auf die Gemütslage scheint jedoch auf wenige besonders disponierte Frauen beschränkt zu sein [36]. Insbesondere sind Frauen betroffen, die größere Risiken einer neurotischen Persönlichkeit aufweisen. Leider ist es bisher jedoch nicht möglich, im Vorfeld dieses Patientenkollektiv zu definieren.

Das Risiko, durch die Anwendung von OH an einer klinisch relevanten Depression zu erkranken, ist mit dem Einsatz niedrig dosierter und individualisierter Präparate deutlich gesunken. Insbesondere sind derzeit noch Frauen mit neurotischer Persönlichkeitsstruktur betroffen. In kritischen Fällen sollte eine psychiatrische Evaluation und gegebenenfalls Therapie veranlasst werden.

■ Addendum 3: Interaktion von Nahrungsmitteln mit hormonalen Kontrazeptiva

Aktuell wurde in *The Lancet* ein Fall diskutiert, bei dem bei einer 42-jährigen übergewichtigen Frau nach nur 3-tägiger Grapefruit-Diät (225 g/d) eine ausgedehnte Becken-Beinvenenthrombose auftrat. Obwohl auch eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation sowie eine spezielle Konstellation mit Folge venöser Stase und endothelialer Läsion (May-Thurner-Syndrom) vorlag, wurde ein kausaler Zusammenhang hinsichtlich der Interaktion mit einer bereits vor einem Jahr begonnenen Einnahme einer Ethinylestradiol/Drospirenon-Mikropille angenommen [37].

Interaktionen von Grapefruitsaft sind für etwa 40 Arzneimittel (u. a. auch mit Statinen und Kalziumantagonisten) nachgewiesen worden. Diese sind für Estrogene bereits seit > 20 Jahren bekannt [38, 39]. Durch die Hemmung von CYP3A4,

einem Cytochrom-P450-Enzym, das v. a. im Dünndarm und in der Leber exprimiert wird und für die 2- und 4-Hydroxylierung der Estrogene sowie die Metabolisierung vieler exogener Substanzen verantwortlich ist, wird deren Bioverfügbarkeit stark erhöht [40, 41]. Dabei sind für die Interaktion von Grapefruitsaft in erster Linie Furanocumarine (z. B. Bergamottin) verantwortlich, die das intestinale CYP3A4 irreversibel zerstören, während die Flavonoide (z. B. Naringenin) eher eine untergeordnete Rolle spielen [42]. Diese so genannte Suizidhemmung des CYP3A4 wird auch von Ethinylestradiol und einigen Nortestosteronderivaten v. a. in der Leber bewirkt, da die 17 α -Ethinylgruppe nach Oxidation durch das CYP3A4 stark reaktiv wird und das Enzym zerstört [43]. Obwohl das CYP3A4 ständig neu gebildet wird, kommt es zu einem Abfall der Enzymaktivität [41].

Inzwischen kennt man > 100 pflanzliche Substanzen, die den Metabolismus von Medikamenten beeinflussen [41]. Beispielsweise hemmt das im Rotwein enthaltene Resveratrol die Aktivität des CYP3A4 in ähnlicher Weise wie die Furanocumarine, während Johanniskraut durch Enzyminduktion die Aktivität des CYP3A4 erhöht und dadurch die Bioverfügbarkeit zahlreicher Medikamente reduziert [41].

Der Konsum von 30–50 g Alkohol (etwa 2 Gläser Wein) führt zu einem akuten Anstieg des endogenen Estradiolspiegels um 20–30 % sowie des Estradiolspiegels nach Einnahme von 1 mg Estradiol um 200 % [44–46]. Vermutlich konkurriert Ethanol mit Estradiol oder Estron um Enzyme, die für die Konjugation und Ausscheidung verantwortlich sind. Auch bei häufigerem Alkoholenuss sind die Estradiolspiegel höher. Dagegen sind bei chronischem Alkoholabusus die unter einer Estradioltherapie erreichten Estradiolspiegel nur halb so hoch wie bei abstinenten postmenopausalen Frauen. Allgemein sollten unter Einnahme von OH einseitige Diäten unterbleiben, da sie die Bioverfügbarkeit zahlreicher Medikamente wie auch der kontrazeptiven Steroide beeinflussen können. So haben schon frühe Untersuchungen gezeigt, dass grosse Mengen von Kohlenhydraten die Aktivität von CYP450-Enzymen um > 50 % verringern können. Dagegen erhöht eine proteinreiche Diät deren Aktivität, wodurch speziell die 2-Hydroxylierung der Estrogene verstärkt und damit deren Abbau beschleunigt wird [47, 48]. Bei einer fettreichen Ernährung verschiebt sich die Metabolisierung der Estrogene von Ring A zu Ring D, sodass die 16 α -Hydroxylierung gesteigert wird [49]. Aus diesem Grunde ist es für Untersuchungen der Pharmakokinetik von besonderer Bedeutung, dass sich die Probandinnen im nüchternen Zustand befinden und dass auch während eines längeren Untersuchungszeitraumes die Ernährung gut kontrolliert wird. Vermutlich spielen daher auch Unterschiede in der Nahrung von Tag zu Tag bei den großen intraindividuellen Schwankungen der Serumspiegel der Steroidhormone eine entscheidende Rolle.

■ Addendum 4: Interaktion von Medikamenten mit hormonalen Kontrazeptiva

Durch die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten kann die Wirksamkeit von OH abgeschwächt oder verstärkt werden. Umgekehrt können die Interaktionen auch die Wirkungen von Arzneimitteln (z. B. Lamotrigin) verändern. Jedoch

die jeweiligen Enzyme konkurriert, andererseits diese auch induzieren kann. Dementsprechend ist ein wechselseitiger Einfluss auf die Pharmakokinetik möglich (Tab. 2).

Durch diese Interaktionen können die Serumspiegel der kontrazeptiven Steroide soweit reduziert werden, dass die Follikelreifung nicht mehr ausreichend gehemmt wird und eine Ovulation möglich ist. Dabei ist zu beachten, dass es sowohl hinsichtlich der Pharmakokinetik der kontrazeptiven Steroide als auch der Enzyminduktion sehr große interindividuelle Unterschiede gibt, die einerseits von der Prädisposition, andererseits von zahlreichen äußeren Faktoren abhängen. Unter der Behandlung mit der gleichen Pille können die Serumspiegel der kontrazeptiven Steroide bei manchen Frauen sehr niedrig, bei anderen sehr hoch sein, sodass die Unterschiede eine Größenordnung erreichen können. Dementsprechend können sie im Falle einer Interaktion bei einigen Frauen unter die Wirksamkeitsgrenze absinken. Für die meisten Medikamente gibt es jedoch keine pharmakokinetischen Untersuchungen über mögliche Interaktionen, sodass keine definitiven Aussagen möglich sind.

Verschiedene Pharmaka können die Aktivität von Enzymen kompetitiv oder irreversibel hemmen, sodass die Serumspiegel der kontrazeptiven Steroide ansteigen. Dabei gibt es Medikamente, die sowohl bestimmte Enzyme induzieren können, aber gleichzeitig die Aktivität dieser Enzyme hemmen (Tab. 2).

Antibiotika sind grundsätzlich in der Lage, durch Schädigung der Dickdarmflora die von den bakteriellen Enzymen bewirkte Hydrolyse der EE-Konjugate zu hemmen, sodass die Rückresorption des EE ausfällt und die Serumspiegel des EE abfallen. Da dieser enterohepatische Kreislauf für die Wirksamkeit der meisten Gestagene nur eine geringe Rolle spielt, dürften Antibiotika, die keine Enzyminduktoren sind, den kontrazeptiven Effekt von Präparaten mit starker Gestagenkomponente kaum beeinträchtigen, können aber Zwischenblutungen verursachen. Ungewollte Schwangerschaften bei gleichzeitiger Anwendung von Pille und Antibiotika können auch durch die Begleitmedikation verursacht werden.

Folgende Aspekte sind von Bedeutung

1. Bei Anwendung der gleichen Pille gibt es grosse interindividuelle Unterschiede in den Serumspiegeln des EE und des Gestagens.
2. Hinsichtlich des Ausmaßes einer Enzyminduktion durch ein bestimmtes Medikament gibt es grosse interindividuelle Unterschiede, die von keinem Einfluss bis zur Reduktion der Steroidspiegel > 50 % reichen.
3. Eine Enzyminduktion kann nach Absetzen des Medikaments noch für mehrere Wochen erhalten bleiben, sodass die kontrazeptive Wirkung noch eine Zeitlang beeinträchtigt sein kann.
4. Bei Anwendung von Medikamenten, die sowohl eine Enzyminduktion verursachen, gleichzeitig aber auch die Enzymaktivität hemmen, ist der resultierende Effekt nicht vorhersehbar.
5. Umgekehrt kann die Pille die Bioverfügbarkeit von Medikamenten beeinflussen, sodass deren therapeutische Wirkung und Verträglichkeit verändert wird und eine Dosisanpassung nötig sein kann.
6. Die Interaktion von Antibiotika, die keine Enzyminduktion verursachen, beschränkt sich auf die Hemmung der enterohepatischen Zirkulation des EE, während Gestagene kaum betroffen sind. Der Abfall des EE-Spiegels kann Zwischenblutungen verursachen, dürfte aber in Kombination mit einem potenten Gestagen die kontrazeptive Wirkung kaum beeinträchtigen.
7. Wenn es durch Antibiotika zu einer Schädigung der Darmflora kommt, entwickeln sich üblicherweise innerhalb von 10 Tagen resistente Stämme. Dadurch kommt es bei vielen Frauen nicht zur Interaktion von Antibiotika.
8. Ein routinemäßiges Labor-Screening über mögliche Interaktionen steht nicht zur Verfügung.
9. Bei Anwendung von Medikamenten, bei denen sowohl eine Interaktion als auch teratogene Wirkungen möglich sind, ist eine zuverlässige Kontrazeption essenziell.

Massnahmen bei möglichen Interaktionen

Die Anwendung hochdosierter Ovulationshemmer (mit 50 µg EE) bei möglichen Wechselwirkungen mit Medikamenten ist wegen der grossen interindividuellen Unterschiede nicht zu empfehlen. Die Massnahme kann überflüssig sein und Nebenwirkungen verursachen, wenn keine Interaktion stattfindet. Sie kann aber auch unzureichend sein, wie zahlreiche ungewollte Schwangerschaften unter der Anwendung dieser Präparate belegen.

Bei kurzzeitiger Anwendung von Medikamenten (< 3 Wochen) sind vorübergehende zusätzliche kontrazeptive Methoden (z. B. Kondom) oder der Einsatz der Postkoitalpille zu empfehlen. Bei Anwendung von Enzyminduktoren kann ein monophasisches Präparat mit starker Gestagenkomponente ohne hormonfreies Intervall angewandt werden, wobei die Einnahme über mindestens 4 Wochen nach Absetzen des Medikaments fortgesetzt werden sollte.

Bei langfristiger medikamentöser Therapie von chronischen Erkrankungen (z. B. bei Epilepsie) sind Barrieremethoden normalerweise weniger geeignet. Wenn eine Sterilisation nicht infrage kommt, stellt ein levonorgestrelhaltiges Intrauterinpessar eine zuverlässige Alternative dar. Auch Depot-Medroxyprogesteronacetat bietet vermutlich eine ausreichende Sicherheit. Wünscht die Patientin eine orale Kontrazeption, so empfiehlt sich die ununterbrochene Einnahme eines monophasischen Ovulationshemmers (mit starker Gestagenkomponente) ohne hormonfreies Intervall, wobei die Dosis der Gestagenkomponente deutlich über seiner Ovulationshemmdosis liegen sollte (Tab. 1). Im Falle einer Enzyminduktion sind die Serumspiegel des Gestagens zumindest mit denen der Minipille vergleichbar. Wird das Medikament nach einer Langzeiteinnahme abgesetzt, so kann die Enzyminduktion bei Anwendung starker Induktoren noch bis zu 8 Wochen anhalten.

Literatur:

1. Richters J, Grulich AE, de Visser RO, Smith AM, Rissel CE. Sex in Australia: sexual and emotional satisfaction in regular relationships and preferred frequency of sex among a representative sample of adults. *Aust N Z J Public Health* 2003; 27: 171–9.
2. Stuckey BGA. Female sexual function and dysfunction in the reproductive years: the influence of endogenous and exogenous sex hormones. *J Sex Med* 2008; 5: 2282–90.
3. Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, Koochaki PE, Leiblum SR, Graziottin AA. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging. *Fertil Steril* 2007; 87: 107–12.
4. Dennerstein L, Gotts G, Brown JB, Morse CA, Farley TM, Pinol A. The relationship between the menstrual cycle and

- female sexual interest in women with PMS complaints and volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 293–304.
5. Persky H, Charney N, Lief HI, O'Brien CP, Miller WP, Strauss D. The relationship of plasma estradiol to sexual behaviour in young women. *Psychosom Med* 1978; 40: 523–35.
6. Dennerstein L, Burrows GDM, Wood C, Hyman G. Hormones and sexuality: effect of estrogen and progesterone. *Obst Gynecol* 1980; 56: 316–22.
7. Kaye BM. Oral contraceptives and depression. *JAMA* 1963; 186: 522.
8. Kane FJ Jr, Daly RJ, Ewing JA, Keeler MH. Mood and behavioural changes with gestational agents. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 265–8.
9. Nilsson A, Jacobson L, Ingemansson CA. Side-effects of an oral contraceptive with particular attention to mental symptoms and sexual adaptation. *Acta Obst Gynecol Scand* 1967; 46: 537.
10. Nilsson L, Solvell L. Clinical studies on oral contraceptives – a randomized doubleblind crossover study of 4 different preparations (anovlar mite lyndiol mite ovulen and volidan). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967; 46 (Suppl 8): S1–S31.
11. Herzberg BN, Draper KC, Johnson AL, Nicol GC. Oral contraceptives, depression, and libido. *Br J Med* 1971; 3: 495–500.
12. Guichoux JY. Methodological problems in the evaluation of drug induced sexual dysfunction for oral contraceptives. *Therapie* 1993; 48: 447–51.
13. O'Dwyer WF. Oral contraceptives, depression, and libido. *Br J Med* 1971; 3: 702.
14. Lee J, Jezewski MA. Attitudes toward oral contraceptive use among women of reproductive age: a systematic review. *ANS Adv Nurs Sci* 2007; 30: E85–E103.
15. Martin-Loeches M, Ortí RM, Monfort M, Ortega E, Rius JA. Comparative analysis of the modification of sexual desire of users of oral hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8: 129–34.
16. Bancroft J, Sherwin BB, Alexander GM, Davidson DW, Walker A. Oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women: I. A comparison of sexual experience, sexual attitudes, and gender role in oral contraceptive users and non-users. *Arch Sex Behav* 1991; 20: 105–20.
17. McCoy NL, Matyas JR. Oral contraceptives and sexuality in university women. *Arch Sex Behav* 1996; 25: 73–90.
18. Ott MA, Shew ML, Ofner S, Tu W, Fortenberry JD. The influence of hormonal contraception on mood and sexual interest among adolescents. *Arch Sex Behav* 2008; 37: 605–13.
19. Graham GA, Sherwin BB. The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 273–81.
20. Graham CA, Ramos R, Bancroft J, Maglaya C, Farley TM. The effects of steroidal contraceptives on the wellbeing and sexuality of women: A double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progesterone-only methods. *Contraception* 1995; 52: 363–9.
21. Stewart FH, Brown BA, Raine TR, Weitz TA, Harper CC. Adolescent and young women's experience with the vaginal ring and oral contraceptive pills. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 345–51.
22. Bancroft J, Davidson DW, Warner P, Tyrer G. Androgens and sexual behaviour in women using oral contraceptives. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 327–40.
23. Du Y, Melchert HU, Schäfer-Korting M. Use of oral contraceptives in Germany: Prevalence, determinants and use-associated health correlates. Results of National Health Surveys from 1984 to 1999. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134: 57–66.
24. Schaffir J. Hormonal contraception and sexual desire: a critical review. *J Sex Marital Ther* 2006; 32: 305–14.
25. Patten SB, Lamarre CJ. Can drug-induced depressions be identified by their clinical features? *Can J Psychiatry* 1992; 37: 213–5.
26. Grant ECG, Pryse-Davies J. Effect of oral contraceptives on depressive mood changes and on endometrial monoamine oxidase and phosphatases. *Br Med J* 1968; 3: 777–80.
27. Slap GB. Oral contraceptives and depression: impact, prevalence and cause. *J Adolesc Health Care* 1981; 2: 53–64.
28. Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception* 2007; 75: 27–31.
29. Warnes H, Fitzpatrick C. Oral contraceptives and depression. *Psychosomatics* 1979; 20: 187–9.
30. Moller SE. Effect of oral contraceptives on tryptophan and tyrosine availability: evidence for a possible contribution to mental depression. *Neuropsychobiology* 1981; 7: 192–200.
31. Dhir A, Kulkarni SK. Antidepressant-like effect of 17 β -estradiol: involvement of dopaminergic, serotonergic, and (or) sigma-1 receptor systems. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86: 726–35.
32. Dreher JC, Schmidt PJ, Kohn P, Furman D, Rubinow D, Berman KF. Menstrual cycle phase modulates reward related neural function in women. *PNAS* 2007; 104: 2465–70.
33. Kaunitz AM. Clinical practice. Hormonal contraception in women of older reproductive age. *NEJM* 2008; 358: 1262–70.
34. Felming O, Seager CP. Incidence of depressive symptoms in users of the oral contraceptives. *Br J Psychiatry* 1978; 132: 431–40.
35. Gilray EJ, Bunck MC, Gooren LJ, Zitman FG, Diamant M, Teerlink T. Effects of sex steroids on neurotransmitterspecific aromatic amino acids phenylalanine, tyrosine, and tryptophan in transsexual subjects. *Neuroendocrinology* 2008; 88: 103–10.
36. Shaarawy M, Fayad M, Naqui AR, Avdel-Azim S. Serotonin metabolism and depression in oral contraceptive users. *Contraception* 1982; 26: 193–204.
37. Grande LA. Attention – grapefruit. *Lancet* 2009; 373: 1222.
38. Schubert W, Cullberg G, Edgar B, Hedner T. Inhibition of 17 β -estradiol metabolism by grapefruit juice in ovariectomized women. *Maturitas* 1995; 20: 155–63.
39. Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JMO. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337: 268–9.
40. Bailey DG, Arnold MO, Spence JD. Grapefruit-juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 101–10.
41. Nowack R. Review article: cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: grapefruit juice, St. John's Wort – and beyond! *Nephrology* 2008; 13: 337–47.
42. Paine MF, Widmer WW, Hart HL, Pusek SN, Beavers KL, Criss AB, et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1097–105.
43. Guengerich FP, Kim DH. In vitro inhibition of dihydropyridine oxidation and aflatoxin B1 activation in human liver microsomes by naringenin and other flavonoids. *Carcinogenesis* 1990; 11: 2275–9.
44. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 722–7.
45. Mendelson JH, Lukas SE, Mello NK, Amass L, Ellingboe J, Skupny A. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology* 1988; 94: 464–7.
46. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH, Barbieri RL, Teoh SK, Rothman M, et al. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA* 1996; 276: 1747–51.
47. Tschudy DP, Welland FH, Collins A, Hunter G. The effect of carbohydrate feeding on the induction of d-aminolevulinic acid synthetase. *Metabolism* 1964; 13: 396–405.
48. Anderson KE, Kappas A, Conney AH, Bradlow HL, Fishman J. The influence of dietary protein and carbohydrate on the principal oxidative biotransformation of estradiol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 103–7.
49. Musey PI, Collins DC, Bradlow HL, Gould KG, Preedy JRK. Effect of diet on oxidation of 17 α -estradiol in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 792–5.

Weiterführende Literatur:

- Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S3–S8.
- Bates DW, Yu DT. Clinical impact of drug-drug interactions with systemic azole antifungals. *Drugs Today* 2003; 39: 801–13.
- Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 853–60.
- Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 113–34.
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FPRHC Guidance: Drug interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005; 31: 139–51.
- Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S56–S58.
- Jung-Hoffman C, Kuhl H. Intra- and interindividual variations in contraceptive steroid levels during 12 treatment cycles: no relation to irregular bleedings. *Contraception* 1990; 42: 423–38.
- Kuhl H. Einfluss von Psychopharmaka auf Reproduktion und Kontrazeption. In: Kuhl H (Hrsg.) *Sexualhormone und Psyche*. Thieme-Verlag, Stuttgart – New York, 2002; 48–56.
- McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age. Pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 559–79.
- Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 17: 141–4.
- Sagor A, Schmitt M, Dilger K, Häussinger D. Inhibition of cytochrome P450 3A: relevant drug interactions in gastroenterology. *Digestion* 2009; 68: 41–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)