

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Gruber ChJ, Gruber IM, Huber JC

**Orale Kontrazeptiva: Hohe Sicherheit unter
Berücksichtigung diverser Wechselwirkungen**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2001; 19 (3)
(Ausgabe für Schweiz), 23-23*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2001; 19 (3)
(Ausgabe für Österreich), 23-26*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

**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





Orale Kontrazeptiva: Hohe Sicherheit unter Berücksichtigung diver- ser Wechselwirkungen

Ch. J. Gruber, I. M. Gruber, J. C. Huber

Die Anfänge der Kontrazeption und Familienplanung reichen fast bis an die Anfänge der Menschheitsgeschichte zurück. Viele altertümlische, medizinische Dokumente geben uns über die Entwicklung der Kontrazeption Auskunft [1]. Von einem gewissen Zeitpunkt an hatte man herausgefunden, daß die Ejakulation des Mannes in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Zeugen von Kindern stand. Daher beschränkte sich die Kontrazeption auf Maßnahmen, die verhinderten, daß das Ejakulat weiter in die Vagina vordringen konnte. Die allerersten Aufzeichnungen über Pessare findet man im alten Ägypten im Jahre 1850 a.C. Sie wurden aus dem Kot von Elefanten oder Krokodilen hergestellt, vermischt mit Honig, Teebaumöl und Schwefel. Es ist erstaunlich, wieviele dieser Methoden doch einen biologischen Sinn gemacht haben. Ein solches Beispiel wäre die Einführung einer halben Zitrone in die obere Vagina, um die Zervix zu bedecken. Es handelt sich dabei nicht nur um eine Barriere, sondern heute ist bekannt, daß die Zitronensäure spermizid wirkt.

Auch die Geschichte der Kondome reicht schon sehr weit zurück. Man verwendete Harnblasen von verschiedensten Tieren oder auch das Caecum von Schafen. Viele kontrazeptive Versuche endeten jedoch tragisch, wie das Schlucken von Arsen, Blei oder Strychnin oder die Anwendung von Gewalt auf das Abdomen der Frauen, um das Kind und alle Organe, die für die Schwangerschaft nötig sind, zu zerstören.

In der modernen Zeit hat das ständig akkumulierende Wissen über die Funktion

des männlichen und weiblichen Genitaltraktes, sowie das zunehmende Verständnis der molekularen und physiologischen Mechanismen des weiblichen Zyklus dazu geführt, sehr verträgliche und effiziente Formen der Kontrazeption zu entwickeln. Den größten Beitrag hierbei leistete wohl Carl Djerassi, der „Erfinder“ der Antibabypille.

Wirkungsweise der Pille

Hormonelle, orale Kontrazeptiva bestehen aus einer Kombination synthetischer Östrogene (hauptsächlich Ethinylöstradiol) und Progestagen (Derivate des 19-Nortestosterons oder des 17 α -Hydroxyprogesterons). Dabei unterscheidet man zwei Kategorien: die kombinierte Östrogen-Gestagen-Pille und die „Progesterone-only“-Pille oder Mini-Pille. Die Einteilung in die verschiedenen Präparategruppen beruht auf dem Schema, nach dem Östrogene und Gestagene miteinander kombiniert werden.

Bei den Einphasenpräparaten werden Östrogene und Gestagene in konstanter Dosierung über meist 21 Tage eingenommen. Danach erfolgt ein einnahmefreies Intervall von 7 Tagen, wobei es nach ca. 2 Tagen zu einer Abbruchblutung kommt. Abgestufte Einphasenpräparate enthalten das Östrogen kontinuierlich, während das Progestagen in ein oder zwei Stufen erhöht wird. Die Sequenzpräparate beginnen mit einer konstanten Dosis an Östrogen, die erst am 8. Zyklustag mit einem Gestagen kombiniert wird. Die niedrigsten Östrogentagesdosen liegen heute bei 15 μ g/d.

Die Wirkungsweise der Pille beruht primär auf der Inhibition der hypothalamischen Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH), womit die Aktivität der hypophysären Gonadotropine, des Follikel-stimulierenden Hormons und des luteinisierenden Hormons blockiert wird [2]. Dies erfolgt durch negative Rückkoppelung, die insbesondere den präovulatorischen LH-Peak supprimiert. Im Ovar werden die Follikelreifung, die Ovulation sowie die Corpus luteum-Bildung durch eben jene Blockierung der Gonadotropinsekretion verhindert. In der Cervix uteri wird die Viskosität des Schleims erhöht, die die Aszension der Spermatozoen nahezu unmöglich macht. Beim Endometrium führt die Pilleneinnahme zu einer Atrophisierung mit dezidualer Stromareaktion.

Die Effizienz oraler Kontrazeptiva ist bei korrekter Anwendung mit einem Pearl-In-

dex < 1 sehr viel höher als die anderer Kontrazeptionsmethoden. In der folgenden Übersicht soll nun über Faktoren berichtet werden, die die Wirkungsweise oraler Kontrazeptiva mindern, sodaß die kontrazeptive Sicherheit nicht mehr gewährleistet sein kann.

Arzneimittelinteraktionen (Tab. 1, 2)

Wie bei allen Medikamenten kann es auch bei der Einnahme der Pille zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kommen. Dadurch kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva

Tabelle 1: Arzneimittelinteraktionen

Arzneimittel	Substanzen	Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva
Antiepileptika	Phenytoin Phenobarbital Primidon Carbamazepin	Induktion der Cytochrom P450-Enzyme der Leber, die einen gesteigerten Abbau der Kontrazeptiva bewirken
Tranquilizer, Neuroleptika, Hypnotika, Sedativa	Barbitrate Promethazin Chlorpromazin Benzodiazepine	Induktion der Cytochrom P450-Enzyme, verstärkter Metabolismus
Analgetika, Antirheumatika	Phenylbutazon Oxyphenbutazon Salicylsäurederivate Pyrazolon-Derivate Phenacetin	Herabsetzung der Aktivität
Antimykotika	Griseofulvin	Verstärkter Abbau und Abfall der Serumspiegel der Kontrazeptiva
Antibiotika, Chemotherapeutika, Antimalariamittel	Penicilline Tetracyclin Cephalosporine Chloramphenicol Sulfonamide Tuberkulostatika Nitroimidazole	Gesichert ist die Beeinträchtigung der kontrazeptiven Wirkung und eine damit verbundene erhöhte Schwangerschaftsrate. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht restlos geklärt.
Antidepressiva	Imipramin	Verstärkte Metabolisierung
Antihistaminika	Cimetidin	Hemmung der Aktivität des Cytochroms P450 durch irreversible Bindung an das Häm

Tabelle 2: Zusammenstellung von kolportierten Fällen ungewollter Schwangerschaften bei simultaner Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit anderen Medikamenten aus einer gynäkologischen Praxis (nach De Sano und Hurley)

Ovulationshemmer	Zusätzliches Medikament
80 µg EE + 1 mg NET	Ampicillin + Chlorphenamin
80 µg EE + 1 mg NET	Sulfisoxazol + „Antiallergikum“
80 µg EE + 1 mg NET	Chlorazepat + Erkältungsmittel
50 µg EE + 1 mg NET	Ampicillin
50 µg EE + 1 mg NET	Penicillin
50 µg EE + 1 mg NET	„Antihistaminikum“
50 µg EE + 1 mg ETY	Ampicillin + „Erkältungsmittel“
50 µg EE + 1 mg NETA	Ampicillin + „Erkältungsmittel“
50 µg EE + 1 mg NET	Ampicillin + „Erkältungsmittel“
35 µg ME + 0,5 mg NET	Cefalexin
35 µg ME + 0,5 mg NET	Sulfisoxazol
35 µg ME + 0,5 mg NET	„Sulfonamid“
30 µg EE + 1,5 mg NET	Tetrazyklin
30 µg EE + 1,5 mg NET	Penicillin + Chlorphenamin + Aspirin + Phenylephrin
30 µg EE + 0,3 mg NG	1 g Vit C + „Multivitaminpräparat“
30 µg EE + 0,3 mg NG	Penicillin + Paracetamol + Doxylamin + Ephedrin

NET = Norethisteron, NTA = Norethisteronacetat, NG = Norgestrel, ETY = Ethynodioldiacetat, EE = Ethinylestradiol, ME = Mestranol

tiva herabgesetzt werden, sodaß nur noch ein ungenügender Schutz gegen unerwünschte Schwangerschaften besteht [3, 4].

So werden bei der gleichzeitigen Einnahme von Barbituraten, Phenylbutazon und Rifampicin mikrosomale Enzyme, die den Cytochrom P450-Komplex enthalten, in der Leber induziert. Die Folge kann ein beschleunigter Abbau von Ethinylestradiol und Progestagenen sein. Die dabei involvierten Enzyme bestehen hauptsächlich aus Dehydrogenasen, Hydroxylasen und Glukuronidasen, die den Metabolismus von Sexualsteroiden beschleunigen. Konsequenz aus verstärktem Abbau ist ein zu geringer Wirkspiegel und somit die Herabsetzung der Sicherheit. Auf die gleiche Weise interagieren auch einige Antiepileptika, wie Carbamazepin, Phenytoin, Hydantoin oder Primidon.

Ein häufiges Problem stellt die simultane Verabreichung der Pille mit Antimykotika dar. Das fungostatisch wirkende Antimykotikum Griseofulvin beispielsweise oder die Gruppe der Imidazol-Derivate setzen nämlich die Wirkung oraler Kontrazeptiva herab. Dies ist vor allem deswegen beachtenswert, da Pillenanwenderinnen häufiger über vaginale Pilzinfektionen klagen als Frauen, die anders verhüten.

Die Interaktionen von Breitbandantibiotika mit der Pille können auch anders gelagert sein. Durch Schädigung der Darmflora kann der enterohepatische Kreislauf herabgesetzt und dadurch eine Wirkungsabnahme oraler Kontrazeptiva herbeigeführt werden.

Problematisch ist auch die Einnahme der Pille in Kombination mit Antidiabeti-

ka, da es durch orale Kontrazeptiva zu einer Veränderung der Glukosetoleranz kommen kann. Hochdosierte orale Kontrazeptiva alleine können zu einer Zunahme der peripheren Insulinresistenz führen und dadurch einen diabetogenen Effekt auslösen oder ungünstig beeinflussen. Unter strenger Kontrolle können jedoch auch Diabetes mellitus-Patientinnen hormonale Kontrazeptiva einnehmen, vor allem wenn noch keine diabetische Mikroangiopathie nachweisbar ist.

Zu einer Wirkungsverstärkung oraler Kontrazeptiva kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von Metoprolol, Imipramin, Prednisolon, Theophyllin, Coffein und einigen Benzodiazepinen kommen.

Erkrankungen, die die Sicherheit der Kontrazeption herabsetzen (Tab. 3)

An erster Stelle stehen Erkrankungen, durch die die Resorption der in den Kontrazeptiva enthaltenen Steroide herabgesetzt wird. Zu nennen sind hier vor allem Gastritiden und Enteritiden, wie sie passager auftreten können, aber auch chronische Darm-erkrankungen wie Zöliakie, Mukoviszidose oder Morbus Crohn. Durch Schädigung der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes ist der Organismus nicht mehr in der Lage, eine genügende Resorption zu gewährleisten [5].

Auch banales Erbrechen kurz nach der Einnahme der Pille führt zu einer verminderten Wirkungsweise. Zu beachten ist ausserdem, daß Durchfallerkrankungen häufig mit Antibiotika behandelt werden, die

Tabelle 3: Krankheiten, die die Wirksamkeit der oralen Kontrazeptiva herabsetzen

Krankheit	Ursachen	Einfluß auf die Wirkungsweise der oralen Kontrazeptiva
Gastritiden, Enteritiden, Zöliakie, M. Crohn, Mukoviszidose	Bakterielle Infekte, Autoimmunerkrankungen, Nährstoffunverträglichkeiten, genetische Erkrankungen	Schädigungen der Magen-Darm-Schleimhaut, dadurch verminderte Resorption und verringerter Serumspiegel und damit verbundene geringere Aktivität
Diarrhöe, Erbrechen	Mangelnde Compliance Anorexie Bulimie	Verminderte Resorption, verringerter Serumspiegel
Untergewicht	Psychische Störungen	Erhöhte Aktivität der P450-Enzyme
Kohlenhydratarme und proteinreiche Diät	Diät Training	Erhöhte Aktivität der P450-Enzyme
Rauchen	Psychische Labilität Stress	Induktion der P450-Enzyme

selbst wieder die Wirkung der Pille herabsetzen können. Cefoxitin, Tetracyclin, Metronidazol, Sulfamethoxazol und andere können wie oben beschrieben den enterohepatischen Kreislauf beeinträchtigen.

Bei Frauen mit chronischem Untergewicht, bei Anorexie und Bulimie etwa, ist aufgrund der erhöhten Aktivität der hepatischen Cytochrom P450-Enzyme der Steroidabbau verstärkt. Auch beim Rauchen werden Substanzen von der Lunge absorbiert, die die Cytochrom P450-Enzyme der Leber induzieren und somit wieder zu einem beschleunigten Abbau der Pillenbestandteile führen [6].

Auch die Nahrung nimmt einen großen Einfluß auf den Metabolismus der Sexualsteroiden. Es ist bekannt, daß Kohlenhydratzufuhr die Häm-Synthese und so die Aktivität der Cytochrom P450-Enzyme verringern. Dadurch kommt es aufgrund eines verringerten Steroidabbaus zu einer Wirkungsverlängerung. Umgekehrt verhält es sich hingegen bei der Umstellung auf eine kohlenhydratarme und proteinreiche Diät.

Konklusion

Bei der Gabe jedes Medikamentes, insbesondere der Pille, ist eine korrekte und vollständige Erhebung der Anamnese eine *conditio sine qua non*. So können somatische Erkrankungen mit allfälligen, zusätzlichen Arzneimittelaufnahmen zu einer Veränderung der Wirkungsweise führen. Allerdings wurden in der Literatur auch psychische Faktoren in Zusammenhang mit teils erheblichen Schwankungen im Steroidmetabolismus gebracht. So wäre auch die Kenntnis über das physische wie auch psychische Profil der Patientin wünschenswert. Ein weiterer Bestandteil der Famili-

enplanung bzw. der Verhinderung unerwünschter Schwangerschaften besteht in der vollständigen Aufklärung der Patientin. Hierbei muß auf alle Medikamente hingewiesen werden, die die Wirkung der oralen Kontrazeptiva ungünstig beeinflussen. Ein schwer kalkulierbares Risiko besteht hier vor allem dann, wenn die Patientin zur Selbstmedikation neigt, wie es bei banalen Erkrankungen, bei denen kein Arzt aufgesucht wird, auftritt.

Abschließend kann gesagt werden, daß nach wie vor die Pille einen äußerst effizienten Schutz gegen unerwünschte Schwangerschaften bietet. Dennoch handelt es sich hierbei um ein Medikament, das komplexen Abbau- und Regulationsmechanismen unterliegt, die durch viele verschiedene Faktoren positiv und negativ beeinflusst werden können. Im Zweifelsfall muß die Patientin angewiesen werden, zusätzlich zur Pille mechanische Barrieremethoden anzuwenden. Stellen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder die Unvereinbarkeit mit Erkrankungen einen chronischen Unsicherheitsfaktor dar, sollte generell der Wechsel auf eine andere Form der Kontrazeption erwogen werden.

LITERATUR

1. Finch B, Green H. Contraception through the ages. Charles C. Thomas, Springfield, 1964.
2. Taubert HD, Kuhl H. Hormonale Kontrazeptiva. In: Kontrazeption mit Hormonen. Thieme-Verlag Stuttgart-New York, 1995; 144–86.
3. Connell EB. Hormonal contraception. In: Kase NK, Weingold AB, Gershenson DM (eds). Principles and practice of gynecology. 2nd ed. Churchill-Livingstone, New York, 1990; 993–1020.
4. Taubert HD, Kuhl H. Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva und Medikamenten. In: Kontrazeption mit Hormonen. Thieme-Verlag Stuttgart-New York, 1995; 109–19.
5. Taubert HD, Kuhl H. Resorptionsstörungen und Darmerkrankungen. In: Kontrazeption mit Hormonen. Thieme-Verlag Stuttgart-New York, 1995; 101–2.
6. Taubert HD, Kuhl H. Einfluß des Rauchens und des Alkohols. In: Kontrazeption mit Hormonen. Thieme-Verlag Stuttgart-New York, 1995.



Christian Gruber

Geboren 1973 in Wien. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1998. Studienaufenthalte in der Schweiz, in Südafrika und Australien. Im April 2000 Erlangung der amerikanischen Lizenzierung. Seit April 2001 Universitätsassistent an der Frauenklinik Wien mit dem Schwerpunkt Reproduktionsmedizin. Vortragstätigkeit sowie Autor internationaler Publikationen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Gruber
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
 E-mail: christian_gruber@chello.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)