

Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung

Das Interaktionspotenzial hormoneller Kontrazeptiva

Holger Petri, Bad Wildungen*

Sexualhormone als Substrate des Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 können in Kombination mit CYP3A4-Induktoren in ihrer kontrazeptiven Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Das in kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KHK) am häufigsten eingesetzte Estrogen Ethinylestradiol hat selbst das Potenzial, durch Hemmung von CYP-Isoenzymen die Plasmaspiegel anderer Arzneimittel zu erhöhen. In der Interaktionstabelle (Tab. 1) wird das Verhalten der hormonellen Kontrazeptiva zu den CYP-Enzymen unter Berücksichtigung der Art ihrer Anwendung dargestellt.

Psychopharmakotherapie 2019;26:161–4.

Estrogene

In kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KHK) wird in Deutschland am häufigsten Ethinylestradiol (EE) verwendet. Die Dosis liegt bei oraler Einnahme gewöhnlich mit 15 bis 35 µg/d deutlich unter der Schwelle von 100 µg/d, die bei alleiniger Gabe notwendig ist, um die Ovulation zu unterdrücken [13, 14]. Die Estrogene verstärken in kombinierten Kontrazeptiva die ovulationshemmende Wirkung der Gestagene und dienen der Zyklus- bzw. Blutungskontrolle [13]. Ethinylestradiol wird primär über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 abgebaut [15]. Starke Induktoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin (Abb. 1) senkten in klinischen Studien die AUC(Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)-Werte des Estrogens um 38 % bis 66 %. Die Exposition von EE wurde durch die moderaten CYP3A4-Induktoren Bosentan, Eslicarbazepin und Oxcarbazepin um 31 % bis 47 % reduziert [16]. Johanniskraut-haltige Arzneimittel konnten in zwei Studien die Bioverfügbarkeit von EE um durchschnittlich 14 % bzw. 32 % senken, in Einzelfällen aber bis zu 86 % [16]. Topiramate vermochte erst in einer Tagesdosis über 200 mg die AUC-Werte von Ethinylestradiol relevant um 18 % bis 29 % zu senken [2, 12]. Hierbei ist zu beachten, dass das Antikonvulsivum in höheren Dosen teratogen wirkt [6].

CYP3A4-Inhibitoren haben nur einen begrenzten Effekt auf die EE-Exposition. Ketoconazol und Voriconazol führten zu einem AUC-Anstieg von 40 % bzw. 60 %, unter Telithromycin

kam es zu keiner Änderung und unter Boceprevir fielen die AUC-Werte um etwa ein Viertel [16].

Ethinylestradiol hemmt in vivo die Aktivität der CYP-Isoenzyme 1A2, 2B6 und 2C19. In einer Untersuchung mit dem CYP1A2-Testsubstrat Tizanidin stieg dessen Exposition in der Kombination mit dem Gestagen Gestoden um das 3,9-Fache [5]. Die Bioverfügbarkeit des CYP2B6-Substrats Selegilin wurde in Kombination mit Ethinylestradiol-haltigen KHK um ein Vielfaches erhöht und in einer Studie mit gesunden Probandinnen wurde über einen Blutspiegelanstieg von 40 % des CYP2C19-Substrats Omeprazol berichtet [7, 11]. Die inhibitorische Wirkung des Estrogens auf CYP-Enzyme erfolgt wahrscheinlich nicht durch direkten Angriff am Enzym, da hierfür supratherapeutische Konzentrationen für einen Hemmeffekt erforderlich sind. Wahrscheinlicher scheint eine transkriptionelle Hemmung der Genexpression relevant zu sein. Über einen Estrogenrezeptor-vermittelten Mechanismus wird für CYP2C9 und CYP2C19 berichtet [9, 10]. Ein Interaktionsmechanismus, dessen klinische Relevanz aber noch unklar ist.

Ethinylestradiol beschleunigt den Abbau von Lamotrigin durch Induktion der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4. Hierdurch können die Lamotrigin-Plasmaspiegel schon nach wenigen Tagen auf die Hälfte abfallen und die Lamotrigin-Tagesdosis muss unter Plasmaspiegelkontrolle bis auf das Doppelte erhöht werden. In der EE-einnahmefreien Zeit kommt es zu einer Deinduktion und infolge dessen steigen die Lamotrigin-Spiegel auf 80 bis 100 % des Ausgangswerts. Für den Fall, dass die Lamotrigindosis nicht wieder reduziert wird, drohen Intoxikationen. Es empfiehlt sich daher der Wechsel auf eine alleinige Gestagen-Therapie. Sollen dennoch kombinierte hormonelle Kontrazeptiva eingesetzt werden, so sind diese besser ununterbrochen einzunehmen (Langzyklus).

*Nachdruck aus Krankenhauspharmazie 2019;40:53–7.

Der Artikel wurde unter Einbeziehung von Diskussionsbeiträgen von Dr. Jörg Brüggemann, Berlin, Prof. Dr. Christoph Hiemke, Mainz, und Dr. Jochen Weber, Bad Wildungen, erstellt.

Holger Petri, Zentral-Apotheke der Wicker Kliniken, Im Kreuzfeld 4, 34537 Bad Wildungen, E-Mail: hpetri@werner-wicker-klinik.de

Allerdings wird bei bestehender Lamotrigin-Therapie etwa eine Verdoppelung der initialen Dosis unter Spiegelkontrolle notwendig sein. Bei Neueinstellung auf Lamotrigin werden therapeutische Plasmaspiegel nur zögerlicher erreicht [13]. Eine Alternative kann die Einnahme eines Estradiol-haltigen Kontrazeptivums sein, weil dieses Estrogen eine geringere Potenz zur Induktion von UGT hat [8, 13].

Gestagene

Gestagene gewährleisten in erster Linie in KHK-Präparaten die Ovulationshemmung. Ihre Dosis liegt 1,5-fach bis doppelt über der Ovulationshemmdosis [14]. In estrogenfreien Ovulationshemmern liegt die Gestagendosis zum Beispiel bei Desogestrel mit 75 µg knapp oberhalb der Ovulationshemmdosis. Bei den „Minipillen“ (30 µg Levonorgestrel) wird der kontrazeptive Schutz allein über periphere Wirkungen erzielt [13]. Es gibt eine Vielzahl verschiedener Gestagene. Aufgrund des geringeren Risikos, eine venöse Thromboembolie zu erleiden, sollen unter anderem Levonorgestrel- und Norethisteron-haltige Kombinationen bevorzugt werden [1].

Carbamazepin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin senkten in klinischen Studien die AUC-Werte von Levonorgestrel in einen Bereich von 36 % bis 47 %. Efavirenz reduzierte die Levonorgestrel-Exposition in einer Untersuchung um 58 %, obwohl das Virustatikum keinen Effekt auf die Ethinyl-estradiol-Plasmaspiegel hatte [16].

Vor diesem Hintergrund leitet sich die Empfehlung ab, Levonorgestrel zur Notfallkontrazeption bei Kombination mit CYP3A4-Induktoren in doppelter Dosis einzunehmen, wenn eine Kupferspirale nicht zur Anwendung kommen kann [4].

Die Bioverfügbarkeit von Norethisteron wurde durch die starken CYP3A4-Induktoren Rifampicin und Carbamazepin um 50–60 % gesenkt. Moderate Induktoren wie Bosentan und Nevirapin führten zu einer vergleichsweise geringen Reduktion um 14–21 % [16].

Starke CYP3A4-Hemmer hatten in klinischen Studien nur einen marginalen Effekt auf die Exposition der Gestagene Drospirenon, Levonorgestrel und Norethisteron. Am stärksten erhöhten Boceprevir und Ketoconazol die Drospirenon-Exposition um das 2,0- bis 2,7-Fache und Atazanavir die Norethisteron-Exposition um das 2,1-Fache [16].

Fazit

Als „Victim-Drugs“ sind Sexualhormone durch CYP3A4-Induktoren von pharmakokinetischen Wechselwirkungen nicht nur in oral einzunehmenden Präparaten betroffen, sondern auch als Hormonimplantate, Hormonpflaster und hormon-




freisetzende Vaginalringe. Es kann zu Durchbruchblutungen und/oder zu kontrazeptivem Versagen kommen [3]. Aufgrund der lokalen Wirkweise sind Intrauterinsysteme mit Gestagen-Freisetzung nicht mit einem metabolischen Interaktionsrisiko behaftet [8]. Wegen der substanzspezifischen Effekte auf die Exposition der Estrogene und Gestagene sollten die Fachinformationen von Begleitmedikationen zurate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren [3]. Ein Grund für die zum Teil unterschiedlichen Effekte der Modulatoren auf die Exposition der Steroidhormone könnte auch in einer zusätzlich möglichen Induktion von UGT-Enzymen liegen, über die diese auch verstoffwechselt werden [8, 15, 16].

Literatur

1. BfArM. Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/KOK/_node.html (letzter Zugriff am 26 März 2019).
2. 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;44:540–9.
3. Fachinformation Zoely*. Stand: Januar 2019.
4. Gedeon Richter Pharma GmbH. Informationsbrief zu hormonalen Notfallkontrazeptiva (u. a. Postinor*): Neue Empfehlung für Anwenderinnen von CYP3A4-induzierenden Arzneimitteln. 26.09.2018.
5. Granfors MT, Backman JT, Laitila J, et al. Oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene markedly increase plasma concentrations and effects of tizanidine by inhibiting cytochrome P4501A2. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:40–11.
6. Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurology* 2018;90:e342–e351.
7. Laine K, Anttila M, Helminen A, et al. Dose linearity study of selegiline pharmacokinetics after oral administration: evidence for strong drug interaction with female sex steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:249–54.
8. Lupp A. Orale Kontrazeptiva-Risikoreiche Interaktionen. *Dtsch Arzteblatt* 2016 DOI: 10.3238/PersGyn.2016.03.18.05.
9. Mwinyi J, Cavaco I, Pedersen RS, et al. Regulation of CYP2C19 expression by estrogen receptor α : implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism. *Mol Pharmacol* 2010;78:886–94.
10. Mwinyi J, Cavaco I, Yurdakok B, et al. The ligands of estrogen receptor α regulate cytochrome P4502C9 (CYP2C9) expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:302–9.
11. Palovaara S, Tybring G, Laine K. The effect of ethinylloestradiol and levonorgestrel on the CYP2C19-mediated metabolism of omeprazole in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:232–7.
12. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, et al. Effect of Topiramate on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Norethindrone and Ethinyl Estradiol in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:317–23.
13. Schwenkhagen A, Schaudig K, Stodieck SRG. Kontrazeption bei Frauen mit Epilepsie. *Gynäkologie* 2018;51:102–9.
14. Schwenkhagen AM, Stodieck SRG. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008;17:145–50.
15. Zhang H, Cui D, Wang B, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17 α -ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:133–47.
16. Zhang N, Shon J, Kim MY, et al. Role of CYP3A in Oral Contraceptives Clearance. *Clin Transl Sci* 2018;11:251–60.

Tab. 1. Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der hormonellen Kontrazeptiva

Substanz (Beispiel für Handelspräparat)	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Inter- aktions- risiko	Bemerkungen
Estradiol, -valerat (Qlaira, Zoely)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren	CHECK	Im Vergleich zu Ethinylestradiol geringere induktive Effekte auf die UDP-Glucuronosyltransferase 1A4 (UGT1A4).
Ethinylestradiol (Microgynon)	Substrat von CYP3A4 Mittelstarker Inhibitor von CYP1A2 Mittelstarker Inhibitor von CYP2B6 Mittelstarker Inhibitor von CYP2C19	CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren	!	Klinisch relevanter induktiver Effekt auf die UDP-Glucuronosyltransferase 1A4 (UGT1A4), über das Lamotrigin und Valproat metabolisiert werden.
Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva transdermal (Evra)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren	CHECK	
Levonorgestrel per os (Microgynon, 28 Mini)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren	CHECK	
Levonorgestrel als Notfall- kontrazeptivum (Postinor)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren	!	Doppelte Dosis in Kombination mit CYP3A4-Induktoren, wenn eine Kupfer- spirale nicht zur Anwendung kommen kann.
Levonorgestrel in Intrauterin- systemen (Mirena)	Nicht relevant	Nicht relevant	✓	Wegen lokaler Wirkung systemische metabolische Interaktionen nicht wahrscheinlich.
Gestagene als Hormon- implantate und Vaginalringe (Implanon, Nuvaring)	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren	CHECK	

 Vor einer Kombinationstherapie ist die Anwendung eines Interaktionsprogramms unverzichtbar!
 Es gibt mehrere klinisch bedeutsame Interaktionen. Die Anwendung eines Interaktionsprogramms ist ratsam.
 Es sind vereinzelte Interaktionen zu beachten.

Die aufgeführten Daten bewerten allein die Eigenschaften der Substanzen auf Ebene der Metabolisierung über Cytochrom-P450-Isoenzyme. Da Interaktionen nur im klinischen Kontext richtig interpretiert werden können, ist es offensichtlich, dass die Interaktionstabelle keine eindeutigen Schlüsse zulässt, sondern lediglich wichtige Hinweise vermittelt¹. Eine pharmakologische Bewertung, beispielsweise hinsichtlich Wirksamkeit, Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, bleibt mit Ausnahmen (siehe Spalte „Bemerkungen“) unberücksichtigt.
 Quellen: 1. medIQ-Interaktionsprogramm. Haupt- und relevante Abbauege (Stand 4/2019); Il. Masche U, et al. Zytochrome und andere Proteine und ihre Bedeutung für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen. 4. Auflage. Wil: Informed-Verlags AG, 2009.

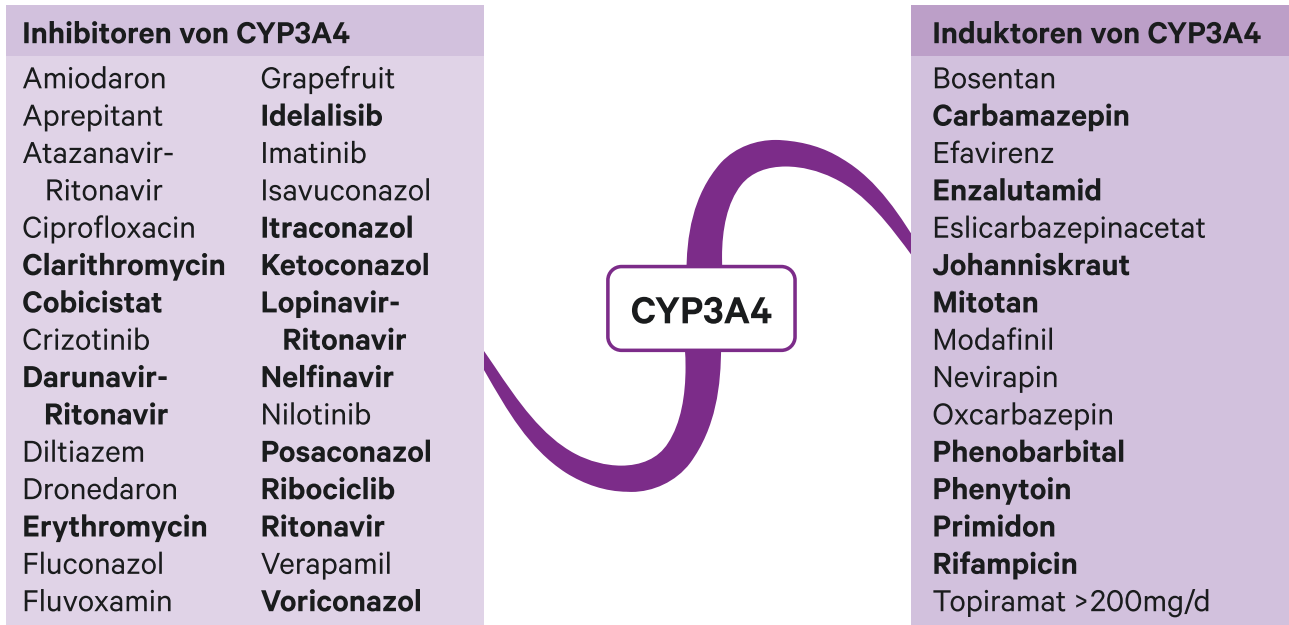


Abb. 1. Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (Stand 4/2019) [Quelle: mediQ-Interaktionsprogramm]

Termine Kongresse | Symposien | Workshops

29. Juni bis 2. Juli 2019
Oslo, Norwegen
5th Congress of the European Academy of Neurology (EAN)
 Information:
<http://www.ean.org/oslo2019/>

30. Juni bis 2. Juli 2019
Wien, Österreich
18th International Congress of ESCAP
 Information:
<http://www.escap.eu/escap-congresses/2019-vienna/>

25. bis 28. September 2019
Stuttgart
92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
 Information:
<https://www.dgnkongress.org>

26. bis 28. September 2019
Berlin
7th European Conference on Schizophrenia Research (ECSR)
 Information:
<https://www.schizophrenianet.eu/>

10. bis 12. Oktober 2019
Friedrichshafen
Jahrestagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises Epilepsie
 Information:
<https://www.uniklinik-freiburg.de/jahrestagung-dach-ag-epilepsie.html>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de