

# Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Antibiotika und oralen Kontrazeptiva

## Zusammenfassung

Arzneimittelwechselwirkungen können für Patienten von bedeutender klinischer Relevanz sein. Sie können zu Unverträglichkeiten oder zum Wirkungsverlust führen. Ein beschleunigter Metabolismus oraler Kontrazeptiva induziert durch das Antibiotikum Rifampicin kann zum Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führen. Im Gegensatz zu Rifampicin zeigte die bisherige Datenlage kein absolut gesichertes, klinisch relevantes Wechselwirkungsrisiko für andere Antibiotika ohne bedeutende enzyminduzierende Effekte. Pillenversagen unter solchen Antibiotika ist aber durchaus im Einzelfall möglich, auch wenn das Risiko insgesamt sehr gering ist und sich nicht signifikant von der normalen Versagerrate unterscheidet. Aktuelle Daten einer Analyse von Berichten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen des britischen Meldesystems „Yellow Cards“ machen neuerlich darauf aufmerksam, dass die Einnahme auch von nicht enzyminduzierenden Antibiotika die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva herabsetzen könnte. Ungewollte Schwangerschaften sind auch hier möglich und können keinesfalls unter Antibiotika ausgeschlossen werden. Besondere Vorsicht ist ratsam, um ungewollte Schwangerschaften zu vermeiden. Die Empfehlung zusätzlicher Vorsichtsmaßnahmen bei einer gleichzeitigen Anwendung von Antibiotika und hormonellen Kontrazeptiva ist angebracht, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

In Deutschland gehören orale hormonelle Kontrazeptiva zu den am häufigsten verwendeten Verhütungsmethoden bei Frauen im fertilen Alter. Im Jahr 2019 wurden in Deutschland mehr als 250 Millionen definierte Tagesdosen auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherungen abgegeben (1).

Die Wirkung von Hormonen kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Neben Ernährung, Rauchen und Alkohol kann die pharmakologische Wirkung der Hormone auch durch Arzneimittel verändert werden, die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva kann verstärkt oder vermindert werden. Bei den Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva steht die verminderte Wirkung im Vordergrund, da dies zu einer herabgesetzten kontrazeptiven Sicherheit führen kann und somit zu unerwünschten Schwangerschaften. Das Versagen der Kontrazeption aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen ist immer ein Problem. Auf der anderen Seite sind unter der Anwendung von oralen Kontrazeptiva aber auch verstärkte Wirkungen von praktischer Bedeutung, da hormonbedingte Nebenwirkungen wie Blutungsstörungen häufiger auftreten können. Um Arzneimittelwechselwirkungen zu verstehen und deren praktische Bedeutung zu bewerten, sind Mechanismen der Interaktionen zu betrachten. Pharmakokinetische Interaktionen, welche Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Arzneimitteln betreffen, werden von pharmakodynamischen Interaktionen unterschieden. Wichtige und häufige Interaktionsmöglichkeiten erfolgen auf der Ebene der Metabolisierung von Arzneimitteln. Der Metabolismus von Arzneimitteln kann über eine Enzymhemmung verlangsamt oder über eine Enzyminduktion beschleunigt werden, wodurch es zur Verstärkung oder zur Abschwächung der pharmakologischen Wirkungen kommen kann.

Farker, K.

Emons, G.

## Literatur

- 1 Strowitzki T: Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin: Springer-Verlag, 2020; 833-848.

Für hormonelle Kontrazeptiva spielen hauptsächlich pharmakokinetische Interaktionen eine wesentliche Rolle. Für unerwünschten Wirkungen ist häufig die starke und dauerhafte Induktion des CYP3A4, eines der menschlichen Schlüsselenzyme bei der Verstoffwechslung vieler körperfremder Stoffe, verantwortlich. Für Sexualhormone als Substrate des Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 sind Induktoren von CYP3A4 deshalb besonders klinisch relevant. Zu Induktoren von CYP3A4 zählen Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin oder Rifampicin sowie auch das pflanzliche Johanneskraut, um einige relevante Arzneimittel an dieser Stelle beispielhaft zu nennen. Durch Enzyminduktion hervorgerufene reduzierte Hormonspiegel können zum Wirkungsverlust hormoneller Kontrazeptiva führen. Ein Wirkungsverlust mit resultierender ungewollter Schwangerschaft ist insbesondere bei solchen CYP3A4-Induktoren möglich.

Sehr gut bekannt sind Wechselwirkungen zwischen einigen Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva sowie auch zwischen Rifampicin und Rifabutin und hormonellen Kontrazeptiva. Rifampicine (Rifampicin, Rifabutin) sind Antibiotika, die zur Tuberkulosebehandlung dienen. Darüber hinaus ist Rifampicin in Kombination mit anderen antimykobakteriellen Wirkstoffen aber auch zur Behandlung von atypischen Mykobakteriosen und der Lepra indiziert. Außerdem wird es zur Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis und als Kombinationspartner bei der Therapie von MRSA-Infektionen sowie bei Protheseninfektionen mit Staphylokokken eingesetzt. Rifabutin hat bei atypischen Mykobakteriosen besondere Bedeutung erlangt.

Klassische CYP3A4-enzyminduzierende Antiepileptika wie Barbiturate, Phenytoin oder das zur Klasse der Dibenzazepine gehörende Carbamazepin können zu klinisch relevanten Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva führen und so das Risiko ungeplanter Schwangerschaften mehrfach erhöhen (2;3). Bei Verschreibung von Antiepileptika ist dringend auf unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva hinzuweisen, da viele Antiepileptika, vor allem Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin das CYP-P450-Enzymsystem induzieren und somit die Bioverfügbarkeit der Sexualhormone reduzieren können. Folgendlich können ungewollte Schwangerschaften hierdurch entstehen.

### Rifampicin – ein Antibiotikum mit hohem Interaktionspotenzial

Rifampicin ist für sein hohes metabolisches Interaktionspotenzial bekannt. Wie Antiepileptika induziert Rifampicin das CYP-Enzymsystem; es ist ein wichtiger und klassischer Induktor von beispielweise CYP3A4. Auch das p-Glykoprotein wird durch Rifampicin induziert. Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Rifampicin-Derivaten (Rifampicin, Rifabutin) und hormonellen Kontrazeptiva sind gut bekannt. Der beschleunigte enzymatische Abbau der Gestagen- und Estrogenderivate führt zu einer Reduktion der Exposition und so zu einem gesteigerten Risiko für einen Wirkungsverlust (4). Infolge einer eingeschränkten Wirksamkeit kann es zu einer verminderten Sicherheit einer Kontrazeption mit ungewollten Schwangerschaften kommen.

Frauen, die ein enzyminduzierendes Arzneimittel verschrieben bekommen, müssen beraten werden, eine zuverlässige Kontrazeption anzuwenden, die durch Enzyminduktion unbeeinflusst ist. Deshalb sollte die Kontrazeption mit anderen sichereren Methoden ergänzt oder ersetzt werden, wenn potenziell induzierende Arzneimittel bei Frauen unter hormoneller Kontrazeption indiziert sind. Dies ist auch in der S3-Leitlinie der AWMF zur

2 Coulam CB, Annegers JK: Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 1979; 20: 519-525.

3 Kaneko S: Pregnancy and quality of life in women with epilepsy. *Clin Ther* 1998; 20 (Suppl. A): A30-A47; discussion A58-A60.

4 Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM: Drug interactions between rifampicin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *BJOG* 2018; 125: 804-811.

hormonellen Empfängnisverhütung als konsensbasierte Empfehlung und Statement fixiert. Frauen, die die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Kurztherapie ( $\leq 2$  Monate) von enzyminduzierenden Medikamenten nicht beenden möchten, sollten kombinierte orale Kontrazeptiva mit 30  $\mu\text{g}$  Ethinylestradiol, Hormonpflaster oder Vaginalring mit zusätzlichen Barrieremethoden kombinieren. Auch 28 Tage nach Absetzen des enzyminduzierenden Medikamentes sollten zusätzliche Verhütungsmethoden angewendet werden (5).

Als unspezifische Enzyminduktoren steigern die Rifamycine Rifampicin und Rifabutin die Hydroxylierung von Ethinylestradiol zwei- bis vierfach. Die Folge kann ein Abfall des Plasmaspiegels um 40–80 % sein. Zyklusstörungen und eine Ovulationsrate von 30–50 % trotz der Einnahme oraler Kontrazeptiva wurden aufgezeigt (6).

### Wie sieht es bei anderen Antibiotika aus?

Bei anderen Antibiotika herrscht Unsicherheit. Antibiotika ohne CYP3A4-Enzyminduktion können zwar theoretisch den enterohepatischen Kreislauf der hormonellen Kontrazeptiva stören. Tatsächlich sind davon allerdings nur wenige Frauen betroffen (7;8). Studien belegen, dass das Risiko eines Pillenversagens unter Antibiotika ohne CYP-Enzyminduktion insgesamt sehr gering ist und sich nicht signifikant von der normalen Versagerrate unterscheidet (1,2–1,6 % gegenüber 1,0 % ohne Antibiotika) (9).

Verschiedene Einzelfallberichte zeigen, dass auch unter Antibiotika unerwartete Schwangerschaften auftreten können. Im Gegensatz zu Rifamycin-Derivaten zeigt die aktuelle Datenlage basierend auf klinischen und pharmakokinetischen Studien allerdings kein gesichertes klinisch relevantes Arzneimittelwechselwirkungsrisiko zwischen anderen Antibiotika und hormonellen Kontrazeptiva (10).

Anekdotische Berichte oder retrospektive Analysen zu Pillenanwenderinnen liegen vor, die während einer antibiotischen Therapie (keine Rifamycin-Antibiotika) unter Pilleneinnahme schwanger geworden sind. Der Mechanismus ist bisher nicht restlos geklärt worden. Wichtig ist, dass unter Antibiotika kein Erbrechen oder Durchfall auftreten darf, denn Diarrhö oder Emesis kann die Resorption der Kontrazeptiva stören, was zu einem relevanten Wirkungsverlust der hormonellen Kontrazeption führen könnte. Bei Erbrechen oder Durchfall sollte immer von einer verminderten Sicherheit oraler Kontrazeption ausgegangen werden.

Festzuhalten wäre, eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch Schädigung der Darmflora durch Antibiotika könnte als mögliche Erklärung für eine verminderte Wirksamkeit der Kontrazeptiva vermutet werden. Solange die Resorption oraler Kontrazeptiva durch antibiotikaassoziierte Enterokolitiden mit Diarrhöen oder Emesis allerdings nicht gestört wird, ist bei Antibiotika ohne enzyminduzierende Effekte (Nicht-Rifamycin-Antibiotika) nicht von einem relevanten Wirkungsverlust der hormonellen Kontrazeption auszugehen.

Eine 2021 publizierte Analyse (Epub 2020) macht neuerlich darauf aufmerksam, dass eine Einnahme von Antibiotika die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzen könnte (11). Die Daten hier weisen darauf hin, dass es unter Antibiotikaeinnahme siebenmal häufiger zu einer ungewollten Schwangerschaft kam (11). Die neue Publikation trägt möglicherweise zur weiteren Verunsicherung bei Antibiotika bei. Diese Analyse, im Fol-

5 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG): S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-015.html> (letzter Zugriff: 27. Oktober 2021). AWMF-Registernummer: 015/015. Version 1.2, September 2020.

6 Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ete E et al.: The effects of rifampicin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 428-438.

7 Archer JS, Archer DF: Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 917-923.

8 Dickinson BD, Altmann RD, Nielsen NH et al.: Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 853-860.

9 Donnerer J: Wechselwirkungen der hormonellen Kontrazeptiva. *Gynäkologe* 2011; 44: 31-36.

10 Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM: Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 88-97.

11 Aronson JK, Ferner RE: Analysis of reports of unintended pregnancies associated with the combined use of non-enzym-inducing antibiotics and hormonal contraceptives. *BMJ Evid Based Med* 2021; 26: 112-113.

genden etwas näher vorgestellt, basiert auf Berichten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen des britischen Meldesystems (sogenannte „Yellow Cards“). Ärzte und Patienten können hier der Arzneimittelbehörde des Vereinigten Königreichs Verdachtsfälle von Nebenwirkungen melden. Verglichen wurde in dieser Analyse wie häufig es unter Einnahme von (nicht enzyminduzierenden) Antibiotika, enzyminduzierenden Medikamenten und Kontrollmedikamenten zu unerwünschten Schwangerschaften kam.

Folgende drei Gruppen von Arzneimitteln wurden hierzu analysiert:

- Antibiotika: neun häufig verwendete nicht enzyminduzierende antibakterielle Wirkstoffe Amoxicillin, Ampicillin, Cephalexin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Oxytetracyclin, Trimetoprim (Gruppe A),
- enzyminduzierende Wirkstoffe, sogenannte Positivkontrollen, von denen bekannt ist, dass sie die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva verringern: Carbamazepin, Escitalopram, Griseofulvin, Nevirapin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin, Ritonavir, Topiramid (Gruppe B),
- Kontrollmedikamente: Medikamente, die üblicherweise von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen werden, die zufällig ausgewählt wurden und von denen nicht zu erwarten ist, dass sie die Wirksamkeit der oralen Kontrazeptiva verändern: Citalopram, Ibuprofen, Lansoprazol, Loperamid, Loratadin, Paracetamol, Propranolol, Theophyllin, Zolpidem (Gruppe C).

Insgesamt wurden in dieser Analyse von Aronson und Ferner 173.073 Spontanberichte der Jahre 1963–2018 ausgewertet:

- Antibiotika (Gruppe A): 74.623 Spontanberichte
- enzyminduzierende Wirkstoffe, sog. Positivkontrollen (Gruppe B): 32.872 Spontanberichte
- Kontrollmedikamente: 65.578 Spontanberichte

Es wurden 46 Berichte über ungewollte Schwangerschaften unter Antibiotika (Gruppe A) (62 per 100.000, 95 % Konfidenzintervall [CI] 44–79), 39 Berichte über ungewollte Schwangerschaften unter enzyminduzierenden Wirkstoffen (Gruppe B) (119 pro 100.000, 95 % CI 81–156) und 6 Berichte über ungewollte Schwangerschaften in der Kontrollgruppe (Gruppe C) (9 pro 100.000, 95 % CI 2–16) gefunden. Unter Antibiotikaeinnahme (Amoxicillin, Ampicillin, Cephalexin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Oxytetracyclin, Trimetoprim) kam es in dieser aktuellen Analyse siebenmal häufiger zu ungewollten Schwangerschaften, unter enzyminduzierenden Medikamenten lag die Rate 13-mal höher.

Diese Analyse liefert ein erneutes Signal, dass antibakterielle Wirkstoffe die Effektivität von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren könnten. Frauen, die die Pille nehmen, sollten darauf aufmerksam gemacht werden. Von den Autoren dieser Studie wird allerdings einschränkend angeführt, dass aus den Berechnungen unmöglich auf absolute Risiken unter Antibiotika geschlossen werden kann. Das Risiko variiert von Frau zu Frau.

Aussagen bezüglich der Mechanismen sind durch Spontanberichte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht möglich und lassen sich dadurch auch nicht klären. Eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch Schädigung der Darmflora durch

Einnahme von Antibiotika könnte als mögliche Erklärung für die verminderte Wirksamkeit der Kontrazeptiva vermutet werden. Solange die Resorption der Kontrazeptiva durch antibiotikaassoziierte Enterokolitiden mit Diarrhöen oder Emesis aber nicht wesentlich gestört wird, ist bei Nicht-Rifamycin-Antibiotika nicht sicher von einem relevanten Wirkungsverlust der hormonellen Kontrazeption auszugehen.

Die Analyse zeigt, dass enzyminduzierende Arzneimittel, wozu die Antibiotika Rifampicin und Rifabutin gehören, wie erwartet das Risiko für ungewollte Schwangerschaften erhöhen. Andererseits liefert diese Analyse eben auch Hinweise, dass es eine Wechselwirkung von antibakteriellen Arzneimitteln, die nicht klassische Enzyminduktoren sind, mit hormonellen Kontrazeptiva geben könnte, die möglicherweise die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeption beeinträchtigen kann. Dies ist nicht restlos geklärt. Die genaue Interaktion ist nicht bekannt. Die Autoren der Studie raten deshalb und dem ist sich anzuschließen, dass Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel einnehmen, angewiesen werden sollten, zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, wenn die Einnahme eines antibakteriellen Arzneimittels hinzukommt. Die pragmatische Empfehlung, dass bei Erbrechen oder Durchfall der Pillenanwenderin zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden ist, trägt zur Vermeidung ungewollter Schwangerschaften bei und kann auch bei Einnahme von Antibiotika ohne Durchfall/Erbrechen empfohlen werden, um „auf Nummer sicher zu gehen“. Bei Erbrechen und Durchfall muss von einer verminderten Sicherheit oraler Kontrazeption ausgegangen werden. Auch in der S3-Leitlinie zur hormonellen Empfängnisverhütung ist festgehalten, dass Frauen über die richtige Anwendung der hormonellen Kontrazeptiva während einer Krankheitsphase gut aufzuklären sind, und sollte das Antibiotikum oder die Erkrankung zu Erbrechen oder Durchfall führen, sind zusätzliche Verhütungsmaßnahmen zu empfehlen (5).

Unbestritten ist die Wechselwirkung zwischen Kontrazeptiva und Rifampicin als starken CYP-Induktor (12).

12 Mahmoudi M, Haefeli WE: Arzneimittelwechselwirkungen bei oralen Kontrazeptiva. Gynäkologe 2019; 52: 117-125.

## Fazit für die Praxis

Frauen, die die „Pille“ nehmen, erwarten eine zuverlässige Kontrazeption. Wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, kann unter Umständen eine zuverlässige Verhütung gefährdet sein. Hiervon nicht ausgenommen sind Antibiotika. Ein beschleunigter Metabolismus oraler Kontrazeptiva induziert durch Rifampicin, dem „Klassiker“ unter den Antibiotika, kann zum Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung oraler Kontrazeptiva führen und ist seit Langem bekannt. Aber auch bei anderen, nicht enzyminduzierenden Antibiotika ist Vorsicht geboten, ein Pillenversagen lässt sich auch hier nicht vollkommen ausschließen. Eine individuelle ärztliche Beratung bei Einnahme von Antibiotika ist notwendig. Frauen sollten über ein mögliches „Pillenversagen“ aufgeklärt und eine zusätzliche Verhütungsmethode empfohlen werden.

Wichtig für die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva ist, dass die Resorption von hormonellen Kontrazeptiva durch antibiotikaassoziierte Enterokolitiden mit Diarrhöen oder Emesis nicht gestört wird. Bei Erbrechen oder Durchfall sollte von einem Wirkungsverlust der hormonellen Kontrazeption ausgegangen werden und eine zusätzliche Verhütungsmethode zur Vermeidung ungewollter Schwangerschaften ist

dringend angezeigt. Zur Sicherheit sollten Pillenanwenderinnen bei Antibiotikaeinnahme generell zusätzliche Verhütungsmaßnahmen empfohlen werden, da im Einzelfall nicht prognostiziert werden kann, ob und wann die Resorption der Kontrazeptiva gestört wird.

Diese Informationen und Empfehlungen sollten bei der Beratung und Anwendung beachtet werden.

#### **Interessenkonflikte**

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

PD Dr. med. habil. Katrin Farker, Jena  
katrin.farker@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Günter Emons, Göttingen  
emons@med.uni-goettingen.de