

# Sie fragen – Experten antworten

Kontrazeption und Anfallssuppressiva

A. Schwenkhagen<sup>1</sup>, K. Schaudig<sup>1</sup>, S. Stodieck<sup>2</sup>

■ Unsere Serie „Hormonsprechstunde“ beantwortet Fragen aus dem Bereich der Endokrinologie, die sich in der täglichen gynäkologischen Praxis stellen. Einerseits gibt es mehr und mehr valide Daten aus Studien, die uns eine Leitschnur in der Behandlung unserer Patientinnen geben. Andererseits wissen wir sehr wohl, dass ein individuelles Konzept notwendig ist, um gerade in schwierigen Fällen die für die Patientin optimale Entscheidung zu finden. Die Fälle kommen aus der Praxis und werden von ausgewählten Experten praxisnah mit konkreten Lösungsvorschlägen beantwortet. Die Antwort soll darüber hinaus helfen, in ähnlich gelagerten Fällen gute Lösungen zu finden.

## Folgende Frage erreichte uns:

❓ In meiner Praxis hat sich vor Kurzem eine 23-jährige Patientin (BMI 21) vorgestellt, die seit dem 17. Lebensjahr unter einer juvenilen Myoklonus-Epilepsie leidet. Derzeit ist sie unter einer Therapie mit 2x 200 mg Lamotrigin und 2x 375 mg Levetiracetam anfallsfrei. Es besteht Kontrazeptionsbedarf. Bislang hat die Patientin mit Kondom verhütet. Sie wünscht jetzt aber eine sicherere Verhütung. Zusätzlich ist aus der Vorgeschichte ein PCO-Syndrom mit einer ausgeprägten Akne bekannt. Bis zum Beginn der Lamotrigintherapie wurde sie mit einem dienogesthaltigen kombinier-

ten hormonalen Kontrazeptivum behandelt. Unter dieser Therapie war das Hautbild gut und die Patientin sehr zufrieden. Mit Absetzen der Pille hat sich das PCO-Syndrom wieder manifestiert (Oligomenorrhoe, PCO-typische Morphologie der Ovarien bds. in der Sonografie, ausgeprägte Akne im Gesicht und auf dem Rücken). Laboranalytisch hatte sich mehrfach die für ein PCOS typische Laborkonstellation mit einem erhöhten LH/FSH-Quotienten, leicht erhöhtem Gesamttestosteron, niedrigem SHBG und einem leicht erhöhten freien Androgenindex gezeigt. Welche Therapieoptionen habe ich in dieser Situation?

## Antwort:

Seit vielen Jahren werden in unserer Praxis gemeinsam mit dem Epilepsiezentrum Hamburg interdisziplinär Patientinnen mit Epilepsie und gynäkologisch-endokrinologischen Fragestellungen betreut. Bei der Wahl der kontrazeptiven Methode muss dem möglichen Interaktionspotenzial zwischen der anfallssuppressiven Therapie und den zur Verhütung eingesetzten Hormonen besonders Rechnung getragen werden. Einerseits können bestimmte Anfallssuppressiva zu einer Abschwächung der Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva führen (s. Tab. 1 und 2), andererseits können Kontrazeptiva die Wirksamkeit von Anfallssuppressiva negativ beeinflussen. Beides gilt es zu vermeiden. Eine sichere Kontrazeption ist insbesondere bei den als teratogen bekannten Medikamenten nötig. Einer großen Cochrane-Analyse zufolge fanden sich unter Berücksichtigung eines Hintergrundrisikos von 2–3 % erhöhte Fehlbildungsraten für Valproat (9,7–9,8 %), Phenobarbital



## Hormonsprechstunde

Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Dr. Anneliese Schwenkhagen und Dr. Katrin Schaudig, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, sind ausgewiesene Hormonspezialistinnen. Sie wählen aus den eingesendeten Fällen die interessantesten Fragen aus. Wenn Sie Fragen aus Ihrer Praxis haben, mailen Sie diese bitte an: [endokrinologie@laborarztpraxis.de](mailto:endokrinologie@laborarztpraxis.de)

(6,3–8,8 %), Phenytoin (5,4–6,8 %), Carbamazepin (4–4,7 %) und Topiramaten (3,9–4,1 %) (2). Für das neue Medikament Cenobamat liegen noch keine humanen Daten vor, allerdings besteht im Tierexperiment eine Reproduktionstoxizität bei Spiegeln unterhalb der klinischen Exposition (8).

Für Lamotrigin (2,7–3,5 %), Levetiracetam (2,6–2,8 %) und Oxcarbazepin (2,8–4,8 %) fand sich kein eindeutiges Signal für ein erhöhtes Risiko. Bei allen anderen Anfallssuppressiva war die Datenlage in der Cochrane-Analyse unzureichend (2).

## Einfluss von Anfallssuppressiva auf die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva

Die vorhandenen Daten zu Interaktionen zwischen hormonalen Kontrazeptiva und Anfallssuppressiva kranken generell daran, dass in der Regel nur ein spezi-

<sup>1</sup> HORMONE HAMBURG, Praxis für gynäkologische Endokrinologie Dres. Schaudig + Schwenkhagen, Hamburg

<sup>2</sup> Epilepsiezentrum Hamburg, Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg

fisch kombiniertes hormonales Kontrazeptivum untersucht wurde. In den meisten Fällen wurden levonorgestrelhaltige kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) ausgewählt, die weltweit am häufigsten verordnet werden. Größere Datensätze zu modernen Kontrazeptiva, die ein Gestagen der neueren Generation enthalten, liegen nicht vor. Da man nicht grundsätzlich davon ausgehen kann, dass alle Gestagene über die gleichen Stoffwechselwege metabolisiert werden, können Studienergebnisse, die mit einem spezifischen Präparat generiert wurden, nicht ohne Weiteres auf andere kombinierte hormonale Kontrazeptiva übertragen werden. Die Ovulationsinhibition wird bei modernen KOKs in erster Linie durch die Gestagenkomponente sichergestellt (s. Tab. 3 auf S. 576). Damit muss insbesondere bei einem Ab-

fall der Gestagenkonzentration mit einer Abnahme der kontrazeptiven Sicherheit gerechnet werden. Eine Veränderung des Ethinylestradiolspiegels sollte die kontrazeptive Sicherheit aus theoretischen Überlegungen hingegen weniger beeinflussen.

Bei einigen Anfallssuppressiva sind schwache dosisabhängige Effekte auf die zur Kontrazeption eingesetzten Sexualsteroiden beschrieben. Hierzu gehören Brivaracetam, Perampanel und Topiramamat. Geringfügige Veränderungen zeigen sich auch bei Lamotrigin.

**Brivaracetam**

Für Brivaracetam liegen zwei Studien in Kombination mit einem KOK bestehend aus 150 µg Levonorgestrel (LNG) und 30 µg Ethinylestradiol (EE) vor. Wäh-

rend Brivaracetam in einer Dosierung von 100 mg täglich nicht zu einer signifikanten Veränderung von AUC (Area under the Curve) und C<sub>max</sub> (maximaler Plasmakonzentration) von EE und LNG führte (20), zeigte sich unter 400 mg Brivaracetam täglich ein deutlicher Abfall der AUC von EE und LNG (19).

**Perampanel**

Für die Anwendung von 12 mg Perampanel (jedoch nicht für 4 oder 8 mg/Tag) ist bei gleichzeitiger Gabe eines LNG/EE-haltigen KOK über 21 Tage eine Abnahme der mittleren C<sub>max</sub> und der AUC von Levonorgestrel um jeweils 40 % beschrieben worden. Die AUC von EE wurde von 12 mg nicht beeinflusst, während die C<sub>max</sub> um 18 % abnahm (7).

**Topiramamat**

Zu Topiramamat existieren zwei Studien aus den Jahren 1997 (15) und 2003 (4). Untersucht wurde Topiramamat in steigender Dosierung von 50, 100 und 200 (4) sowie 400 mg (4, 15) in Kombination mit einem KOK, welches 1 mg Norethindron und 35 µg EE enthielt. Im Vergleich zum Ausgangswert änderte sich keiner der pharmakokinetischen Parameter von Norethindron signifikant. Interessanterweise zeigte sich jedoch eine dosisabhängige Abnahme der AUC von Ethinylestradiol zwischen 18 und 30 %.

**Lamotrigin**

Während eine erste Untersuchung aus dem Jahr 1991 keine einschränkende Effekte von Lamotrigin auf die kontrazeptive Sicherheit von KOKs zeigte (9), ließ sich in einer später durchgeführten pharmakokinetischen Studie doch eine Beeinflussung durch die Komedikation mit Lamotrigin nachweisen (18): Untersucht wurden die Auswirkungen von 300 mg Lamotrigin täglich auf ein 30 µg EE/150 µg LNG-haltiges KOK. Die AUC und C<sub>max</sub> von LNG nahmen geringfügig um 19 % bzw. 18 % ab, während die Pharmakokinetik von EE unbeeinflusst blieb. Die FSH- und LH-Konzentrationen stiegen um das 4,7- bzw. 3,4-fache an, was als ein indirektes Indiz für die Abnahme des Suppressioneffekts auf die hypothalamo-hypophysär-ovariellen Achse interpretiert wer-

**Einfluss verschiedener Anfallssuppressiva auf die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva**

Kontrazeptive Wirkung eingeschränkt	Kontrazeptive Wirkung vermutlich nicht eingeschränkt
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brivaracetam, dosisabhängig*</li> <li>• Carbamazepin</li> <li>• Cenobamat</li> <li>• Eslicarbazepin</li> <li>• Felbamat</li> <li>• Lamotrigin, (geringfügig*)</li> <li>• Oxcarbazepin</li> <li>• Perampanel, dosisabhängig*</li> <li>• Phenobarbital/Primidon</li> <li>• Phenytoin</li> <li>• Rufinamid</li> <li>• Topiramamat, dosisabhängig*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gabapentin</li> <li>• Lacosamid</li> <li>• Levetiracetam</li> <li>• Pregabalin</li> <li>• Tiagabin</li> <li>• Valproat</li> <li>• Vigabatrin</li> <li>• Zonisamid</li> </ul>
* siehe Text	

Tab. 1 (modifiziert und ergänzt nach S2k-LL „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ (10))

**Anfallssuppressiva mit unzureichender Datenlage zum Einfluss auf die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva**

Neue Orphan-Drugs mit fehlenden Interaktionsdaten	
• Cannabidiol	- CYP3A4-Inhibitor, könnte Serumspiegel von Steroidhormonen erhöhen - UGT-Substrat, könnte zu Wechselwirkungen mit Steroidhormonen führen (6)
• Fenfluramin	- aufgrund In-vitro-Daten wahrscheinlich nur geringer CYP3A-Induktor (13)
• Stiripentol	- CYP3A4-Inhibitor, könnte Serumspiegel von Steroidhormonen erhöhen (5)
„Alte“ Anfallssuppressiva mit fehlenden Interaktionsdaten	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clobazam</li> <li>• Ethosuximid</li> <li>• Mesuximid</li> <li>• Sultiam</li> </ul>	

Tab. 2

den muss. Die Progesteronspiegel blieben aber bei allen Frauen unterhalb des eindeutig postovulatorischen Bereichs. Die Effekte von Lamotrigin auf die Wirksamkeit kombinierter hormonaler Kontrazeptiva sind damit im Vergleich zu den stark enzyminduzierenden Anfallssuppressiva (beispielsweise Carbamazepin oder Oxcarbazepin) nur gering ausgeprägt. Sie dürften, wenn überhaupt, nur bei höheren Lamotrigindosierungen von Bedeutung sein.

### Cenobamat

Cenobamat (Zulassung 2021) ist ein wegen seiner oft hohen Wirksamkeit zunehmend eingesetztes neues Anfallssuppressivum, das allerdings vielfältige Arzneimittelwechselwirkungen (Enzyminduktion und -inhibition) zeigt. Es ist ein dosisabhängiger CYP3A4-Induktor: Bei einer Dosis von 200 mg/d (= initiale Zieldosis, Höchstdosis: 400 mg/d) kam es bei gesunden Probanden zu einer Reduktion der AUC des CYP3A4-Substrats Midazolam um 72 %. Es beeinträchtigt deshalb sehr wahrscheinlich auch die Zuverlässigkeit einer hormonellen Kontrazeption. Da es zudem tierexperimentell eine Reproduktionstoxizität bei Spiegeln unterhalb der klinischen Exposition zeigt, sollte eine sichere nicht-hormonelle Verhütungsmethode angewandt werden (8).

### Ethosuximid

Ethosuximid wird in vielen Publikationen, so auch in der aktuellen S2k-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter“, als Anfallssuppressivum geführt, welches nicht im Verdacht steht, die Wirksamkeit kombinierter hormonaler Kontrazeptiva herabzusetzen (10). Dezierte Untersuchungen gibt es hierzu jedoch nicht. Die Substanz wird in erster Linie in der Pädiatrie zur Therapie von Absencen eingesetzt. Im klinischen Alltag erlebt man es jedoch nicht selten, dass auch Jugendliche und junge Erwachsene unverändert mit Ethosuximid behandelt werden. Anders als erwartet, konnten wir zu unserer Überraschung bei einer unserer Patientinnen, die zur Therapie einer idiopathisch generalisierten Epilepsie eine Therapie mit 1.000 mg Etho-

suximid und 900 mg Valproinsäure erhielt, unter Komedikation mit einem 30 µg EE/2 mg Dienogest enthaltenden KOK im Langzyklus (also ohne hormonfreies Intervall) ovulatorische Zyklen nachweisen. Grundsätzlich könnte sich dies durch Non-Compliance bzw. Einnahmefehler erklären. Die Patientin war allerdings hoch motiviert, die Medikation ganz regelmäßig einzunehmen. Ziel war eine Zyklusunterdrückung, um das Auftreten zyklusgebundener katamenialer Anfälle zu unterbinden, was natürlich durch diese Therapie nicht gelang, da die Patientin weiterhin ovulatorische Zyklen hatte. Der Fall legt nahe, dass die Wirksamkeit des KOK durch die Komedikation mit Ethosuximid in diesem Fall stark vermindert wurde.

### Clobazam, Sultiam

Zu Clobazam, einem bei schweren Epilepsien eingesetzten Benzodiazepin, und zu Sultiam, das fast ausschließlich bei Kindern verwandt wird, gibt es keine Daten zu Wechselwirkungen mit KOKs.

### Cannabidiol, Fenfluramin, Stiripentol

Cannabidiol, Fenfluramin und Stiripentol sind sogenannte „Orphan Drugs“ für seltene Epilepsiesyndrome mit meist schwerem Verlauf (Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom). Allerdings gibt es durchaus Patientinnen, bei denen eine sichere Verhütung gewünscht wird. Diese sollte aufgrund unzureichender Datenlage jedoch sicherheits halber nicht durch hormonale Kontrazeptiva erfolgen. Cannabidiol und Stiripentol sind Enzyminhibitoren und könnten deshalb die Spiegel von Steroidhormonen erhöhen (6, 5).

### Wie lässt sich die kontrazeptive Sicherheit unter Anwendung enzyminduzierender Anfallssuppressiva verbessern?

Die einfachste Lösung ist die Einlage einer Spirale, wobei wir in der Regel hochdosierte levonorgestrelhaltige (LNG)-Spiralen/IUDs (52 mg LNG) favorisieren. Da die kontrazeptive Wirkung in erster Linie auf lokalen Mechanismen beruht, ist es sehr unwahrscheinlich,

dass enzyminduzierende Anfallssuppressiva die kontrazeptive Sicherheit dieses Verfahrens einschränken. Diese theoretische Überlegung wird durch eine Beobachtungsserie an Frauen, die mit einer *Mirena* verhüteten und gleichzeitig mit enzyminduzierenden Anfallssuppressiva behandelt wurden, bestätigt (1) und deckt sich auch mit unseren eigenen Erfahrungen.

Um die kontrazeptive Sicherheit von KOKs in Kombination mit Anfallssuppressiva zu optimieren, sollte ein monophasisches Kontrazeptivum verordnet werden, dessen Gestagenanteil möglichst weit oberhalb der Ovulationshemmsdosis angesiedelt ist (s. Tab. 3). Darüber hinaus empfiehlt sich die Anwendung im Langzyklus, also ohne hormonfreies Intervall, um die hypothalamo-hypophysär-ovarielle Achse möglichst nachhaltig zu supprimieren. Für den Fall einer beschleunigten Metabolisierung der in der Pille enthaltenen Sexualsteroiden durch ein Anfallssuppressivum besteht bei kontinuierlicher Einnahme eines gestagenbetonten hormonalen Kontrazeptivums zumindest theoretisch die Möglichkeit, dass die Verhütung über einen noch verbliebenen „Minipilleneffekt“ (u. a. Viskositätszunahme des zervikalen Mukus) erhalten bleibt. Mithilfe serieller Ultraschall- (Follikelgröße?) bzw. Laboruntersuchun-

### Ovulationshemmdosen ausgewählter Gestagene

Gestagen	Dosis (mg/Tag)
Chlormadinonacetat	1,7
Cyproteronacetat	1,0
Desogestrel/3-Keto-Desogestrel	0,06
Dienogest	1,0
Drospirenon	2,0
Gestoden	0,04
Levonorgestrel	0,06
Norethisteron	0,4
Norethisteronacetat	0,5
Nomegestrolacetat	1,25

Tab. 3 (modifiziert nach Kuhl H, Pharmacology of Progestogens (12))

gen (suppressiver Effekt auf die Gonadotropine LH und FSH?) lässt sich der Effekt der Pille auf die Ovarfunktion oft genauer einschätzen. Ist der suppressierende Effekt auf die Ovarialfunktion nicht ausreichend, kann man überlegen, die Gestagensdosierung durch die zusätzliche Gabe eines Gestagens zu verstärken. Trotz der verbesserten Verhütungssicherheit kombinierter hormonaler Kontrazeptiva durch die oben beschriebenen Maßnahmen kann eine 100%ige kontrazeptive Sicherheit unter gleichzeitiger Anwendung von enzyminduzierenden Anfallssuppressiva nicht garantiert werden, sodass zusätzliche kontrazeptive Methoden empfohlen werden sollten, wie z. B. Kondome.

### Effekte kombinierter hormonaler Kontrazeptiva auf den Lamotriginspiegel und die Anfallskontrolle

Die Komedikation mit einem ethinylestradiolhaltigen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum führt zu einer klinisch relevanten Abnahme des Lamotriginspiegels. Dieser Effekt ist seit den ersten Publikationen Anfang der 2000er-Jahre (16, 17) vielfach repliziert worden. Als Ursache dieser interindividuell stark variierenden Schwankungen des Lamotriginspiegels wird eine Induktion der Glukuronidierung (UGT1A4) durch Estrogene, besonders Ethinylestradiol, angesehen. Die Folge ist der beschleunigte Abbau von Lamotrigin. Erste Daten legen nahe, dass möglicherweise auch die Gestagenkomponente Einfluss auf den Abfall des Lamotriginspiegels haben könnte (14).

Der Lamotriginspiegel nimmt im Verlauf der dreiwöchigen Anwendung ethinylestradiolhaltiger kombinierter hormonaler Kontrazeptiva um etwa 50 % ab und steigt innerhalb des siebentägigen hormonfreien Intervalls regelhaft wieder auf etwa 80 % des Ausgangswerts an. Auch bei Anwendung des Vaginalrings (22, 11) oder des Verhütungspflasters muss mit entsprechenden Veränderungen gerechnet werden. Diese Schwankungen des Lamotriginspiegels können für die Patientin relevante Folgen ha-

ben: Besonders problematisch ist hierbei eine Verschlechterung der Anfallskontrolle, insbesondere während der zweiten und dritten Woche der Anwendung. Dies kann im Einzelfall bedeuten, dass bei einer seit Jahren anfallsfreien Patientin plötzlich wieder Anfälle auftreten. Daneben können durch den Wiederanstieg des Lamotriginspiegels im hormonfreien Intervall der Anwendung dosisabhängige Störwirkungen/Überdosierungssymptome auftreten. Wird eine Patientin neu auf Lamotrigin eingestellt und erhält sie zu diesem Zeitpunkt schon ein EE-haltiges kombiniertes hormonales Kontrazeptivum, ist oft zu beobachten, dass sich die Eindosierung von Lamotrigin sehr viel schwieriger und langwieriger gestaltet, als dies normalerweise üblich ist.

Unsere eigenen Daten zeigen, dass sich dieser nachteilige Effekt von Ethinylestradiol auf den Lamotriginspiegel durch die Anwendung von Präparaten, welche auf Estradiol basieren, deutlich reduzieren lässt (21). Ob estetrolhaltige KOKs, die insgesamt nur sehr geringe Effekte auf den Leberstoffwechsel haben, eine Alternative sein könnten, wurde bislang noch nicht systematisch untersucht. Die bislang bei uns hierzu erhobenen Daten reichen derzeit noch nicht aus, um eine Aussage hierzu machen zu können.

### Lamotrigin und Verhütung – was tun?

Prinzipiell lässt sich dem Problem einer Medikamenteninteraktion durch die Einlage einer Spirale aus dem Weg gehen, wie oben dargestellt. Erste publizierte klinische Daten (3) und auch unsere eigenen Erfahrungen sprechen dafür, dass die Einlage eines 52-mg-LNG-IUD keinen nennenswerten Effekt auf den Lamotriginspiegel hat. Es gibt allerdings immer wieder komplexe Situationen, bei denen es nicht nur um das Thema Verhütung geht, sondern auch noch weitere medizinische Probleme angegangen werden sollen. Dies gilt z. B. für Frauen mit einem PCOS oder auch für Patientinnen, bei denen eine zyklusgebundene Erkrankung vorliegt und das therapeutische Ziel eine Unterdrückung der

ovariellen Funktion bzw. der damit verbundenen hormonellen Schwankungen ist (z. B. menstruelle Migräne, kategoriale Epilepsie, prämenstruelle dysphorische Störung/PMDS, hormonelle Schwankungen im perimenopausalen Übergang usw.).

Wird die Anwendung eines ethinylestradiolhaltigen kombinierten hormonalen Kontrazeptivums als erforderlich angesehen, muss dem Problem des hierdurch induzierten Abfalls des Lamotriginspiegels Rechnung getragen werden. Da der Abfall der Lamotriginkonzentration bereits wenige Tage nach dem Start der Einnahme beginnt, ist es empfehlenswert, mit der Dosisanpassung schon etwa eine Woche nach dem Beginn der hormonalen Kontrazeption zu starten. Im Alltag hat es sich bewährt, zunächst einen Ausgangsspiegel vor Beginn der Therapie zu bestimmen. Weitere Kontrollen des Lamotriginspiegels empfehlen sich am Ende von Anwendungswoche 1, 2 und 3. In vielen Fällen ist etwa eine Verdoppelung der initialen Lamotrigindosis notwendig, um die Lamotriginspiegel und damit die Anfallskontrolle aufrechtzuerhalten. Das hormonale Kontrazeptivum sollte im Langzyklus angewendet werden, um Schwankungen des Lamotriginspiegels zu vermeiden. Hierdurch lässt sich das Problem des Auftretens von Störwirkungen im hormonfreien Intervall durch den Anstieg des Lamotriginspiegels beheben und die kontrazeptive Sicherheit maximieren.

Da die Effekte von 17 $\beta$ -Estradiol auf den Lamotriginstoffwechsel geringer ausgeprägt sind als die von Ethinylestradiol, kann die Alternative die Verordnung eines monophasischen 17 $\beta$ -estradiolhaltigen hormonalen Kontrazeptivums sein. Es muss allerdings beachtet werden, dass keine Studien zur kontrazeptiven Sicherheit dieser Kombination vorliegen. Im klinischen Alltag setzen wir dennoch bei Frauen, die mit Lamotrigin behandelt werden, schon seit vielen Jahren vorwiegend estradiolhaltige Präparate im Langzyklus ein. In der Regel ist hierunter nur eine geringfügige Anhebung der Lamotrigindosierung, wenn überhaupt, erforderlich.



Falls eine Patientin Lamotrigin nicht zur Therapie epileptischer Anfälle, sondern z. B. zur Phasenprophylaxe einer bipolaren Störung erhält und eine Verhütung mit einem Kombinationspräparat begonnen werden soll, muss die Lamotrigindosis ebenfalls angepasst werden, um den Lamotriginspiegel im therapeutisch wirksamen Bereich zu halten.

Ob estrogenfreie Ovulationshemmer mit 75 µg Desogestrel oder 4 mg Drospirenon eine Option sein könnten, ist bisher nicht ausreichend untersucht. Wenn man sich für einen solchen Therapieversuch entscheidet, sollten im Zweifelsfall immer Lamotriginspiegel-Kontrollen eingeplant werden, um eine Veränderung des Lamotriginspiegels, die eine Anpassung der Dosis erforderlich machen könnte, nicht zu übersehen. Wie oben ausgeführt, wurde unter Komedication von 300 mg Lamotrigin und einem 30 µg EE/150 µg LNG-haltigen KOK ein geringfügiger Abfall des Levonorgestrelspiegels beobachtet. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass die kontrazeptive Sicherheit einer Kombination bestehend aus Lamotrigin und ei-

nem Gestagenmonopräparat eingeschränkt sein könnte.

### Zurück zu unserem Fall

Bei der Auswahl der Therapie müssen folgende Probleme berücksichtigt werden:

1. Kontrazeptionsbedarf
2. mögliche Medikamenteninteraktion zwischen Lamotrigin und dem hormonalen Kontrazeptivum. Die Einnahme von Levetiracetam stellt in dieser Hinsicht kein Problem dar (s. Tabelle 1 auf S. 575).
3. Notwendigkeit einer Therapie des PCOS mit Oligomenorrhoe und Androgenisierungssymptomen.

Die Einlage einer levonorgestrelhaltigen Spirale wäre möglich. Unter dieser Therapie wäre die endometriale Protektion bei chronisch anovulatorischen Zyklusverläufen sichergestellt. Ungünstige Effekte auf das Hautbild bei nachgewiesener Hyperandrogenämie und Androgenisierungssymptome sind aufgrund der androgenen Partialwirkung von Levonorgestrel jedoch nicht auszuschließen.

Die Verordnung eines ethinylestradiolhaltigen kombinierten hormonalen Kontrazeptivums im Langzyklus wäre ebenfalls möglich. Dies dürfte allerdings eine erhebliche Steigerung der Lamotrigindosierung zur Folge haben.

Aus unserer Sicht wäre ein Therapieversuch z. B. mit *Zoely* (1,5 mg Estradiol/2,5 mg Nomegestrolactat im Langzyklus) gerechtfertigt. Sicherheitshalber empfiehlt es sich, den Lamotriginspiegel zu überwachen und die Effekte auf die ovarielle Funktion bzw. das Ausmaß der erreichten Suppression dieser Therapie sonografisch und gegebenenfalls auch laboranalytisch zu überprüfen. Ob eine Therapie mit einer Kombination aus Estetrol und Drospirenon für solche Patientinnen für die Zukunft eine Lösung sein könnte, muss noch geprüft werden.

### Literatur

Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter [www.frauenarzt.de](http://www.frauenarzt.de)

## Bestens informiert zwischen den Ausgaben.

Nichts mehr verpassen mit dem FRAUENARZT-Newsletter!

### Unser Service für Sie:

- Highlights der aktuellen Ausgabe
- Vorschau auf Artikel der kommenden Ausgabe
- Aktuelle News & Meldungen aus der Industrie
- Veranstaltungen

Jetzt anmelden unter [frauenarzt.de](http://frauenarzt.de)



Verpassen Sie keine wichtigen Fachbeiträge der „Nummer 1“ unter den Facharztstiteln für Gynäkologinnen und Gynäkologen in Klinik und Praxis – jetzt auch digital im Newsletter!



## Literatur

1. Bounds W, Guillebaud J: Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002 Apr;28(2):78–80. doi: 10.1783/147118902101195992. PMID: 12396777
2. Bromley R, Adab N, Bluett-Duncan M, Clayton-Smith J, Christensen J, Edwards K, Greenhalgh J, Hill RA, Jackson CF, Khanom S, McGinty RN, Tudur Smith C, Pulman J, Marson AG: Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Aug 29; 8(8):CD010224. doi: 10.1002/14651858.CD010224.pub3. PMID: 37647086; PMCID: PMC10463554
3. Davis AR, Saadatmand HJ, Pack A: Women with epilepsy initiating a progestin IUD: A prospective pilot study of safety and acceptability. *Epilepsia*. 2016 Nov;57(11):1843–8. doi: 10.1111/epi.13559. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27677612
4. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M: 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 Apr;44(4):540–9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.55602.x. PMID: 12681003
5. EMA Diacomit Product Information. Online verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/diacomit-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_de.pdf)
6. EMA Epidyolex Product Information. Online verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf)
7. EMA Fycompa Product Information. Online verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fycompa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_de.pdf)
8. EMA Ontozry Product Information. Online verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ontozry-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_de.pdf)
9. Holdich T, Whiteman P, Orme M, Back D, Ward S: Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia*. 1991;32(Suppl 1):96
10. Holtkamp M\*, May TW\* (\*geteilte Erstautorenschaft), Berkenfeld R, Bien CG, Coban I, Knake S, Michaelis R, Rémi J, Seeck M, Surges R, Weber Y, et al.: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 19.06.24)
11. King A, Bachman E, Macken MP, Lee J, Gerard EE: Contraceptive vaginal ring reduces lamotrigine levels. *Epilepsy & Behavior* 2020; 111: 107162. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107162
12. Kuhl H: Pharmacology of progestogens. *J Reproduktionsmed Endokrinol*. 2011;8 (Special Issue 1): 157–77
13. Martin P, Czerwiński M, Limaye PB, Ogilvie BW, Smith S, Boyd B: In vitro evaluation suggests fenfluramine and norfenfluramine are unlikely to act as perpetrators of drug interactions. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Jun; 10:e00959 doi: 10.1002/prp2.959
14. Rauchenzauner M, Deichmann S, Pittschieler S, Bergmann M, Prieschl M, Unterberger I, Rösing B, Seger C, Moser C, Wildt L, Luef G: Bidirectional interaction between oral contraception and lamotrigine in women with epilepsy – role of progestins. *Seizure*. 2020 Jan;74:89–92. doi: 10.1016/j.seizure.2019.11.011. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31869755
15. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK: Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1997 Mar;38(3):317–23. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01123.x. PMID: 9070594
16. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL: Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res*. 2001 Nov;47(1-2):151–4. doi: 10.1016/s0920-1211(01)00305-9. PMID: 11673029
17. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T: Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*. 2003 Aug 26;61(4):570–1. doi: 10.1212/01.wnl.0000076485.09353.7a. PMID: 12939444
18. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R: The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Feb;61(2): 191–9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02539.x. PMID: 16433873; PMCID: PMC1885007
19. Stockis A, Rolan P: Effect of brivaracetam (400 mg/day) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive in healthy women. *J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;53(12):1313–21. doi: 10.1002/jcph.187. PMID: 24386664
20. Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N: Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2014 Mar;55(3):e27–31. doi: 10.1111/epi.12535. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24512385
21. Stodieck SRG, Lindenau M, Kluck EK, Schwenkhausen AM: A combined oral contraceptive (COC) containing estradiol-valerate (E2/VAL) and dienogest (DNG) decreases lamotrigine (LTG) serum-levels to a much lesser extent than ethinylestradiol containing COCs. *Epilepsy Currents*. 2011; 12 (Suppl.1):101, (Abstract 1.255)
22. Stodieck SRG, Schwenkhausen A: Lamotrigine plasma levels and combined monophasic oral contraceptives (COC) or a contraceptive vaginal ring. A prospective study in 30 women. *Epilepsia*. 2004;45:187