

Hormonelle Kontrazeption unter antiretroviraler Therapie (ART)

Apothekerinnen Leonie Meemken, Stanislava Dicheva; Gynäkologin Dr. med. Anke Reitter

Foto: Gunther Willinger

HIV-infizierte Frauen unter einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie beschäftigen sich heutzutage mit der Frage der Familienplanung. Hier besteht ein erhöhter Bedarf an Beratung zu Möglichkeiten einer oralen Kontrazeption unter einer antiretroviralen Therapie. Durch zunehmende pharmakokinetische Studien zu Interaktionen zwischen der antiretroviralen Therapie und hormonellen Kontrazeptiva ist es möglich, die richtige Kombination zu finden. In diesem Newsletter möchten wir die verschiedenen Präparate zur hormonellen Kontrazeption beleuchten und die differenzierten Empfehlungen der verschiedenen Applikationsformen mit der ART darstellen.

Hormonelle Kontrazeptiva – ein Überblick

In Deutschland sind momentan 138 Einphasenpräparate, 9 Sequenzialpräparate, 19 Minipillen, 3 Depotspritzen, 1 Verhütungspflaster, 2 Verhütungsringe und 1 Verhütungsimplantat (ohne Reimporte, Stand: 31.12.2014) verfügbar.

Einphasenpräparate beinhalten Ethinylestradiol (EE) als Östrogenkomponente und eine Gestagenkomponente in einer konstanten Dosis über 21 Tage. Die Gestagenkomponente besteht entweder aus den Standardgestagenen Levonorgestrel, Chlormadinonacetat und Norethisteron oder aus den neueren Gestagenen Desogestrel, Drospirenon, Gestoden, Norgestimat, Dienogest. Mikropillen enthalten EE unter 50 µg.

Sequenzialpräparate (i. d. R. Zwei- oder Dreistufenpräparate) beinhalten auch diese Östrogen- bzw. Gestagenkomponenten, aber stufenabhängig in unterschiedlichen Dosierungen. Es wird versucht, die Pillen mehr dem normalen Menstruationszyklus anzupassen. Qlaira®, Zoely® sind zwei neue Präparate mit z. T. neuartiger Formulierung (Qlaira®: Vierphasenschema) und beinhalten erstmals Estradiol, ein natürlich vorkommendes Östrogen, als Östrogenkomponente. Damit werden weniger Nebenwirkungen erwartet.

Minipillen bestehen nur aus einem Gestagen (Levonorgestrel oder Desogestrel). Zwischenblutungen, Abfall der Libido und Akne sind Ursachen für das Absetzen der Pille. Auch die **Dreimonatsspritze** und das **Implantat** beinhalten nur Gestagene. Das Implanon NXT® wirkt über 3 Jahre und besteht aus einem kleinen Kunststoffstäbchen, das auf der Innenseite des Oberarmes unter die Haut implantiert wird. Es wird beim Entfernen im CT und Röntgen besser erkannt als das Vorgängerpräparat. Das Gestagen kann so in kleinsten Mengen gleichmäßig freigesetzt werden. Mit der Minipille (z. B. Cerazette®) kann getestet werden, ob die Verhütung mit diesem Gestagen vertragen wird.

Verhütungsring und **-pflaster** entsprechen Einphasenpräparaten mit EE als Östrogen- und Etonogestrel bzw. Norelgestromin als Gestagenkomponente. Der Verhütungsring wird in die Vagina eingeführt und nach drei Wochen entfernt. In den folgenden 6 Tagen ohne Ring setzt eine menstruations-

ähnliche Blutung ein.

Das thromboembolische Risiko

Bei der hormonellen Verhütung wird nicht die Heilung einer Erkrankung, sondern die Veränderung körperlicher Prozesse bei i. d. R. gesunden Frauen erzielt. Daher sollte das Risikoprofil der Kontrazeptiva entsprechend beurteilt werden. Alle hormonellen Kontrazeptiva können unerwünschte Wirkungen wie u. a. Kopfschmerzen, Übelkeit, Gewichtszunahme, depressive Verstimmungen, Müdigkeit, Akne, Brustschmerzen hervorrufen. Die Einnahme birgt auch ein sog. thromboembolisches Risiko für die Entstehung von Thrombosen und Lungenembolie. Dieses Risiko steigt mit steigender Östrogendosis und ist zusätzlich auch vom Gestagentyp abhängig. 2013 hat der europäische Pharmakovigilanz-Risikobewertungsausschuss (PRAC) eine neue Überprüfung des Risikos venöser Thromboembolien (VTE) unter niedrig dosierten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva veröffentlicht (Tabelle 1).

Als Standardempfehlung gelten Einphasenpräparate mit wenig Östrogen (unter 50 µg), sog. Mikropillen. Vorzuziehen sind Standardgestagene wie Levonorgestrel, Norethisteron, Norgestimat, da diese geringere thromboembolische Risiken bergen. Präparate mit Chlormadinon und Dienogest sind vor allem bei Frauen mit Akne und Androgenisierungsercheinungen geeignet, wobei bei beiden das thromboembolische Risikoprofil aufgrund unzureichender Daten nicht abschließend zu beurteilen ist. Pillen mit höher dosierten Östrogen sind nur dann

Tabelle 1: Häufigkeit VTE unter niedrig dosierten Kontrazeptiva

Kombination	Handelsname (Beispiele)	VTE pro 10.000 Frauenjahre
Nicht-Anwendung von Kontrazeptiva	–	2
EE + LNG	ASUMATE, MINISISTON, SWINGO	5–7
EE + NET	CONCEPLAN, EVE	5–7
EE + DSG	BELINDA, LAMUNA, PREVIVA	9–12
EE + DSR	AIDA, YASMIN, YAZ	9–12
EE + GES	AIDULAN, FEMODENE, MINULET	9–12
EE + NGM	AMICETTE, LYSANDRA	5–7
EE + CMD	BELARA, MADINETTE, VERANA	k. A.
EE + DNG	BONADEA, MAXIM, VALETTE	k. A.
EE + NGMN	EVRA	6–12
EE + ETG	NUVARING, CIRCLLET	6–12

CMD = Chlormadinonacetat; DNG = Dienogest; DSG = Desogestrel; DSR = Drospirenon; EDV = Estradiolvalerat; EE = Ethinylestradiol; ETG = Etonogestrel; GES = Gestoden; LNG = Levonorgestrel; NMG = Nomegestrol; NGMN= Norelgestromin; NET = Norethisteron; NGM = Norgestimat

geeignet, wenn sonst eine Zykluskontrolle nicht möglich ist, oder wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, die den Östrogenabbau im Körper beschleunigen. Zwei- und Dreistufenpräparate weisen geringere Verhütungssicherheit als Einphasenpräparate auf. Es muss sichergestellt werden, dass der Einnahmeplan der unterschiedlichen Phasen durch die Patientin eingehalten werden kann. Der off-label use der Pillen über 3-6 Monate (Long Zyklus) ist nicht möglich und Pillen können nicht ausgetauscht werden. Levonorgestrel in der Minipille verlangt eine Einnahme bei gleicher Uhrzeit, Desogestrel hat ein breiteres Einnahmefenster. Das thromboembolische Risiko ist aufgrund fehlender Östrogene möglicherweise niedriger. Minipillen können während der Stillzeit angewendet werden. Östrogene stören die Milchbildung. Doch aktuell wird HIV-positiven Frauen vom Stillen abgeraten.

Die Depotspritzen für eine 3-monatige Kontrazeption werden Frauen empfohlen, bei denen eine regelmäßige Einnahme der Pille nicht sicherzustellen ist. Es ist aber auch daran zu denken, dass der Zeitpunkt für eine neue Spritze fest eingeplant werden muss, da diese Zeit ansonsten risikoreich ist. Verhütungsring und -pflaster enthalten neuartige Gestagene, deren thromboembolisches Risikoprofil noch unklar ist. Beim Pflaster sind höhere Östrogenkonzentrationen im Blut als bei Einphasenpräparaten möglich. Das thromboembolische Risiko bei Anwenderinnen hormoneller Kontrazeptiva kann erhöht sein, wenn weitere Risikofaktoren bestehen. Dazu gehören: Adipositas (BMI > 30), längere Immobilisierung, größere Operationen, Operationen an Beinen oder Hüfte, familiäre Vorbelastung, Erkrankungen, die mit VTE assoziiert sind, wie Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündli-

che Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung, sowie zunehmendes Alter (>35 Jahre). Auch Flugreisen von mehr als vier Stunden können ein Risikofaktor darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren. Hormonelle Kontrazeptiva sollten bei Frauen mit mehreren dieser Risikofaktoren nicht eingesetzt werden, insbesondere wenn sie über 40 Jahre alt sind.

Fallbeispiel

Eine 38-jährige Patientin nimmt seit 5 Jahren Atripla®. Ihre Viruslast ist unter der Nachweisgrenze. Die Gynäkologin möchte ihr eine Mikropille wie z. B. Microgynon® (Ethinylestradiol (EE) 30 µg, Levonorgestrel 150 µg) verschreiben. Ist eine Kombination mit Atripla® möglich? Welche Alternativen gibt es? [5]

„Pille“: kombinierbar mit der ART?

Efavirenz: Teratogenität

Efavirenz (EFV) ist aufgrund seiner teratogenen Wirkung in Tierversuchen laut Fachinformation in der Schwangerschaft kontraindiziert. [6] Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse von HIV-Kohorten in 2010/2011 berichten über Geburtsergebnisse bei Frauen, die während des ersten Trimesters EFV einnahmen. In dieser Analyse wurde keine erhöhte Gefahr von Geburtsfehlern unter diesen Babys gefunden wenn man sie mit denen der Babys vergleicht, die einer anderen ART ausgesetzt waren. [7,8] In einem Review von Lebendgeburten HIV-infizierter Frauen, die in England und Irland zwischen 1990 und 2007 EFV im 1. Trimester einnahmen, wurde auch kein erhöhtes Risiko von Abnormalitäten festgestellt. [9] In 22 US Kliniken wurde die Toxizität der ART bei HIV-ausgesetzten nicht infizierten Kindern monitoriert. Kongenitale Anomalien (KA) wurden bei 175 von 2580 Kindern festge-

stellt. Es wurden keine individuellen Reverse Transkriptase Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko von KAs assoziiert. Bei den HIV-Pls wurde eine höhere Wahrscheinlichkeit von KAs mit Atazanavir und Ritonavir als Booster festgestellt. Bei Exposition von Atazanavir im ersten Trimester lag das Risiko für KAs im Haut- und Muskel-Skelett-Bereich am höchsten.

Weitere Informationen sind in den Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft zu finden. [11]

Efavirenz: Interaktionspotential

EFV ist schwierig mit der Pille kombinierbar. Bei Gabe von EE 35 µg/Norgestimat 25 µg mit EFV 600 mg QD über 14 Tage blieben die EE-Spiegel zwar unverändert, aber die Spiegel der zwei aktiven Norgestimat-Metabolite sanken um 64% bzw. 83%. [12] Eine erhöhte Norgestimat-Dosis ist zu diskutieren.

Auch die übrigen Gestagene wie Desogestrel [13], Levonorgestrel [14], Norethisteron [15], Medroxyprogesteron [16], Gestoden [17] und Etonogestrel [13] werden über CYP3A4 abgebaut und können deshalb theoretisch den induktiven Effekt von EFV erfahren. Drospirenon wird nicht über CYP3A4 abgebaut [18] und wäre somit eine theoretische Alternative. Nur das VTE-Risiko ist zu beachten.

Übrige antiretrovirale Therapie

1. keine Interaktionen:

NRTIs, Maraviroc, Rilpivirin, Etravirin, Raltegravir und Dolutegravir. [19]

2. eingeschränktes Interaktionspotential:

Für Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) und Elvitegravir/Cobicistat (EVG/Co) wird eine „Pille“ mit einem hohen EE-Anteil von > 30 µg empfohlen. [20] Sowohl für ATV/r als auch für EVG/Co sanken die EE-Spiegel in zwei PK-Studien mit EE 25 µg unter ATV/r um 19% und unter EVG/Co um 25% ab. Die Norgestimat-Spiegel stiegen um 68% bzw. 126% an. [21] Die langfristigen Auswirkungen der erhöhten Norgestimat-Spiegel sind unbekannt. Auf Gestagen-bedingte Nebenwirkungen wie Akne, erniedrigtes HDL-Cholesterin und erhöhte Insulinresistenz bei Frauen mit Diabetes mellitus ist zu achten. [22] Ob andere Pillenpräparate mit anderen Gestagen-Anteilen (z. B. Levonorgestrel, dem Metaboliten des Norgestimat) möglich sind, ist letztlich nicht untersucht. [23]

Handelsübliche Präparate:

Ethinylestradiol 35 µg /Norgestimat: Amicette®, Lysandra beta® (Cilest®, Prami-no® wurden aufgrund einer verlangsamteten Freisetzung zurückgerufen). [24]

Ethinylestradiol 30 µg/Levonorgestrel: Levostrol®, Microgynon®, Madonella®, Ovranelle®, Selina®

Interaktionspotential zwischen der ART und hormonellen Kontrazeptiva ^[38]

	Pille Östrogen/Gestagen	Pille Gestagen	3-Monats spritze (DMPA)	Hormon Pflaster	Implanon NTX®	Pille danach PiDaNa®, Ellaone®
NRTIs						
TDF/3TC	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.
PIs						
ATV/r 300/100 mg QD <small>[20, 21, 25]</small>	Amicette®, Lysandra® EE: > 30 µg, geprüf- tes Gestagen: NGM, NW beobachten	kleines n evtl. möglich, NED 50% ↑	k. D.	k. D.	k. D.	k. D. theoretisch Gestagen ↑
DRV/r DRV/C 600/100 mg BID <small>[19, 25, 32]</small>	DRV/r: EE-Cmin ↓ 62%, NED-Cmin ↓ 30%	kleines n, evtl. mög- lich, NED 50% ↑	k. D.	k. D.	k. D.	k. D. theoretisch Gestagen ↑
FPV/r <small>[19]</small>	APV-Cmin 20%, evtl. reduzierte Wirkung EE-Cmin ↑ 45%, NED-Cmin: ↑ 18%	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.
LPV/r <small>[19, 25]</small>	EE-C min ↓ 58% NED-Cmin ↓ 32%	kleines n, evtl. mög- lich, NED 50% ↑	möglich, NW beobachten.	kleines n, Kontra- zeptive Wirkung gegeben	k. D.	k. D. theoretisch Gestagen ↑
NNRTIs						
EFV <small>[19, 14]</small>	Potential für niedrige Gestagen-Spiegel. EE, Norgestimat unverändert, aktive Metaboliten: Norel- gestromin ↓ 64 %, L ↓ 83 % ^[2]	L ↓ 54 %	möglich, NW beob- achten.	k. D.	k. D.	L ↓ 54 %
NVP <small>[19]</small>	1. EE: AUC ↓ 20%, NED: AUC ↓ 19% ^[16] 2. EE: AUC ↓ 29%, NED: AUC ↓ 18% ^[33]	k. D. induziert theo- retisch Gestagen Abbau	möglich, NW beob- achten	k. D.	keine Schwanger- schaften bei 33 Frauen	k. D.
ETV <small>[19]</small>	EE ↑ 22%, NED Cmin ↓ 22% → möglich	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.
RLV <small>[19]</small>	EE ↑ 17 % NED unverändert	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.	k. D. theoretisch möglich
CCRS INH						
MVC 100 mg 2 x tgl. <small>[19]</small>	EE, L unverändert Daten mit MVC 300 mg BID fehlen. ^[3]	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.	k. D.
IGH						
RAL <small>[19]</small>	EE, NGM-Metabolit unverändert	k. D. theoretisch möglich	k. D.	k. D.	k. D.	k. D. theoretisch möglich
EVG/Co <small>[19, 20]</small>	Amicette®, Lysandra® EE: > 30 µg EE, ge- prüftes Gestagen: NGM, NW beob- achten	k. D. theoretisch Gestagen ↑	k. D.	k. D.	k. D.	k. D. theoretisch Gestagen ↑
DTG <small>[15]</small>	EE, NGM-Metabolit unverändert	k. D. theoretisch möglich	k. D.	k. D.	k. D.	k. D. theoretisch möglich

Gastautorinnen:



Stanislava Dicheva, Apothekerin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, -politik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.



Dr. med. Anke Reitter, Chefarztin, Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Krankenhaus Sachsenhausen in Frankfurt. Fellow of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; areitter@khs-ffm.de, <http://www.khs-ffm.de>

Ethinylestradiol (EE)/Norethindron (NED) o. Norgestimat (NGM) o. Levonorgestrel (L), keine Daten (k. D.)

■ Kombination möglich ■ Kombination vermeiden ■ Kombination evtl. möglich aufgrund von Datenlage oder theoretischen Überlegungen

↑ Spiegel steigen; ↓ Spiegel fallen

Literatur: das komplette Literaturverzeichnis finden Sie auf www.inxfo.de.

3. erste Daten: Gestagen-haltige orale Kontrazeptiva:

In einer PK-Studie mit 15 Probandinnen unter einem HIV-PI-Regime (ATV/r (n=10), ATV (n=1), Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) (n=3), Darunavir/Ritonavir (DRV/r) (n=2)) und 0,35 mg Norethisteron wurden um 50% höhere Norethisteron-Spiegel gemessen als bei den Kontrollen. Die Halbwertszeit änderte sich nicht. Die erhöhten Spiegel werden durch den primären Abbau über CYP3A4 erklärt, der von den HIV-PIs gehemmt wird. [25] Norethisteron hat eine große therapeutische Breite. Damit könnte niedrig dosiertes Norethisteron mit HIV-PIs eine Option werden.

Handelsübliche Präparate:

Conceplan M[®], Eve 20[®] (0,5 mg), Synphasec[®], Trinovum[®] (1,0 mg)

„3-Monats-Spritze“

PK-Studien zeigen, dass Depotmedroxyprogesteronacetat (DMPA) mit LPV/r, EFV und Nevirapin (NVP) möglich ist. [15]

Bei 17 HIV-positiven Frauen mit EFV wurden keine veränderten EFV-Spiegel 4 Wochen nach DMPA-Gabe gemessen. 16 HIV-positive Frauen mit NVP zeigten einen geringen Anstieg der NVP-Spiegel unter DMPA-Gabe nach 4 Wochen. Nach 12 Wochen trat bei keiner Frau eine Schwangerschaft ein und bei keiner Frau wurde eine Progesteron-induzierte Ovulation festgestellt. DMPA hatte keinen Einfluss auf die CD4-Zellzahl und HIV-RNA. [26,27] Auch LPV/r kann mit DMPA kombiniert werden. 24 HIV-positive Frauen vertrugen die Kombination gut. Es kam zu keiner Ovulation, die DMPA-Spiegel lagen 46% über den historischen Kontrollen, doch die Nebenwirkungsart und -stärke war

vergleichbar. Auf Nebenwirkungen ist zu achten. [28] Bei jungen und älteren Patientinnen mit DMPA ist die Knochendichte regelmäßig zu messen. Denn reduzierte Östrogenspiegel von mehr als einem Jahr können die Knochendichte verringern. [5,29]

Transdermales Hormonpflaster: Evra[®] (EE, Norelgestromin)

Das Hormonpflaster wurde bei 8 HIV-positiven Frauen unter LPV/r untersucht und mit 24 Frauen ohne ART verglichen. Außerdem wurden die EE-Spiegel nach oraler Einzelgabe der „Pille“ (EE/NGMN) vor Anbringen des Hormonpflasters gemessen und in Folge mit den EE-Spiegeln nach Applikation des Pflasters verglichen. Unter LPV/r sanken im Vergleich zu Kontrollen ohne ART die medianen Pflaster-EE-Spiegel um 45%, die „Pillen“-EE-Spiegel um 55%. Die NGMN-Spiegel stiegen um 83% in der LPV/r-Gruppe gegenüber den Kontrollen. Vogler et al. schlussfolgerten, dass trotz veränderter Kinetik von EE und NGMN unter LPV/r die kontrazeptive Wirkung des Hormonpflasters erhalten blieb. [34]

Verhütungsringe: NuvaRing[®] und Circlet[®]: (Ethinylestradiol, Etonogestrel)

Der Ring ist v. a. mit NNRTIs und HIV-PIs zu vermeiden [35], da die Hormone theoretisch mit der ART interagieren können. NRTIs, Maraviroc, Rilpivirin, Etravirin, Raltegravir und Dolutegravir sind theoretisch kombinierbar.

Verhütungsimplantat: Implanon NXT[®] (Etonogestrel)

Aus Kenia gibt es eine Studie über 33 Frauen, die NVP unter Implanon[®] einnahmen und nicht schwanger wurden. [36] Eine

Kombination mit NVP ist eventuell möglich. Unter EFV wurde vermehrt über ein Versagen der kontrazeptiven Wirkung mit Implanon[®] berichtet. Für die übrige ART gibt es keine Daten. Mit HIV-PIs ist evtl. eine Kombination aufgrund der Daten zur Minipille möglich. [38]

Intrauterinpressare/Hormonspirale

Kupfer- und Goldspiralen können mit der ART kombiniert werden, da sie keine Hormone enthalten. Die Gestagenspiralen (Mirena[®], Jaydess[®]-Levonorgestrel) können mit der ART angewendet werden, da die Spirale an sich schon kontrazeptiv wirkt. Mirena[®] ist indiziert und wirkt bei Hypermenorrhoeen.

Conclusio: Es gibt verschiedene Optionen, die mit der Patientin besprochen werden sollten. Der Faktor einer zusätzlichen Tablette am Tag ist zu beachten.

„Pille danach“ – PiDaNa[®] (Levonorgestrel)/Ellaone[®] (Ulipristal)

Eine Levonorgestrel Gabe sollte bis spätestens 72 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr erfolgen. Unter HIV-PIs werden erhöhte Levonorgestrel-Spiegel erwartet, unter EFV sanken Levonorgestrel-Spiegel um 54%. Hier findet man in der Literatur eine Empfehlung (off-Label) zur Verdopplung der Levonorgestrel-Dosis auf 3mg. [38] Ulipristal wird über CYP3A4 abgebaut. Mit CYP-3A4 Induktoren wie z. B. EFV und NVP können theoretisch auch die Ulipristal-Spiegel sinken und die Wirksamkeit beeinträchtigen. Eine Kombination ist wahrscheinlich schwierig. [39,40]

UNSERE EXPERTEN

Dermatologie: Dr. med. Robert Jablonka **Endokrinologie:** PD Dr. med. Frank Ackermann **Gynäkologie:** PD Dr. med. Andrea Gengelmaier
Hepatology: Dr. med. Patrick Ingiliz, PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken
Infektiologie: Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Dr. med. Jan Sieh, Dr. med. Christoph Wyen
Innere Medizin: Dr. med. Christoph Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. phil. Eva Wolf, MPH
Lipidologie: Prof. Dr. med. Werner O. Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke
Neurologie: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt, Dr. med. Thorsten Rosenkranz **Onkologie:** PD Dr. med. Christian Hoffmann
Pädiatrie: Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmakologie:** Dipl. Pharm. Nico Kraft
Pharmazie: Pharmazeutin Nikola Hanhoff, Pharmazeutin Leonie Meemken **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst
Psychiatrie: Dr. med. Christian Perro **Substitution:** Dr. med. Markus Müller **Virologie:** Dipl. Biol. Patrick Braun, PD Dr. med. Jens Verheyen
Arzt- und Medizinrecht: Rechtsanwalt Christoph Klein

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



InXFO hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Impressum: INXFO-GbR, Hinzstraße 17, 50937 Köln

Logistikteam: Patrick Braun, Tim Kümmerle, Leonie Meemken, Eva Wolf, Christoph Wyen;

technischer Support: Stefan Preis, CLINOVATE



Literatur

- 1 Bopp A, Herbst V. Stiftung Warentest, Berlin
- 2 Fachinformationen der einzelnen Präparate, verfügbar unter: www.fachinfo.de
- 3 EMA: PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks, 11. Okt. 2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/10/WC500151960.pdf
- 4 EMA: Combined hormonal contraceptives, undatiert http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000581.jsp&mid=WC0b01ac05806b6b24
- 5 Vortrag, Drug-Drug Interaction Workshop, 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 6. 11. 2010, Glasgow.
- 6 Sustiva Fachinformation, BMS 2014.
- 7 Ford N et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS* 2010; 24:1461–1470.
- 8 Ford N et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011; 25:2301–2304.
- 9 Townsend CL et al. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born of HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990–2007. *AIDS* 2009; 23:519–524.
- 10 Williams PL et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr.* 2015; 169:48–55.
- 11 BHIVA pregnancy guidelines. *HIV Medicine* 2012; 13(Suppl2) 87–157.
- 12 Sevinsky H et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetic of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative woman. *Antivir Ther* 2011; 16:149–56.
- 13 Korhonen T et al. The role of CYP2C and CYP3A in the disposition of 3-keto-desogestrel after administration of desogestrel. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60:69–75.
- 14 Moreno I et al. Influence of CYP3A4/5 polymorphisms in the pharmacokinetics of levonorgestrel: a pilot study. *Biomedica.* 2012;32:570–7.
- 15 Korhonen T et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro biotransformation of lynestrenol and norethindrone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 110:56–66.
- 16 Kobayashi K. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res.* 2000;6:3297–303.
- 17 Ward S et al. Metabolism of gestodene in human liver cytosol and microsomes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;46:235–43.
- 18 Ch.odd.org. peer reviewed open drug database. April 2014.
- 19 Interaktionsdatenbank des General Hospital in Toronto. www.tthivclinic.com.
- 20 Schweizer Kompendium, 2014.
- 21 Zhang J et al. Effect of ATV/r on the Pharmacokinetic of Ethinylestradiol and 17-Deacetyl Norgestimat in Healthy Female Subjects. *Antivir Ther.* 2011; 16:157–64.
- 22 Reyataz Fachinformation, BMS, 2014.
- 23 Hammond GL et al. Serum distribution of the major metabolites of norgestimate in relation to its pharmacological properties. *Contraception.* 2003; 67:93–9.
- 24 www.aerzteblatt.de/nachrichten/54667/Kontrazeptiva-Rueckruf-wegen-verminderter-Hormonfreisetzung.
- 25 Atrio J et al. Effect of protease inhibitors on steady-state pharmacokinetics of oral norethindrone contraception in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 65:72.
- 26 Cohn SE et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81:222–7.
- 27 Watts DH et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on ART: ACTG A5093. *Contraception* 2008;77; 84–90.
- 28 Cohen SE et al. PK Study of Depot Medroxyprogesterone Acetate in HIV+Women On Lopinavir/Ritonavir: ACTG 5283. Abstract 514b. CROI, Boston 3–6.3.2014.
- 29 Zhang MH et al. Effect of depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in adolescent women. *Chin Med J.* 2013;126:4043–7.
- 30 Vogler MA et al. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG Trial A5188. *J AIDS* 2010; 55:473–82.
- 31 NuvaRing Fachinformation, MSD, 2014.
- 32 Hubacher D et al. Effect of concurrent use of antiretroviral therapy and levonorgestrel subdermal implant for contraception on CD4 counts: a prospective cohort study in Kenya. *J Int AIDS Soc.* 2013; 16:18448.
- 33 Implanon Fachinformation, MSD, 2014.
- 34 Carten ML. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012; 137:192.
- 35 Ellaone, Fachinformation, HRA Pharma 2014.
- 36 Sekar V et al. Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and darunavir with low-dose ritonavir in healthy women. *Antivir Ther* 2008; 13:563–9.
- 37 Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *JAIDS* 2002; 29:471–477.
- 38 Robinson Contraception for the HIV-Positive Woman: a review of interaction between hormonal contraception and antiretroviral therapy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012; 2012:890160
- 39 Stahl V. Pille & Co bei HIV. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2014; 51:1–7.