

Hormonelle Kontrazeption unter einer antiretroviralen Therapie (ART)

Prof. Dr. med. Günther Häusler,
Prof. Dr. med. Armin Rieger,
Apothekerin Leonie Meemken



Die Kombinationsmöglichkeiten der ART mit Präparaten zur hormonellen Kontrazeption haben sich aufgrund zunehmender Studiendaten vergrößert. Für die antiretroviralen Medikamente gibt es differenzierte Empfehlungen zu verschiedenen Applikationsformen.

FALLBEISPIEL

Eine 38-jährige Patientin nimmt seit 5 Jahren Atripla®. Ihre Viruslast ist unter der Nachweisgrenze. Die Gynäkologin möchte Ihr Microgynon® (Ethinylestradiol (EE) 30 µg, Levonorgestrel 150 µg) verschreiben, um einen regelmäßigen Hormonzyklus herbeizuführen. Die Unregelmäßigkeiten hatte sie schon vor dem HIV-Therapiestart. Ist eine Kombination mit Atripla® möglich? Welche Alternativen gibt es?¹

Efavirenz und Teratogenität:

Efavirenz (EFV) ist aufgrund seiner teratogenen Wirkung in Tierversuchen laut Fachinformation in der Schwangerschaft kontraindiziert². Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse von HIV-Kohorten in den Jahren 2010 und 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^{3,4}. 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 Abnormitäten festgestellt⁵. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um sicher zu gewährleisten, dass eine präpartale ART kein erhöhtes Risiko darstellt. Bis dahin ist die Datenlage mit der schwangeren HIV-Patientin zu diskutieren⁶. Weitere Informationen zu der übrigen ART sind in den Schwangerschaftsguidelines zu finden⁷.

Interaktionspotential von EFV mit Pillenpräparaten:

EFV in Atripla® ist schwierig mit der Pille zu kombinieren. Bei Gabe von EE 35 µg/Norgestimat 25 µg mit EFV 600 mg über 14 Tage blieben die EE-Spiegel zwar unverändert, aber die Spiegel der zwei aktiven Norgestimat-Metabolite sanken um 64% bzw. 83%⁸. Eine erhöhte Norgestimat-Dosis ist zu diskutieren. Auch die übrigen Gestagene wie Desogestrel⁹, Levonorgestrel¹⁰, Norethindron¹¹, Medroxyprogesteron¹², Gestoden¹³ und Etonogestrel⁹ werden über CYP3A4 abgebaut und können deshalb theoretisch den induktiven Effekt von EFV erfahren. Drospirenon, z.B. in Yasmin®, wird nicht über CYP3A4 abgebaut¹⁴ und wäre somit theoretisch ein mögliches alternatives Präparat, was für eine pharmakokinetische (PK)-Studie interessant wäre.

„Pille“ – orale Kontrazeption

+ VORTEILE:

- Sichere Verhütung
- Gute Steuerbarkeit der Verhütung (on/off-Verhalten)
- Gute Zykluskontrolle/-steuerbarkeit
- Erwünschte Nebenwirkungen (regelmäßiger Zyklus, weniger Dysmenorrhoe, weniger Akne, Brustwachstum)

- NACHTEILE:

- Erhöhtes Thromboserisiko (vor allem in den ersten 3 Monaten)
- Kein „eigener Zyklus“
- Gelegentlich Gewichtszunahme, Libidoverlust
- Erfordert „Einnahmedisziplin“

Empfehlenswert für Frauen:

- Die unter Blutungsstörungen oder Endometriose leiden

Kombinationsmöglichkeiten mit der übrigen antiretroviralen Therapie:

1. Keine Interaktionen:

NRTIs, Celsentri®, Edurant®, Intelence®, Isentress® und Tivicay®¹⁵.

2. Eingeschränktes Interaktionspotential:

Für Reyataz®/Norvir® (ATV/r) und Stribild® (TDF/FTC/EVG/c) wird eine „Pille“ mit einem hohen EE-Anteil von $\geq 30 \mu\text{g}$ empfohlen^{16,18}. Sowohl für ATV/r als auch für Stribild® sanken die EE-Spiegel in zwei PK-Studien mit EE $25 \mu\text{g}$ unter ATV/r um 19% und unter Stribild® um 25% ab. Die Norgestimat-Spiegel stiegen um 68% bzw. 126% an^{16,17}. 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^{15,18}. Ob andere Pillenpräparate mit anderen Gestagen-Anteilen (z. B. Levonorgestrel, dem Metaboliten des Norgestimat) möglich sind, ist letztlich nicht untersucht¹⁹.

Handelsübliche Präparate:

Ethinylestradiol $35 \mu\text{g}$ /Norgestimat: Amicette®, Lysandrabeta®, Cilest® und Pramino® sind aufgrund einer geringfügig verlangsamten Freisetzung zurückgerufen worden²⁰.

Ethinylestradiol $30 \mu\text{g}$ /Levonorgestrel: Levostrol®, Microgynon®, Madonella®, Ovranette®, Selina®

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), LPV/r (n=3), DRV/r (n=2)) und $0,35 \text{ mg}$ Norethindron wurden um 50% höhere Norethindron-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 wird²¹. Norethindron hat eine große therapeutische Breite. In Pillenpräparaten mit EE sind teilweise $1,5 \text{ mg}$ Norethindron enthalten, mehr als 4-fach so viel wie in einer reinen Tablette Norethindron mit $0,35 \text{ mg}$. Die Spannweite der Norethindron-Spiegel in dieser Studie war vergleichbar mit denen früher klinischer Studien^{22,23}. Damit scheint die Gestagen-haltige Pille mit HIV-PIs eine Option zu sein.

Handelsübliche Präparate:

Norethisteron $0,35 \text{ mg}$ (Norethindron): Micronovum®, Noriday®

„3-Monats-Spritze“

Depo Clinovir®, Depo Provera®

(Depotmedroxyprogesteronacetat)

+ VORTEILE:

- Umgehung der Magen-Darm-Passage, da Injektion in den Oberarm
- Das Risiko des Einnahmefehlers ist reduziert
- Eine (meist erwünschte) Hypo- bis Amenorrhoe

- NACHTEILE:

- Gelegentlich Blutungsstörungen (unvorhersehbare Durchbruchblutungen, die auch lange und stark sein können)
- Lange sekundäre Amenorrhoe/Zyklusunregelmäßigkeiten nach dem Absetzen (bei noch bestehendem Kinderwunsch kontraindiziert)

Empfehlenswert für Frauen:

- Die einen abgeschlossenen Kinderwunsch haben
- Die häufig Zeitzonen wechseln
- Die Probleme mit der regelmäßigen Einnahme oraler Kontrazeptiva haben

PK-Studien zeigen, dass Depotmedroxyprogesteronacetat (DMPA) mit Kaletra®, Stocrin® und Viramune® möglich ist¹⁵. Bei 17 HIV-positiven Frauen mit Stocrin® (EFV) wurden keine veränderten EFV-Spiegel 4 Wochen nach DMPA-Gabe gemessen. 16 HIV-positive Frauen mit Viramune® (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^{24,25}. Auch Kaletra® (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 achten²⁶. 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^{1,27}.

Transdermales Hormonpflaster

Evra® (Ethinylestradiol und Norelgestromin)

+ VORTEILE:

- Umgehung der Magen-Darm-Passage
- Das Risiko des Einnahmefehlers ist reduziert
- Kontrolle durch gut sichtbares Pflaster hoch

- NACHTEILE:

- Pflaster sichtbar

Empfehlenswert für Frauen:

- Die orale Kontrazeptiva schlecht vertragen
- Die häufig Zeitzonen wechseln
- Die Probleme mit der regelmäßigen Einnahme oraler Kontrazeptiva haben

Das Hormonpflaster (EE und Norelgestromin (NGMN)) 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/Norelgestromin) 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 Spiegel der Pflaster-Gestagen-Komponente (NGMN) stiegen um 83% in der LPV/r-Gruppe gegenüber den Kontrollen. Vogler et al. zogen daraus die Schlussfolgerung, dass trotz veränderter Kinetik von EE und NGMN unter LPV/r die kontrazeptive Wirkung des Hormonpflasters erhalten blieb²⁸.

Verhütungsring

NuvaRing® (Ethinylestradiol und Etonogestrel)

Der Kunststofferring wird in die Vagina eingeführt und nach drei Wochen wieder entfernt. In den folgenden 7 Tagen ohne Ring setzt eine menstruationsähnliche Blutung ein.

+ VORTEILE:

- Umgehung der Magen-Darm-Passage
- Das Risiko des Einnahmefehlers ist reduziert
- Teilweise positiver Einfluss auf Vita Sexualis beschrieben

- NACHTEILE:

- Fremdkörper in der Scheide
- Gelegentlich vermehrter Fluor
- Kontrolle etwas schwierig

Empfehlenswert für Frauen:

- Die orale Kontrazeptiva schlecht vertragen, oder unter Nebenwirkungen (wie z.B. zu geringer Lubrikation, verminderte Libido) leiden
- Die häufig Zeitzonen wechseln
- Die Probleme mit der regelmäßigen Einnahme oraler Kontrazeptiva haben

Interaktionspotential:

Der Ring ist mit der ART zu vermeiden²⁹, da es keine Studien gibt und Hormone theoretisch mit der ART interagieren können.

Hormonimplantat**Implanon® (Etonorgestrel)**

Implanon® wirkt über 3 Jahre und besteht aus einem kleinen Kunststoffstäbchen, das auf der Innenseite des Oberarmes unter die Haut implantiert wird. Das Gestagen kann so in kleinsten Mengen gleichmäßig freigesetzt werden. Mit der Minipille Cerazette® kann getestet werden, ob die Verhütung mit diesem Gestagen vertragen wird.

+ VORTEILE:

- Hohe kontrazeptive Sicherheit
- Das Risiko des Einnahmefehlers fällt weg
- Eine (meist erwünschte) Hypo- bis Amenorrhoe

- NACHTEILE:

- Relativ hohe Kosten
- Gelegentlich Blutungsstörungen
- Entfernung manchmal mühsam

Empfehlenswert für Frauen:

- Die in den nächsten 3 Jahren keinen Kinderwunsch haben (als Langzeitkontrazeption konzipiert, Entfernung aber jederzeit möglich)
- Die häufig Zeitzonen wechseln
- Die Probleme mit der regelmäßigen Einnahme oraler Kontrazeptiva haben

Interaktionspotential:

Aus Kenia gibt es eine Studie über 33 Frauen, die Viramune® unter Implanon® einnahmen und nicht schwanger wurden³¹. Über das Versagen der kontrazeptiven Wirkung von Implanon® unter EFV wurde bereits berichtet. Für die übrige ART gibt es keine Daten, deshalb ist sie mit Implanon® zu vermeiden³⁰.

Intrauterinpressare**(Spirale)****+ VORTEILE:**

- Hohe Sicherheit
- Kein hormoneller Einfluss (normaler „eigener“ Zyklus)
- Kein Risiko eines Einnahmefehlers

- NACHTEILE:

- „Kleiner Eingriff“
- Fremdkörper in der Gebärmutter
- Kontrolle etwas schwierig
- Menstruation manchmal etwas stärker/länger

Empfehlenswert für Frauen:

- Die in den nächsten 3–5 Jahren keinen Kinderwunsch haben (als Langzeitkontrazeption konzipiert, Entfernung aber jederzeit möglich)
- Die Probleme mit der regelmäßigen Einnahme oraler Kontrazeptiva haben
- Die keine Hormone einnehmen wollen/können
- Die häufig Zeitzonen wechseln

Interaktionspotential:

Intrauterinpressare können mit der ART kombiniert werden, da sie keine Hormone enthalten.

Hormonspirale**Mirena® (Levonorgestrel)**

Sie wird v.a. bei Menstruationsbeschwerden eingesetzt.

+ VORTEILE:

- Höchste Sicherheit
- Kein Risiko eines Einnahmefehlers
- Eine (meist erwünschte) Hypo- bis Amenorrhoe

- NACHTEILE:

- „Kleiner Eingriff“
- Fremdkörper in der Gebärmutter
- Manchmal unvorhersehbare Durchbruchblutungen (meistens sehr schwach)
- Kontrolle etwas schwierig
- Selten hormonell bedingte Nebenwirkungen

Empfehlenswert für Frauen:

- Die in den nächsten 5 Jahren keinen Kinderwunsch haben (als Langzeitkontrazeption konzipiert, Entfernung aber jederzeit möglich)
- Die unter Blutungsstörungen oder Endometriose leiden
- Die Probleme mit der regelmäßigen Einnahme oraler Kontrazeptiva haben
- Die häufig Zeitzonen wechseln

Interaktionspotential:

Die Hormonspirale kann theoretisch mit der ART angewendet werden, da die Spirale an sich schon kontrazeptiv wirkt.

CONCLUSIO

Für die Patientin in unserem Fall ist eine 3-Monats-Spritze möglich, welche auch bei einem Wechsel zu Viramune® und Kaletra® funktioniert. Weiter ist das Hormonpflaster mit Kaletra® sinnvoll und die Pillenpräparate mit NRTIs, Celsentri®, Edurant®, Isentress®, Intelence® und Tivicay® möglich. Für Reyataz®/Norvir® und Stribild® ist ein Präparat mit Ethinylestradiol von mindestens 30 µg und Norgestimat zu verwenden. Intrauterinpressare (Spiralen) wirken an sich schon kontrazeptiv.

Was ist noch 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 Stocrin® sanken Levonorgestrel-Spiegel um 54%. Hier wird eine Dosiserhöhung von Levonorgestrel diskutiert³².

Ulipristal wird über CYP3A4 abgebaut. Bei bestehender HIV-Therapie mit Stocrin® und Viramune® können theoretisch die Ulipristal-Spiegel sinken. Mit HIV-PIs können die Ulipristal-Spiegel ansteigen, sodass mit vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen ist^{33,34}.

UNSERE EXPERTEN

Leonie Meemken (Pharmazeutin)
Prof. Dr. med. Günther Häusler (Gynäkologe)
Prof. Dr. med. Armin Rieger (HIV-Spezialist)

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an unsere Experten. Den Newsletter inklusive Literatur und das Anfrageformular finden Sie unter: www.meettheexperts.at

Übersicht: Interaktionspotential zwischen der ART und hormonellen Kontrazeptiva

Hormone ART	Pille Östrogen/Gestagen	Pille Gestagen	3-Monatsspritze (DMPA)	Hormon- Pflaster	Nuva- Ring®	Pille danach PiDaNa® Ellaone®
NRTIs						
TDF/3TC	✓	● k.D.	● k.D.	● k.D.	● k.D.	● k.D.
PIs						
ATV/r 300/100 mg QD ^{17,21}	✓ Amicette®, Lysandra® EE: ≥ 30 µg, geprüftes Gestagen: NGM, NW beobachten	● kleines n evtl. möglich, NED 50% ↑	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	● k.D. theoretisch Gestagen ↑
DRV/r 600/100 mg BID ^{15,21}	✗ EE-Cmin ↓ 62%, NED-Cmin ↓ 30%	● kleines n evtl. möglich, NED 50% ↑	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	● k.D. theoretisch Gestagen ↑
FPV/r ¹⁵	✗ APV-Cmin 20%, evtl. reduzierte Wirkung EE-Cmin ↑ 45%, NED-Cmin ↑ 18%	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	✗
LPV/r ^{15,21}	✗ EE-C min ↓ 58% NED-Cmin ↓ 32%	● kleines n: evtl. möglich, NED 50% ↑	✓ möglich, NW beobachten	✓ kontra- zeptive Wirkung gegeben	✗ k.D.	● theoretisch Gestagen ↑
NNRTIs						
EFV ^{15,8}	⊗ Potential für niedrige Gestagen-Spiegel. EE, Norgestimat unverändert, aktive Metaboliten: Norelgestromin ↓ 64%, L ↓ 83% ²	✗ L ↓ 54%	✓ möglich, NW beobachten	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ L ↓ 54%
NVP ^{15,35}	✗ 1. EE: AUC ↓ 20%, NED: AUC ↓ 19% ¹⁶ 2. EE: AUC ↓ 29%, NED: AUC ↓ 18% ²³	✗ k.D. induziert theoretisch Gestagen Abbau	✓ möglich, NW beobachten	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.
ETV ¹⁵	✓ EE ↑ 22%, NED Cmin ↓ 22% => möglich	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.
RLV ¹⁵	✓ EE ↑ 17% NED unverändert	● k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	● k.D. theore- tisch möglich
CCR5 INH						
MVC 100 mg 2 x tgl. ¹⁵	✓ EE, L unverändert Daten mit MVC 300 mg BID fehlen ³	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.
IGH						
RAL ¹⁵	✓ EE, NGM-Metabolit unverändert	● k.D. theore- tisch möglich	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	● k.D. theore- tisch möglich
ELV/Cobi ¹⁵	✓ Amicette®, Lysandra® EE: >30 µg EE, geprüftes Gestagen: NGM, NW beobachten	● k.D. theoretisch Gestagen ↑	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	● k.D. theoretisch Gestagen ↑
DTG ¹⁵	✓ EE, NGM-Metabolit unverändert	● k.D. theore- tisch möglich	✗ k.D.	✗ k.D.	✗ k.D.	● k.D. theore- tisch möglich

(EE) Ethinylestradiol, (NED) Norethindron, (NGM) Norgestimat, (L) Levonorgestrel, (k.D.) keine Daten
1) keine Daten aber wahrscheinlich möglich auf Basis theoretischer Überlegungen, 2) unzureichende Daten

✓ Kombination möglich ✗ Kombination vermeiden ● Kombination evtl. möglich aufgrund von Datenlage oder theoretischen Überlegungen

IMPRESSUM:

ÖSTERREICHISCHE AIDS GESELLSCHAFT, Buchfeldgasse 4/14, A-1080 Wien | **Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts:** Leonie Meemken, info@meettheexperts.at | **Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Günther Häusler, AKH Wien, Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, guenther.haeusler@meduniwien.ac.at. Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.



QUELLEN

- ¹ Vortrag, Drug-Drug Interaction Workshop, 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 6. 11. 2010, Glasgow.
- ² Sustiva Fachinformation, BMS 2014.
- ³ Ford N et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and metaanalysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS* 2010; 24:1461-1470.
- ⁴ Ford N et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011; 25:2301-2304.
- ⁵ 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.
- ⁶ BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2014; 15: 1-85.
- ⁷ BHIVA pregnancy guidelines. *HIV Medicine* 2012; 13 (Suppl 2): 87-157.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ Moreno I et al. Influence of CYP3A4/5 polymorphisms in the pharmacokinetics of levonorgestrel: a pilot study. *Biomedica*. 2012; 32:570-7.
- ¹¹ 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.
- ¹² Kobayashi K. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res*. 2000; 6:3297-303.
- ¹³ Ward S et al. Metabolism of gestodene in human liver cytosol and microsomes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993; 46:235-43.
- ¹⁴ Ch.oddb.org. peer reviewed open drug database. April 2014.
- ¹⁵ Interaktionsdatenbank des General Hospital in Toronto. www.tthivclinic.com.
- ¹⁶ Stribild Fachinformation, Gilead 2014.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Reyataz Fachinformation, BMS, 2014.
- ¹⁹ Hammond GL et al. Serum distribution of the major metabolites of norgestimate in relation to its pharmacological properties. *Contraception*. 2003; 67:93-9.
- ²⁰ www.aerzteblatt.de/nachrichten/54667/Kontrazeptiva-Rueckruf-wegen-verminderter-Hormonfreisetzung.
- ²¹ 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.
- ²² Stanczyk FZ et al. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception*. 1990;42; 67-96.
- ²³ Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, et al. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 20; 1:CD007541.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Watts DH et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on ART: ACTG A5093. *Contraception* 2008;77; 84-90.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Zhang MH et al. Effect of depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in adolescent women. *Chin Med J*. 2013; 126:4043-7.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ NuvaRing Fachinformation, MSD, 2014.
- ³⁰ Implanon Fachinformation, MSD, 2014.
- ³¹ 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.
- ³² Carten ML. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012, 137:192.
- ³³ Ellaone, Fachinformation, HRA Pharma 2014.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J AIDS* 2002; 29:471-477.