

Interaktionen: Hormonelle Kontrazeption und ART

In diesem Newsletter wird auf die Kombinierbarkeit der ART mit der hormonellen Kontrazeption eingegangen. Da sich die Studienlage stark verbessert hat, gibt es für die verschiedenen antiretroviralen Medikamente (ART) validere Empfehlungen.

„PILLE“ – ORALE KONTRAZEPTION

Raltegravir, Maraviroc und Etravirin:

Laut Fachinformation werden zwischen der „Pille“ und Raltegravir, Maraviroc bzw. Etravirin keine Interaktionen erwartet.^[1]

Atazanavir/r:

Für Reyataz®/Norvir® wird eine „Pille“ empfohlen, die einen hohen Ethinylestradiolanteil von mehr als 30 µg enthält. Denn in einer PK-Studie sank die EE-AUC unter Ethinylestradiol (EE) 35 µg/Norgestimat 25 µg mit geboostertem Atazanavir um 19 %, was einer Dosis von Ethinylestradiol 25 µg entspricht. Die AUC des wirksamen Norgestimat Metaboliten 17-deacetyl-Norgestimat stieg um 68 % an.

Aufgrund der ausreichend hohen Norgestimat-Spiegel können das 3-Phasenpräparat Pramino® oder das 1-Phasenpräparat Cilest® mit einer EE Dosis von größer 30 µg empfohlen werden.

Da die Norgestimat-Spiegel stark erhöht waren, sollte auf Gestagen-bedingte Nebenwirkungen wie Akne, erniedrigtes HDL, und erhöhte Insulinresistenz bei Frauen mit Diabetes mellitus geachtet werden. Für andere Präparate können nur theoretische Überlegungen angestellt werden, weil es im Gegensatz zu EE zahlreiche Gestagene gibt, deren Interaktionen mit der ART noch nicht untersucht wurden.^[2,3]

Efavirenz:

Die Datenlage für Efavirenz (EFV) ist unklar. Bei Gabe von EE 35 µg/Norgestimat 25 µg und EFV 600 mg über 14 Tage zeigte EFV keinen Einfluss auf die EE-Konzentration. Aber die AUC der aktiven Metaboliten von Norgestimat Norelgestromin und Levonorgestrel sanken um 64 % bzw. 83 %. Deshalb sollte eine zusätzlich Barrieremethode zur Empfängnisverhütung angewendet werden.^[4,5,6]

„3-MONATS-SPRITZE“: DMPA

Die „3-Monatspritze“ mit dem Inhaltsstoff Depotmedroxyprogesteronacetat (Depo Clonivir® oder Depo Provera®) wird in den Oberarm injiziert. PK-Studien zeigten, dass diese Form der Verhütung ohne Spiegelschwankungen mit Lopinavir/r (LPV/r), Efavirenz (EFV) und Nevirapin (NVP) möglich ist.^[1]

Efavirenz und Nevirapin:

Bei 17 HIV-positiven Frauen unter einem EFV-Regime wurden keine veränderten EFV-AUC vier Wochen nach DMPA-Gabe gemessen. 16 HIV-positive Frauen unter einem NVP-Regime zeigten einen geringen Anstieg der NVP-AUC unter DMPA-Gabe nach vier Wochen. Nach zwölf 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.^[7,8]

Lopinavir/r:

Auch LPV/r kann mit DMPA kombiniert werden. Da DMPA über das Isoenzym CYP-3A4 abgebaut wird, kann es unter LPV/r evtl. zu erhöhten Gestagen-Spiegeln kommen. Deshalb sollte auf Nebenwirkungen wie z. B. unregelmäßige Blutungen, Kopfschmerzen, Brustspannungen, Übelkeit, Schwindel, Akne, Gewichtszunahme geachtet werden.^[1]

Unter einer DMPA-Gabe ist es sinnvoll, bei jungen und älteren Patientinnen, die Knochendichte regelmäßig zu messen.^[9] Denn eine langfristig reduzierte Östrogenkonzentration kann evtl. zu einer verringerten Knochendichte führen.



TRANSDERMALES HORMONPFLASTER

Lopinavir/r:

Das Hormonpflaster mit EE und Norelgestromin (NGMN) wurde bei acht HIV-positiven Frauen unter LPV/r untersucht und mit 24 Frauen ohne ART verglichen. Außerdem wurde die EE-AUC nach Einzelgabe der „Pille“ (EE/Norelgestromin) vor Anbringen des Hormonpflasters gemessen und mit der Pflaster-EE-AUC beider Gruppen verglichen. Unter LPV/r sank die mediane Pflaster-EE-AUC um 45 %, die „Pillen“-EE-AUC um 55 % im Vergleich zu Kontrollen ohne ART. Die AUC der Pflaster-Gestagen-Komponente (NGMN) stieg 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 blieb.^[10]

INTRAUTERINPESSARE/HORMONSPIRALE/ INTRAUTERINSYSTEM

Die Hormonspirale enthält Levonorgestrel. Sie werden v. a. bei Menstruationsbeschwerden eingesetzt und können theoretisch mit der ART angewendet werden, da die Spirale an sich schon kontrazeptiv wirkt.

NUVARING®

Der Kunststoffring wird in die Vagina eingeführt und nach drei Wochen wieder entfernt. In den folgenden sieben Tagen ohne Ring setzt eine menstruationsähnliche Blutung ein. Der Ring enthält Etonogestrel und Ethinylestradiol und sollte mit der ART vermieden werden,^[11] da es keine Studien gibt und die Hormone theoretisch wie bei der „Pille“ mit der ART in Wechselwirkung treten können.

IMPLANON®/NEXPLANON® – ETONORGESTREL

Implanon® enthält Etonogestrel, wirkt über drei 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. Mit der Minipille Cerazette® wird getestet, ob die Verhütung mit diesem Gestagen vertragen wird. Da bereits über das Versagen der kontrazeptiven Wirkung von Implanon® unter EFV berichtet wurde und es für die übrige ART keine Daten gibt, sollte Implanon® mit der ART vermieden werden.^[12]

„PILLE DANACH“: LEVONORGESTREL/ULIPRISTAL

Eine Levonorgestrel Gabe sollte bis spätestens 72 Stunden nach dem Geschlechtsverkehr erfolgen. Laut British National Formulary BNF sollte bei bestehender HIV-Therapie die Levonorgestrel Dosis verdoppelt werden. Eine Ausnahme bildet Atazanavir, das durch Hemmung

der Glucunoryltransferase den Abbau von Levonorgestrel hemmt. Bei einer PEP ist eine Dosiserhöhung von Levonorgestrel nicht notwendig,^[13] da die induzierende Wirkung der Proteasehemmern erst innerhalb von zwei Wochen eintritt. Dieses sind aber nur theoretische Schlussfolgerungen. Es liegen bisher keine Studien vor.

Ulipristal wird über das Isoenzym CYP 3A4 abgebaut. Bei bestehender HIV-Therapie mit EFV und NVP können theoretisch die Ulipristal-Spiegel sinken. Mit Proteasehemmern können die Ulipristal-Spiegel ansteigen, sodass mit vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen ist.^[14]

Hormone				
Östrogen/Gestagen Präparate		3-Monatsdepotspritze	Hormonpflaster	NuvaRing
Ethinylestradiol (EE) / Norethindron (NED) o. Norgestimat (NGM) o. Levonorgestrel (L)		Depot-Medroxyacetat progesteron (DMPA)	Ethinylestradiol (EE) Norelgestromin (NGMN)	Etonogestrel, Ethinylestradiol
ART				
PIs				
ATV/r 300/100 mg QD	ATV/r: mindestens 35 ug EE, geprüftes Gestagen: NGM, NW beobachten ^[2]	Nicht untersucht, Firma rät ab	keine Daten	keine Daten
DRV/r 600/100 mg BID	EE C _{min} ↓ 62%, NED: C _{min} ↓ 30% Alternative z. B. Kondom ^[15]	Alternative z. B. Kondom	Alternative z. B. Kondom	Alternative z. B. Kondom
FPV/r	APV: AUC 22%, ↓ C _{min} 20% ↓ → evtl. reduzierte Wirkung, EE: C _{min} ↑ 45 %, NED: ↑ 18% ^[11]	Alternative z. B. Kondom	Alternative z. B. Kondom	Alternative z. B. Kondom
LPV/r	EE: AUC ↓ 42 %, C _{min} ↓ 58 % NED: C _{min} ↓ 32 % ^[11]	möglich, NW beobachten	Kontrazeptive Wirkung gegeben	Nicht untersucht
SQV/r	unklare Daten Alternative, z. B. Kondom ^[11]	Alternative z. B. Kondom	Alternative z. B. Kondom	Alternative z. B. Kondom
TPV/r	EE: ↓ 50 % AUC, Alternative z. B. Kondom ^[11]	Alternative z. B. Kondom	Alternative z. B. Kondom	Alternative z. B. Kondom
NNRTIs				
EFV	Datenlage unklar; EE, Norgestimat unverändert, aktive Metaboliten: Norelgestromin ↓ 64 %, L ↓ 83 % ^[11]	möglich, NW beobachten	keine Daten	keine Daten
NVP	1. EE: AUC ↓ 20 %, NED: AUC ↓ 19 % ^[16] 2. EE: AUC ↓ 29 %, NED: AUC ↓ 18 % ^[17]	möglich, NW beobachten	keine Daten	keine Daten
ETV	EE ↑ 22 %, NED C _{min} ↓ 22 % → möglich ^[6]	keine Daten	keine Daten	keine Daten
CCR5 INH				
MVC 100 mg 2 x tgl.	EE, L unverändert, → möglich; Daten mit MVC 300 mg BID fehlen ^[11]	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Integrase Hemmer				
RAL	EE, NGM-Metabolit unverändert → möglich ^[6]	keine Daten	keine Daten	keine Daten

L I T E R A T U R

[1] Interaktionsdatenbank des General Hospital in Toronto. www.tthivclinic.com

[2] Zhang J et al. Effect of ATV/r on the Pharmacokinetic of Ethinylestradiol and 17-Deacetyl Norgestimat in Healthy Female Subjects.

[3] Reyataz Fachinformation. BMS.

[4] Joshi AS et al. Lack of pharmacokinetic interaction between efavirenz (DMP 266) and ethinyl estradiol in healthy female volunteers [abstr 348]. 5th CROI, Chicago. 1-5.2 1998.

[5] Sinicco A et al. Efavirenz interference in Estradiol ELISA assay. Clin Chem. 2000; 46: 734-5.

[6] Schweizer Compendium, Februar 2011.

[7] Cohn SE et al. Depomedroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. Clin Pharmacol Ther. 007; 81: 222-7

[8] Watts DH et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on ART. ACTG A5093. Contraception 2008; 77; 84-90.

[9] Drug-Drug Interaction Workshop, Glasgow 2010.

[10] 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.

[11] Fachinformation NuvaRing®

[12] Fachinformation Implanon®

[13] BNF: British National Formulary

[14] Fachinformation Ellaone®

[15] 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.

[16] Fachinformation Viramune Boehringer.

[17] 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.



Kontakt: Leonie Meemken, Pharmazeutin am ifi-Institut, E-Mail: meemken@ifi-infektiologie.de, Tel.: 0160 / 902 44 100

www.ifi-interaktions-hotline.de

Impressum: ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, ifi Medizin GmbH An der Asklepios Klinik St. Georg, Lohmühlenstr. 5, Haus K, 20099 Hamburg Prof. Dr. A. Plettenberg, Dr. A. Stöehr · Amtsgericht Hamburg HRB 77735

Die angegebenen Informationen wurden nach bestem Wissen zusammengestellt. Das Wissen über die HIV-Therapie befindet sich sehr im Fluss. Für die Richtigkeit der Angaben wird keine Haftung übernommen.

Mit freundlicher Unterstützung durch

