

Antiretroviral behandling af hiv og hormonale kontræceptiva

Kristina Thorsteinsson¹, Anne-Mette Lebech², Kim Peder Dalhoff³, Charlotte Wilken-Jensen⁴ & Terese Lea Katzenstein²

STATUSARTIKEL

- 1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital
- 2) Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 4) Gynækologisk-obstetriske Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V01180001

I Danmark lever omkring 1.400 kvinder med hiv, hvoraf 80% er i den fertile alder. Hiv-prognosen bedres, hvis den antiretrovirale behandling af hiv initieres tidligt [1], hvorfor man i retningslinjer anbefaler initiering af antiretroviral kombinationsbehandling (cART) hurtigst muligt efter diagnosticering. Behandlingsresultaterne er gode. Således har velhandlede personer, som lever med hiv – og ikke har misbrug, koinfektioner eller komorbiditeter – en nær-normal livslængde [2]. Ikkeplanlagte graviditeter er hyppige blandt kvinder, der lever med hiv [3], og forebyggelse af uønskede graviditeter nedsætter risikoen for perinatal hiv-transmission [4]. Med den antiretrovirale behandling af hiv er risikoen for mor til barn-smitte reduceret til < 1% [5]. I et amerikansk studie baseret på selvrapportering fra læger, der behandlede personer, der levede med hiv, angav kun 49% at rådgive om alle aspekter af reproduktiv sundhed [6].

Da risikoen for hiv-smitte efter seksuel eksposition er forsvindende lille, hvis personen, der lever med hiv, er velbehandlet, er rekommandationen om kondombrug for at forebygge hiv-transmission frafaldet [7]. Dette, den hyppige forekomst af ikkeplanlagte graviditeter og muligheden for interaktioner mellem cART og hormonale kontræceptiva (HC) bør lede til bedre rådgivning om svangerskabsforebyggende midler til kvinder, der lever med hiv. Formålet med denne artikel er at redegøre for interaktioner mellem cART og HC.

HORMONALE KONTRÆCEPTIVA

Der findes flere former for HC. Kombinationspræparater med ethinylestradiol (EE) og gestagen i form af p-piller, plastre og ringe samt rene gestagenpræparater i form af minipiller, implantater (p-stave), gestageninjektioner og gestagenspiraler. Spiraler (hormon eller kobber), gestagenimplantater og gestageninjektioner går under samlebetegnelsen langtidsvirkende reversible præventionsmidler og har virkningstider på 3-10 år [8]. De er 20% mere effektive end andre konceptionsformer [9] og anbefales som førstevalg til flertallet af kvinder, der har behov for kontræceptiva. I Danmark, hvor p-piller er den hyppigst benyttede form for kontræception [9], findes to typer: 1) kombinationspræparater med samme indhold af hormon i alle piller og 2) flerfasepræparater, hvor hormonindholdet varierer gennem cyklus. Begge indeholder EE og gestagen, som på baggrund af gestagentypen inddeles i 1.-4.-generationsgestagener. Pga. lavere risiko for tromboembolisk sygdom ved brug af 2. generationsgestagener anbefales disse af Sundhedsstyrelsen. Derudover findes minipiller, som udelukkende indeholder gestagen [10].

Der hersker fortsat tvivl om bidraget til den kontræceptive effekt af hhv. EE- og gestagenkomponenten [4, 11]. Der synes at være konsensus om, at gestagendelen er hovedansvarlig for den kontræceptive effekt ved at modvirke ovulation og ændre tykkelsen af cervixsekretet, hvilket hæmmer sædens penetration gennem cervix [10]. I de fleste publikationer anføres det, at EE kontrollerer den menstruelle blødning [4, 10], men et »tilskud« fra EE til den kontræceptive effekt og størrelsen af dette er endnu uafklaret [4].

KONTRÆCEPTIVA OG ANTIRETROVIRAL BEHANDLING

EE og gestagener gennemgår *first pass*-metabolisme i tyndtarmens mucosa og leveren, før de når den systemiske cirkulation [12]. Både EE og gestagen metaboliseres i leveren, overvejende via det cytokrom P450 (CYP)-afhængige enzymesystem [4]. En stor del af EE metaboliseres via CYP3A4, CYP2C9 [12] og uridin 50-difosfatglukuronosyltransferase (UGT) [13], mens gestagener overvejende metaboliseres af CYP3A4 [12].

I hiv-kredse har der tidligere hersket bekymring for, om HC kunne øge progressionen af hiv. Baggrunden for

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Brug af hormonale kontræceptiva øger ikke risikoen for hiv-progression.
- ▶ Der er lægemiddelinteraktioner – primært farmakokinetiske – mellem nogle hiv-medikamina og hormonale kontræceptiva. Kombinationen af efavirenz og p-piller/p-stave frarådes pga. risiko for svigt af den kontræceptive effekt. Fraset atazanavir frarådes brug af boostet proteasehæmmere sammen med hormonale kontræceptiva. Nucleosid/nucleotid-reverse transkriptasehæmmere, integrasehæmmere og fusions- og entryhæmmere kan anvendes.
- ▶ Spiral kan benyttes til kvinder, der lever med hiv, da der ikke er øget risiko for underlivsbetændelse eller interaktion med antiretroviral kombinationsbehandling (cART).
- ▶ Kvinder, der får efavirenzbaseret cART, bør double dosis af levonorgestrel, når dette tages som nødprævention.

dette har bl.a. været, at gestagen kan medføre immun-suppression [4]. Gestagener kan med varierende affinitet binde sig til både progesterinreceptoren og andre steroidreceptorer [4] og ad den vej påvirke immunsystemet. I et review fra 2013 fandt man ingen association mellem brug af HC og hiv-progression hverken hos kvinder, som var, eller kvinder, som ikke var i behandling med cART [14].

Den anbefalede antiretrovirale behandling af hiv i Danmark består af to nukleosid-/nukleotidanaloger kombineret med et tredje lægemiddel, såsom en non-nukleosidhæmmer (NNRTI), en proteasehæmmer (PI) eller en integrasehæmmer (INSTI). Nogle antiretrovirale midler omsættes via de samme enzymssystemer i leveren som HC, hvilket kan påvirke plasmakoncentrationen og dermed virkningen af begge stofgrupper. Der findes få data om interaktioner mellem cART og HC, og de fleste er rent farmakokinetiske studier uden kliniske endepunkter. *Womack et al* [15] gennemgik publikationer fra perioden 1990-2014 og fandt kun otte artikler med evaluering af ovulation eller graviditet og konkluderede, at man ikke på den baggrund kunne vejlede om det optimale kontrceptive valg [15]. Vejledninger om HC ved samtidig cART er derfor overvejende baseret på farmakokinetiske studier, teoretiske overvejelser og ekspertudsagn.

INTERAKTIONER MELLEM KONTRACEPTIVA OG ANTIRETROVIRAL BEHANDLING

Nukleosid-/nukleotidhæmmere

Medikamina i NRTI-stofgruppen (abacavir, emtricitabin, didanosin, lamivudin, tenofovirafenamid, tenofoviridisoproxil fumarate og zidovudin) formodes ikke at påvirke metaboliseringsenzymen og kan derfor benyttes sammen med HC [4, 16, 17].

Nonnukleosidhæmmere

For medikamina i NNRTI-gruppen (efavirenz, nevirapin, etravirin og rilpivirin) foreligger flest kliniske data vedrørende efavirenz og nevirapin, da de gennem en lang periode har været en del af førstevalgsbehandlingen i hiv-endemiske lande. Efavirenz metaboliseres primært af CYP3A4 og CYP2B6, og metabolitterne konjugeres efterfølgende af UGT. Desuden kan efavirenz inducere de samme enzymer og medføre øget *clearance* af lægemidler, der også er substrater for de pågældende enzymer [6]. Dette kan medføre terapivigt [4]. Tilsvarende gælder for nevirapin, men i mindre udstrækning.

I et prospektivt studie undersøgte man kvinder, der var i efavirenz- og nevirapinbaseret cART, samt kvinder, der var hiv-negative, og alle initierede p-pillebehandling. Gestagenniveauet var signifikant nedsat blandt de kvinder, der var i efavirenz-baseret cART [18]. Kvinderne i nevirapin-baseret cART, havde gesta-

genniveauer, der var sammenlignelige med kontrolpersonernes, men let nedsat niveau af EE [18]. Forfatterne advarer derfor mod kontrceptivt svigt, hvis p-piller benyttes samtidig med efavirenz, men ikke med nevirapin [18].

P-stave er meget benyttede i hiv-højendemiske lande i Afrika, og i flere studier har man fundet større risiko for kontrceptivt svigt ved samtidig brug af efavirenz- end ved nevirapinbaseret cART – formentligt pga. nedsat gestagenniveau i efavirenzgruppen [19, 20]. I et studie blev 3/20 kvinder med p-stave i efavirenzbehandling gravide i løbet af et år, mod 0/20 og 0/17 af kvinder ihhv. nevirapinbaseret cART og medubehandlet hiv [20]. I et studie med > 5.000 kvinder, hvoraf størstedelen fik nevirapinbaseret cART, fandt man, at både p-piller, p-stave og gestageninjektioner var effektive til forebyggelse af graviditet [21]. Dog havde kvinderne i efavirenzbaseret cART, en ikkesignifikant reduceret kontrceptiv effekt ved alle tre former for HC [21].

Selvom både etravirin og rilpivirin omsættes via CYP-systemet, er der i studier med hiv-negative ikke fundet ændringer i hormonspejlet ved samtidig indgift af p-piller og hhv. etravirin og rilpivirin [22, 23].

Vi fraråder derfor samlet set HC til kvinder, som er i behandling med efavirenz pga. risiko for kontrceptivt svigt. De øvrige NNRTI kan benyttes i kombination med HC [16, 17] (**Figur 1**).

Proteasehæmmere

De for tiden benyttede PI (atazanavir, darunavir og lopinavir) administreres alle med boosterens ritonavir. Atazanavir kan dog i højere dosering også gives uden ritonavir. Ritonavir hæmmer effektivt CYP3A4, hvilket mindsker omsætningen af de andre PI. De øvrige PI påvirker og påvirkes også af CYP-systemet, og PI har derfor et stort interaktionspotentiale.

PI medfører overordnet en stigning eller et uændret gestagenniveau ved dosering sammen med HC. Dog ser man ved behandling med boostet darunavir og lopinavir et mindre fald i norethisteronniveauet [16]. De ritonavirboostede PI medfører alle fald i EE-niveau, og derfor tilrådes kvinder, der får ritonavirboostet PI at vælge alternative kontrceptiva [8,12]. Niveauet af EE øges, når ikkeboostet atazanavir gives samtidig med p-piller [24]. For at forhindre bivirkninger tilrådes derfor brug af p-piller med højst 30 µg EE, mens det lille fald i EE-niveau ved samtidig behandling med boostet atazanavir anbefales imødegået ved at give p-piller med mindst 35 µg EE [24]. Fraset et enkelt præparat (Cilest), som indeholder 35 µg EE, indeholder de fleste p-piller i Danmark 20-30 µg EE.

Der findes kun få PI/HC-interaktionsstudier med kliniske endepunkter. *Vieira et al* [19] fandt, at samtidig behandling med p-stave og ritonavirboostet lopina-

FIGUR 1

Interaktioner mellem antiretrovirale lægemidler og hormonale kontræceptiva. Modificeret efter [23]. For detaljeret gennemgang se www.hiv-druginteraction.org (University of Liverpool).

Lægemiddelgruppe	Antiretroviralt lægemiddel	Evt. dosismodifikation			
		orale kombinations-hormonale kontræceptiva	implantater ^a eller depotplastre ^b	minipiller	injektionspræparater ^c eller spiral: kobber/hormon ^d
NRTI	Abacavir, emtricitabin, didanosin, lamivudin, tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, zidovudin	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
PI	Atazanavir	Anvend kombination med indhold af EE ≤ 30 µg	Overvej anden form for kontræceptiva	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
	Atazanavir/cobicistat	Overvej anden form for kontræceptiva	Overvej anden form for ontraceptiva	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
	Atazanavir/ritonavir	Anvend kombination med indhold af EE = 35 µg	Overvej anden form for kontræceptiva	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
	Darunavir/cobicistat	Overvej anden form for kontræceptiva	Overvej anden form for kontræceptiva	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
	Darunavir/ritonavir	Overvej anden form for kontræceptiva	Overvej anden form for kontræceptiva	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
	Lopinavir/ritonavir	Overvej anden form for kontræceptiva	Overvej anden form for kontræceptiva	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
NNRTI	Efavirenz	Anden form for kontræceptiva anbefales	Anden form for kontræceptiva anbefales	Anden form for kontræceptiva anbefales	Ikke påkrævet
	Etravirin	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
	Nevirapin	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
	Rilpivirin	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
INSTI	Dolutegravir	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
	Elvitegravir/cobicistat	Anvend kombinationer med indhold af EE ≥ 30 µg	Overvej anden form for kontræceptiva	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
	Raltegravir	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet
FH/EH	Maraviroc	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet	Ikke påkrævet

Grøn: ingen klinisk betydende interaktion.

Orange: mulig interaktion som kræver dosisjustering eller tæt monitorering.

Rød: lægemidler skal ikke anvendes sammen.

EE = ethinylestradiol; FH/EH = fusions- og entry-hæmmere; INSTI = integrasehæmmere; NNRTI = nonnukleosid/nukleotid-revers transkriptase-hæmmere; NRTI = nukleosid/nukleotid-revers transkriptase-hæmmere; PI = proteasehæmmere.

a) Indeholder etonogestrel.

b) Indeholder ethinylestradiol/norelgestromin.

c) Indeholder medroxyprogesteronacetat.

d) Indeholder levonorgestrel.

vir medførte en stigning i etonogestrelniveau (gestagenet i p-staven), og således forventes bevaret kontræceptiv effekt. I et studie af kombinationen af minipiller og hhv. PI- og ikke-PI-holdig cART fandt man ingen forskel i gestageneffekten på tykkelsen af cervikal mucus [25]. Minipiller må derfor forventes at være virksomme hos kvinder, der får PI-baseret cART [25]. Der foreligger ikke data om cobicistatboostet PI, hvorfor dette p.t. ikke anbefales sammen med HC [4].

Konklusivt finder vi, at både boostet og ikkeboostet atazanavir kan gives sammen med HC med dosisjustering. Ved behandling med de øvrige PI'er anbefales for nuværende alternative kontræceptiva, da der fortsat hersker usikkerhed om, hvorvidt reduktionen i EE-spej-

let ved samtidig behandling med p-piller påvirker den kontræceptive effekt. Der forventes uændret kontræceptiv effekt ved PI-baseret cART givet sammen med minipiller (Figur 1).

Integrasehæmmere

INSTI (raltegravir og dolutegravir) omsættes overvejende ved glukuronidering og forventes derfor ikke at interagere med HC [12]. Dette understøttes af farmakokinetiske studier af hiv-negative personer, som havde indtaget kombinationen af p-piller og hhv. raltegravir og dolutegravir [26, 27]. Elvitegravir omsættes af CYP3A4 ved glukuronidering og inducerer CYP2D6 [12]. Elvitegravir gives sammen med boosterens cobi-

stat, som hæmmer CYP3A4 og CYP2D6, hvilket øger plasmakoncentrationen af elvitegravir [12]. I et enkelt arbejde, som kun findes i abstractform, fandt man reduktion i serum-EE – men ikke i serumgestagen – ved samtidig behandling med p-piller og cART, der indeholdt elvitegravir og cobicistat. På den baggrund anbefales det at benytte p-piller med minimum 30 µg EE ved samtidig behandling med elvitegravir og cobicistat [28] (Figur 1).

Fusions- og entryhæmmere

Midler fra denne gruppe benyttes meget sjældent i Danmark, men maraviroc kan anvendes samtidig med HC (Figur 1).

Spiral

Tidligere er spiral frarådet til kvinder, der lever med hiv, pga. frygt for øget forekomst af underlivsbetændelse. I et nyere review har man ikke fundet belæg for, at der er øget risiko for underlivsbetændelse i forbindelse med brug af spiral hos kvinder, der lever med hiv, sammenlignet med hos hiv-negative kvinder [29]. Hormonspiraler virker helt overvejende lokalt. Levonorgestrel medfører atrofi af endometriet, samtidig med at slimproppen i cervix bliver tykkere [9]. Det forventes ikke, at systemisk cART påvirker den genitale hormonkoncentration, men der mangler fortsat farmakokinetiske data, der understøtter dette [4]. Kobberspiralen virker lokalt ved, at kobberet kemisk påvirker både sædcellerne og endometriet, således at befrugtning og implantation hæmmes, og graviditet ikke opstår. Brug af kobber- eller hormonspiral vil derfor for mange kvinder være en god løsning.

På Hvidovre Hospital har det i de seneste år været muligt at henvise kvinder, der lever med hiv, til gratis opsættelse af hormonspiral i gynækologisk regi, og på Odense Universitetshospital bliver kvinder med seksuel risikoadfærd, uanset hiv-diagnose, tilbudt gratis spiral.

Fortrydelsespiller

På baggrund af et review fra 2016 anbefaler Det Europæiske Lægemeddelagentur, at kvinder, som tager midler, der inducerer leverenzymmer (herunder efavirenz) og dermed sænker levonorgestrelniveaue, bør tilbydes dobbeltdosis levonorgestrel (3 mg) som nødprævention i stedet for vanlig dosering (1,5 mg) [30].

KONKLUSION

HC er ikke associeret med øget hiv-progression. Efavirenzbaseret cART nedsætter den kontrceptive effekt af orale HC og p-stave. Kvinder, der får efavirenzbaseret cART, bør fordoble dosis af levonorgestrel, når dette tages som nødprævention. Bortset fra boostet atazanavir, som bør administreres med minimum 35 µg EE, anbefales det ikke at bruge ritonavir-/cobicistatboostede PI

sammen med p-piller. P-piller bør maksimalt indeholde 30 µg EE, hvis de tages af kvinder, der samtidig tager ikkeboostet atazanavir. Minipiller kan benyttes samtidig med PI-behandling. NRTI, INSTI og fusions- og entry-hæmmere kan benyttes samtidig med HC. Spiral virker som et sikkert kontrceptivt valg til kvinder, der lever med hiv.

SUMMARY

Kristina Thorsteinsson, Anne-Mette Lebech, Kim Peder Dalhoff, Charlotte Wilken-Jensen & Terese Lea Katzenstein:

Antiviral HIV therapy and hormonal contraceptives
Ugeskr Læger 2018;180:V01180001

HIV guidelines recommend assessment of conception issues for all people living with HIV. Studies have shown negligible risk of HIV transmission from well-treated patients with HIV, and therefore condoms are no longer recommended to reduce HIV transmission. Some antiretroviral agents are metabolised through the same enzyme systems in the liver as hormonal contraceptives, which can affect the plasma concentration of both drug classes and the effect of the drugs, including reduced contraceptive efficacy. This review discusses the interactions between antiretroviral agents and hormonal contraceptives.

KORRESPONDANCE: Kristina Thorsteinsson.

E-mail: kristina.thorsteinsson@gmail.com

ANTAGET: 5. april 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. juli 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

- Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.
- Obel N, Omland LH, Kronborg G et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:e22698.
- Patel RC, Bukusi EA, Baeten JM. Current and future contraceptive options for women living with HIV. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1-12.
- Scarsi KK, Darin KM, Chappell CA et al. Drug-drug interactions, effectiveness, and safety of hormonal contraceptives in women living with HIV. *Drug Saf* 2016;39:1053-72.
- Orbæk M, Thorsteinsson K, Helleberg M et al. Assessment of mode of delivery and predictors of emergency caesarean section among women living with HIV in a matched-pair setting with women from the general population in Denmark, 2002-2014. *HIV Med* 2017;18:736-47.
- Gokhale RH, Bradley H, Weiser J. Reproductive health counseling delivered to women living with HIV in the United States. *AIDS Care* 2017;29:928-35.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E et al. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Med Suisses* 2008;89:165-9.
- Kourtis AP, Mirza A. Contraception for HIV-infected adolescents. *Pediatrics* 2016;138:e1-e14.
- Ravn P, Petersen KR. Kontraception til unge kvinder med fokus på langtidsvirkende reversible præventionsmidler. *Ugeskr Læger* 2017;179:V04170314.
- Cooper DB, Adigun R. Oral contraceptive pills. *Statpearls.*, 2017.
- Atrio JM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between antiretrovirals and oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:563-4.

12. Tittle V, Bull L, Boffito M et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between antiretrovirals and oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:23-34.
13. Zhang H, Cui D, Wang B et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:133-57.
14. Phillips SJ, Curtis KM, Polis CB. Effect of hormonal contraceptive methods on HIV disease progression: a systematic review. *AIDS* 2013;27:787-94. Womack JA, Novick G, Goulet JL. Hormonal contraceptive use in HIV-infected women using antiretroviral therapy: a systematic review. *Open Access J Contracept* 2015;6:37-520.
15. EACS guidelines version 9.0, october 2017. www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf (21. nov 2017).
16. HIV drug interactions. University of Liverpool. <https://www.hiv-druginteractions.org/> (25. feb 2018).
17. Landolt NK, Phanuphak N, Ubolyam S et al. Significant decrease of ethinylestradiol with nevirapine, and of etonogestrel with efavirenz in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:e50-e52.
18. Vieira CS, Bahamondes MV, de Souza RM et al. Effect of antiretroviral therapy including lopinavir/ritonavir or efavirenz on etonogestrel-releasing implant pharmacokinetics in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:378-85.
19. Scarsi KK, Darin KM, Nakalema S et al. Unintended pregnancies observed with combined use of the levonorgestrel contraceptive implant and efavirenz-based antiretroviral therapy: a three-arm pharmacokinetic evaluation over 48 weeks. *Clin Infect Dis* 2016;62:675-82.
20. Pyra M, Heffron R, Mugo NR et al. Effectiveness of hormonal contraception in HIV-infected women using antiretroviral therapy. *AIDS* 2015;29:2353-9.
21. Scholler-Gyure M, Kakuda TN, Woodfall B et al. Effect of steady-state etravirine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethinylestradiol and norethindrone. *Contraception* 2009;80:44-52.
22. Crauwels HM, van Heeswijk RP, Buelens A et al. Lack of an effect of rilpivirine on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014;52:118-28.
23. Andany N, Walmsley SL. What's new for antiretroviral treatment in women with HIV. *J Virus Erad* 2016;2:67-77.
24. Atrio J, Stek A, Vora H et al. The effect of protease inhibitors on the cervical mucus of HIV-positive women taking norethindrone contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20:149-53.
25. Anderson MS, Hanley WD, Moreau AR et al. Effect of raltegravir on estradiol and norgestimate plasma pharmacokinetics following oral contraceptive administration in healthy women. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:616-20.
26. Song IH, Borland J, Chen S et al. Dolutegravir has no effect on the pharmacokinetics of oral contraceptives with norgestimate and ethinyl estradiol. *Ann Pharmacother* 2015;49:784-9.
27. German P, Wang M, Warren D et al. Pharmacokinetic interaction between norgestimate/ethinyl estradiol and elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir single tablet regimen. Abstract presented at 12th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Miami, 13.-15. apr 2011.
28. Tepper NK, Curtis KM, Nanda K et al. Safety of intrauterine devices among women with HIV: a systematic review. *Contraception* 2016;94:713-24.
29. Levonelle 1500 microgram tablets and associated names. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Levonelle_1500_microgram_tablets_and_associated_names/human_referral_000405.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (2. dec 2017).