

Kontrazeption und Knochen

M. Birkhäuser, P. Hadji, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

Welchen Einfluss hat die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva auf den Knochenstoffwechsel, die Knochendichte sowie das Frakturrisiko? Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über die aktuelle Literatur.

Bei der Beurteilung der Effekte hormonaler Kontrazeptiva auf den Knochen ist jeweils zu berücksichtigen, ob

- die Einnahme vor oder nach dem Erreichen der Peak-Bone-Mass (etwa 20.–30. Lebensjahr) erfolgte,
- 20 µg oder 30 µg Ethinylestradiol (EE) zur Anwendung kamen,
- gegebenenfalls das eingesetzte Gestagen einen Einfluss auf das Ergebnis hat,
- eine Kontrazeption mit Depot-MPA durchgeführt wird.

In den vergangenen Jahren ist eine größere Zahl von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) zum Einfluss von oralen Kontrazeptiva (OCs) auf den Knochenstoffwechsel sowie die Knochendichte veröffentlicht worden. Prospektive Langzeit-Studienergebnisse zur Einnahme von OCs und Frakturen existieren derzeit nicht. Methodisch handelt es sich bei den vorliegenden Untersuchungen um plazebokontrollierte Studien sowie vorwiegend um direkte Vergleichsstudien („head-to-head“-Studien) von hormonalen Kontrazeptiva. Wichtig im Sinne der Fragestellung sind besonders der Zeitpunkt der Anwendung in Bezug auf das Lebensalter sowie die verwendeten EE- und Gestagen-Dosierungen. Dies gilt ebenso für Studienergebnisse zu Depot-MPA.

Kombinierte orale Kontrazeptiva (COCs)

Präparate: Zahlreiche Präparate, siehe entsprechende Übersichten. Die kombinierten Präparate ent-

halten sowohl eine Östrogen- als auch eine Gestagenkomponente.

Östrogene: Ethinylestradiol, Estradiol, Estradiolvalerat

Gestagene: Norethisteron, Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel, Norgestimat, Drospirenon, Dienogest, Nomegestrolacetat u. a.

Der Einfluss unterschiedlicher Kontrazeptiva auf den Knochen bei Frauen steht in engem Zusammenhang mit dem Lebensalter bei Einnahmebeginn, der Therapiedauer sowie weiteren Risikofaktoren. Bis zum 20.–30. Lebensjahr wird die Peak-Bone-Mass (PBM) aufgebaut; danach bleibt die Knochendichte, solange keine den Knochenstoffwechsel beeinflussenden Erkrankungen oder medikamentösen Therapien hinzukommen, bis zur Menopause stabil. Danach kommt es zu einem physiologischen, durch Östrogenmangel bedingten, gesteigerten Abbau der Knochendichte. Dies bedeutet, dass die Anwendung von OCs in der Prämenopause den Knochenstoffwechsel bis zum Erreichen der PBM, aber auch darüber hinaus beeinflussen kann. Ob sich hieraus eine erhöhte Inzidenz der Osteoporose bzw. osteoporoseassoziiierter Frakturen ableiten lässt, ist derzeit noch vollkommen offen. Hierbei beeinflussen Ethinylestradiol, Estradiol und synthetische Gestagene den Knochen in unterschiedlichem Ausmaß.

Mit dem Einfluss von OCs auf den Surrogatparameter Knochendichte hat sich in den letzten Jahren eine

Anzahl von Studien befasst. Die Ergebnisse weichen zum Teil stark voneinander ab. Das liegt zum einen an den starken Unterschieden der untersuchten Populationen in Bezug auf Lebensalter, Parität, BMI und Nikotinkonsum sowie an den unterschiedlichen Knochendichtemessverfahren und Messorten, zum anderen an der Verwendung unterschiedlicher Dosen von Ethinylestradiol, der variierenden Dauer der OC-Anwendung, den unterschiedlichen Gestagenzusätzen wie auch an den in retrospektiven Studien nicht immer spezifizierten Ethinylestradioldosen. Obwohl plazebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudien berechtigterweise einen Goldstandard darstellen, stößt deren Einsatz bei der Anwendung von OCs auf natürliche Grenzen. In Ermangelung dieser Studien besteht die beste Evidenz in Observationsstudien, Querschnittsstudien beziehungsweise direkten Vergleichsstudien. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass diese Form von Studien ein erhebliches Risiko für statistische Verzerrungen (Bias) beinhaltet und die Interpretation nur unter Vorbehalt erfolgen kann.

■ Observationsstudien

In der Vergangenheit hat eine Reihe von Observationsstudien den möglichen Einfluss von COCs auf Frakturen untersucht. Hierbei konnte keine eindeutig nachweisbare klinisch relevante Risikoerhöhung bei prämenopausalen Frauen (1) sowie auch bei postmenopausalen Frauen (2–8) aufgezeigt werden. Ein Vorteil dieser Studien liegt in der großen Fallzahl, der Abbildung der Real-Life-Verhältnisse sowie darin, dass sie alle bzw. spezifische Frakturlokalisationen einschließen.

■ Querschnittsstudien

Querschnittsstudien zum Einfluss von COCs auf die Knochendichte zei-

gen keine klinisch signifikanten Unterschiede im Verlauf der Knochendichte im Vergleich zu Kontrollgruppen auf (9–16). Die differenzierte Auswertung einer großen Querschnittsstudie konnte allerdings in einer Subgruppe mit Frauen im Alter von 19 bis 30 Jahren unter einer > 12-monatigen OC-Anwendung von < 35 µg Ethinylestradiol signifikant niedrigere Knochendichte-Messergebnisse an allen Messorten nachweisen (17). Dabei bleibt die Frage nach der altersentsprechenden Knochendichtezunahme bzw. dem Einfluss von COCs hierauf unbeantwortet. Auch im Rahmen einer offenen, nicht randomisierten Studie bei COC-Anwenderinnen (20 µg Ethinylestradiol und 0,15 mg Desogestrel) zeigte sich bei diesen keine Veränderung der Knochendichte, während bei den Nichtanwenderinnen ein Anstieg um 7,8% nach fünf Jahren zu verzeichnen war. Dies könnte darauf hinweisen, dass gegebenenfalls bei Langzeitanwendung die maximal mögliche PBM nicht erreicht werden kann bzw. das Erreichen verzögert wird (18). Eine weitere Querschnittsstudie untersuchte den Einfluss eines COC im Alter von 18 bis 24 Jahren auf die Knochendichte (19). Im Vergleich zu Kontrollen ohne COC zeigten Frauen unter COC eine nicht signifikante, um 5% niedrigere Knochendichte am Oberschenkelhals. Ob diese niedrigere Knochendichte nach Absetzen der COC bestehen bleibt oder wieder aufgeholt werden kann, ist ebenso offen wie die Frage nach der Entwicklung der Knochenstruktur bzw. Knochenarchitektur sowie dem Zusammenhang dieser verminderten Knochendichte und dem zukünftigen Frakturrisiko.

■ **Prospektive, randomisierte kontrollierte Vergleichsstudien**

Eine Reihe von Studien untersuchte den Effekt von unterschiedlichen oralen COCs auf die Knochendichte (20–29) (s. Tab. 1). Hierbei zeigte sich kein eindeutig nachweisbarer klinisch relevanter Unterschied in der Veränderung der Knochendichte bzw. der

Studien mit Vergleich zwischen verschiedenen COCs	
Autor	Vergleich
Berenson et al. 2001 (20)	Norethindron 1 mg + EE 35 µg vs. Desogestrel 150 µg + EE 30 µg
Endrikat et al. 2004 (21)	LNG 100 µg + EE 20 µg vs. LNG 150 µg + EE 30 µg
Gargano et al. 2008 (22)	Drospirenon 3 mg + EE 30 µg vs. Drospirenon 3 mg + EE 20 µg
Hartard et al. 2006 (23)	LNG 100 µg + EE 20 µg vs. Desogestrel 150 µg + EE 20 µg
Lattakova et al. 2009 (24)	Drospirenon 3 mg + EE 30 µg vs. Gestoden 60 µg + EE 15 µg
Paoletti et al. 2000 (27)	Gestoden 75 µg + EE 20 µg vs. Gestoden 75 µg + EE 30 µg
Nappi et al. 2003 (25)	Gestoden 75 µg + EE 20 µg vs. Gestoden 60 µg + EE 15 µg
Nappi et al. 2005 (26)	Drospirenon 3 mg + EE 30 µg vs. Gestoden 75 µg + EE 30 µg
Rad et al. 2011 (29)	LNG 90 µg + EE 20 mg (kontinuierlich) vs. LNG 100 µg + EE 20 µg

Tab. 1: Übersicht prospektiv randomisierter kontrollierter direkter Vergleichsstudien von verschiedenen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva mit verschiedenen Gestagenen und unterschiedlichem Östrogenanteil in Bezug auf den Knochen

Knochenstoffwechselmarker zwischen den untersuchten Kombinationen.

■ **Einfluss einer niedrigen EE-Dosis (20µg) auf den Knochenstoffwechsel**

Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Studien zu den Wirkungen der ultraniedrig dosierten COCs auf das Skelett sind widersprüchlich. Die meisten klinischen Studien fanden keine ungünstige Wirkung der COCs mit 20 µg EE auf die Knochendichte im Vergleich zu höheren Dosierungen (30). In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde nach dreijähriger Behandlung mit einem COC mit 20 µg EE keine signifikante Veränderung der Knochendichte und kein Unterschied gegenüber einem COC mit 30 µg EE hinsichtlich der Wirkung auf den Knochenstoffwechsel gefun-

den (31). Ein ähnliches Ergebnis hatten eine randomisierte Studie mit einer Kombination von 15 µg EE und 60 µg Gestoden (mit verkürztem hormonfreiem Intervall von vier Tagen) (32) sowie eine direkte Vergleichsstudie zwischen 30 µg EE und 3 mg Drospirenon vs. 15 µg EE und 60 µg Gestoden bei Frauen zwischen 16 und 19 Jahren aufgezeigt. Da aber Daten zum Einfluss von ultraniedrig dosierten COCs in Bezug auf die PBM sowie auch Langzeitergebnisse fehlen, ist eine abschließende Aussage derzeit nicht möglich. Hierzu besteht dringender Forschungsbedarf.

■ **Zusammenfassung COCs und Knochen**

Es gibt unterschiedliche Studienergebnisse zur Auswirkung der COCs auf die Knochendichte junger Frauen.

Die Anzahl der behandelten Patientinnen sowie die Beobachtungsdauer sind in den meisten Studien als nicht ausreichend einzuschätzen. Somit fehlen bis jetzt verlässliche Studien, die eine sichere Aussage zum Langzeiteffekt von oralen Kontrazeptiva auf die Knochendichte, insbesondere auf die PBM bei Teenagern, zulassen.

Es steht jedoch fest, dass der Gebrauch oraler hormoneller Kontrazeptiva die Knochendichte beeinflussen kann. Bei jugendlichen COC-Anwenderinnen (Menarche bis <18 Jahre) kann der Gewinn an Knochendichte geringer ausfallen als bei den Nicht-Anwenderinnen (33). Die Langzeitprognose für das Risiko von vermehrten Knochenbrüchen im Alter scheint nach derzeitiger Datenlage nicht erhöht zu sein, sollte aber durch weitere Untersuchungen belegt werden (34, 35). Nach der derzeitigen Datenlage gibt es noch keinen überzeugenden Hinweis darauf, dass orale Kontrazeptiva mit 20 µg Ethinylestradiol hinsichtlich des Knochenstoffwechsels ungünstige Auswirkungen haben (36, 37). Die Untersuchungsergebnisse lassen jedoch auch nicht auf eine Unbedenklichkeit schließen. Hier besteht ein erheblicher Forschungsbedarf, um den Einfluss dieser niedrig dosierten COCs auf die Entwicklung der PBM besser zu verstehen (38). Abschließend sollte nicht unerwähnt bleiben, dass neben Östrogenen noch andere Faktoren die Knochendichte beeinflussen und für das Erreichen der Peak-Bone-Mass verantwortlich sind, wie z. B. eine ausreichende tägliche Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr, körperliche Aktivität, BMI, Laktation und viele andere Faktoren des individuellen Lebensstils.

Kombinierter Vaginalring

Präparate: *NuvaRing* (MSD) und *Circllet* (Pfizer): enthalten Etonogestrel und Ethinylestradiol; Anwendungsdauer 21 Tage, dann sieben Tage Pause.

Derzeit liegen keine publizierten epidemiologischen Daten bzw. Ergebnisse vergleichender Studien zu COCs vor. In einer Querschnittsstudie wurde der Effekt des Vaginalrings mit dem einer nichthormonellen Kontrazeption über zwei Jahre verglichen. Während sich unter dem Vaginalring keine Veränderung der Knochendichte zeigte, kam es in der Vergleichsgruppe zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte (39). In der Fachinformation über den *NuvaRing* von 06/2006 wird in Bezug auf den Knochenstoffwechsel aufgeführt: „Die Auswirkungen von *NuvaRing* (n=76) auf die Knochenmineraldichte (BMD) wurden mit einem nicht-hormonhaltigen Intrauterinpeppessar IUP (n=31) bei Frauen über einen Zeitraum von 2 Jahren verglichen. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Knochenmasse beobachtet.“ Hierzu besteht dringender Forschungsbedarf.

Kombiniertes Kontrazeptionspflaster

Präparate: *Evra*: enthält Norelgestromin und Ethinylestradiol; Anwendungsschema: drei Pflaster für drei Wochen, dann eine Woche pflasterfrei.

Auch hierzu liegen derzeit keine publizierten epidemiologischen Daten bzw. Ergebnisse vergleichender Studien zu COCs vor. Lediglich eine direkte Vergleichsstudie konnte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Knochendichte sowie den Knochenstoffwechsel zwischen einer transdermalen Kontrazeption (Norel-

gestromin 150 µg + 20 µg EE) und einem vaginalen Ring (Etonogestrel 120 µg + 15 µg EE) zeigen (40) (s. Tab. 2). Auch in der Fachinformation von 12/2009 gibt es keine Hinweise auf eine Beeinflussung des Knochenstoffwechsels. Hierzu besteht dringender Forschungsbedarf.

Östrogenfreier Ovulationshemmer

Präparat: *Cerazette*

Hierzu liegen derzeit keine publizierten epidemiologischen Daten bzw. Ergebnisse vergleichender Studien zu COCs vor. Zum Beispiel heißt es in der Fachinformation von *Cerazette* aus 6/2009 lediglich: „Die Behandlung mit *Cerazette* führt zu einem erniedrigten Estradiolserumspiegel, welcher jenem der frühen Follikelphase entspricht. Es ist bisher unbekannt, ob diese Abnahme eine klinisch relevante Wirkung auf die Knochenmineraldichte hat.“ Hierzu besteht dringender Forschungsbedarf.

Im Analogieschluss kann das Risiko wie das von *Implanon* bzw. *Implanon NXT* bewertet werden (siehe dort).

Klassische Minipille

Präparate: *Microlut* (Reimport durch Kohlpharma/Emramed), *18-mini* (Jenapharm) mit 30 µg Levonorgestrel/Tag.

Hierzu liegen derzeit keine publizierten epidemiologischen Daten bzw. Ergebnisse vergleichender Studien vor.

Studien mit Vergleich von Pflaster und Vaginalring

Autor	Vergleich
Massaro et al. 2012 (40)	transdermales Pflaster (Norelgestromin) 150 µg + 20 µg EE vs. vaginaler Ring (Etonogestrel 120 µg + 15 µg EE)

Tab. 2: Direkte Vergleichsstudien zu einer transdermalen Kontrazeption vs. einem kombinierten Vaginalring in Bezug auf den Knochen

Hormonimplantate

Präparate: *Implanon* und *Implanon NXT*; beide setzen bei subdermaler Implantation Etonogestrel über drei Jahre frei.

Auch hierzu liegen derzeit keine publizierten epidemiologischen Daten bzw. Ergebnisse vergleichender Studien zu COCs vor. Lediglich zwei direkte Vergleichsstudien zu zwei unterschiedlichen Systemen zeigen in Bezug auf die Knochendichte keine signifikanten Unterschiede auf (41, 42) (s. Tab. 3). In der Fachinformation von *Implanon NXT* 12/2009 bzw. 04/2010 heißt es: „Die mittleren Estradiolkonzentrationen bleiben oberhalb der Werte der frühen Follikelphase. In einer Zweijahresstudie an 44 Anwenderinnen wurde die Knochendichte mit einer Kontrollgruppe von 29 IUP-Anwenderinnen verglichen, und es wurden keine unerwünschten Einflüsse auf die Knochenmasse beobachtet.“ Hierzu besteht ein dringender Forschungsbedarf.

Levonorgestrel-Intrauterin-system

Präparate: *Mirena* (Wirkdauer fünf Jahre)

Auch hierzu liegen derzeit keine publizierten epidemiologischen Daten bzw. Ergebnisse vergleichender Studien zu COCs vor. In der Fachinformation von 03/2011 gibt es „keine Hinweise auf eine Beeinflussung des Knochenaufbaus und der Knochendichte“. Hierzu besteht dringender Forschungsbedarf.

Depotgestagenspritzen – Depotmedroxyprogesteron-acetat (DMPA)

Präparate: *Depo-Clinovir* (150 mg i.m.) (Pfizer) und *Sayana* (104 mg s.c.) (Pfizer); die Depotpräparate werden alle drei Monate gespritzt. Siehe auch Generika.

Studien mit Vergleich zwischen Hormonimplantaten

Autor	Vergleich
Bahamondes et al. 2006 (41)	Etonogestrel (<i>Implanon</i>) vs. LNG (<i>Jadelle</i>)
Di et al. 1999 (42)	LNG (<i>Norplant</i>) vs. LNG (lokal hergestelltes Generikum)

Tab. 3: Übersicht zweier direkter Vergleichsstudien zu Hormonimplantaten und deren Wirkungen auf den Knochen

■ DMPA (150 mg i.m.)

Die Anwendung von DMPA zur Injektion reduziert den Östrogenspiegel im Serum und ist bei Anwenderinnen mit einem signifikanten Verlust an Knochendichte verbunden, da der Knochenmetabolismus mit dem Serum-Östrogenspiegel korreliert (43). Dieser Verlust an Knochendichte ist in der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter von besonderer Bedeutung, da dies eine entscheidende Phase für den Knochendichtezuwachs und die Ausbildung der Peak-Bone-Mass ist (44). Der Knochendichteverlust steigt mit zunehmender Anwendungsdauer und kann im Einzelfall möglicherweise nicht vollständig reversibel sein (45). Es ist nicht eindeutig nachgewiesen, ob sich bei heranwachsenden Frauen (12–18 Jahre) durch die Anwendung von DMPA die maximale Knochenmasse verringert und das Risiko für osteoporotische Frakturen im späteren Leben erhöht (46). Wenn die DMPA-Behandlung abgesetzt wird und die ovarielle Östrogenbildung wieder ansteigt, scheint die Abnahme der Knochendichte sowohl bei erwachsenen als auch bei heranwachsenden Frauen reversibel zu sein. Ob auch die möglichen strukturellen Veränderungen der Knochenarchitektur reversibel sind, ist bislang noch vollkommen ungeklärt. Hier besteht noch erheblicher Forschungsbedarf. In der Vergangenheit hat eine Reihe von Observationsstudien den möglichen Einfluss von DMPA auf die Knochendichte sowie die Frakturinzidenz untersucht. Ein systematischer Review von zehn Observationsstudien

(1996–2006) konnte bei DMPA-Anwenderinnen eine erniedrigte Knochendichte aufzeigen, welche jedoch nach Absetzen meist reversibel war (47).

Querschnittsstudien sowie prospektive Kohortenstudien zum Einfluss von DMPA auf Knochendichte und Frakturrate

Eine Reihe von Querschnittsstudien sowie prospektive Kohortenstudien haben den Einfluss von DMPA auf die Knochendichte untersucht. Hierbei hat sich übereinstimmend eine erniedrigte Knochendichte unter der Anwendung von DMPA gezeigt, welche meist nach Beendigung der Therapie reversibel war (48–53).

Um die Auswirkungen von DMPA auf die Häufigkeit von Knochenbrüchen zu untersuchen, wurden zwei Kohortenstudien durchgeführt (54, 55). Es zeigte sich, bei methodischen Mängeln beider Studien, jeweils eine erhöhte Frakturinzidenz unter DMPA-Anwendung. Da sich die Basischarakteristika der DMPA-Anwenderinnen von denen der Kontrollen in Bezug auf osteoporosespezifische Risikofaktoren deutlich unterschieden, ist derzeit eine klare Risikoordnung schwierig. In einer in England bei 312.395 Anwenderinnen von Kontrazeptiva durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie wurde die Frakturinzidenz von Frauen unter DMPA mit der von Frauen verglichen, die DMPA bekanntermaßen nicht anwendeten. Die relative Inzidenz (Incidence Rate Ratio, IRR) für alle Frakturen bei Frauen mit DMPA-Anwen-

derung während des Beobachtungszeitraums (im Mittel 5,5 Jahre) betrug 1,41 (95% KI: 1,35–1,47). In der Untergruppe, in der sowohl Daten aus der Zeit vor als auch nach der ersten Anwendung des Kontrazeptivums vorlagen (n=166.367), wurden der Beobachtungszeitraum sowie die letzten sechs Monate vor der erstmaligen Kontrazeption ausgewertet. Bei einem Vergleich der Anwenderinnen von DMPA mit den Frauen, die kein DMPA anwendeten, war die IRR für alle Frakturen vor Beginn der Anwendung (IRR 1,28; 95% KI 1,07–1,53) vergleichbar mit der nach der Anwendung (IRR 1,37; 95% KI 1,29–1,45). Es ist nicht klar, ob dies auf DMPA zurückzuführen ist oder auf andere Lebensumstände, die einen Einfluss auf die Frakturrate haben (56). Die Gesamtschau auf die Ergebnisse lässt den Schluss zu, dass es zu einer höheren Frakturrate bei den Anwenderinnen von DMPA im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen kommt.

Prospektive kontrollierte Vergleichsstudien zum Einfluss von DMPA auf die Knochendichte

In den vergangenen Jahren hat eine Reihe von Studien den Einfluss einer DMPA-Therapie auf die Knochendichte untersucht. Hierbei zeigte sich in der überwiegenden Mehrheit unabhängig vom Ausgangsalter eine deutliche Abnahme der Knochendichte unter der Anwendung, welche nach Absetzen in den meisten Studien reversibel war (57–62) (s. Tab. 4).

Veränderungen der Knochendichte bei jugendlichen Frauen im Alter von 12 bis 18 Jahren unter DMPA

Ergebnisse einer offenen, nicht randomisierten klinischen Studie mit 150 mg DMPA alle zwölf Wochen über einen Zeitraum bis zu 240 Wochen (4,6 Jahre) mit einer Nachbeobachtungsphase bei weiblichen Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren zeigten ebenfalls, dass die Anwendung von DMPA zu einer signifikanten Abnahme der Knochendichte führt (65). Bei Frauen, die

Studien zum direkten Vergleich von DMPA-Präparaten	
Autor	Vergleich
Naessen et al. 1995 (45)	DMPA vs. LNG (Levonorgestrel-Implantat)
Cromer 2004 (58)	DMPA + E ₂ C vs. DMPA + Plazebo
Cundy et al. 2003 (57)	DMPA + Östrogen vs. DMPA + Plazebo
Kaunitz et al. 2006 (60)	DMPA s.c. vs. DMPA i.m.
Kaunitz et al. 2009 (61)	DMPA s.c. vs. DMPA i.m.

Tab. 4: Übersicht direkter Vergleichsstudien unter Anwendung von DMPA im Bezug auf den Knochen

über einen Zeitraum von 60 Wochen mehr als vier Injektionen erhielten, betrug die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der LWS nach 240 Wochen (4,6 Jahren) -2,1%; die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Hüfte und im Oberschenkelhals betrug -6,4% bzw. -5,4%. Im Nachbeobachtungszeitraum nach Abschluss der Behandlung wurden im Durchschnitt innerhalb etwa eines Jahres für die Knochendichte an der LWS wieder die Ausgangswerte erreicht und für die Knochendichte in der Hüfte nach etwa drei Jahren. Hier muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass eine große Anzahl der Teilnehmerinnen die Studie nicht zu Ende geführt hat und die Ergebnisse nur auf einer geringen Teilnehmerzahl (71 Frauen 60 Wochen und 25 Frauen 240 Wochen nach Therapieende) basieren. Im Gegensatz dazu ergab sich bei einer nicht vergleichbaren Gruppe unbehandelter Personen, die höhere Knochendichte-Ausgangswerte als die DMPA-Anwenderinnen aufwiesen, nach 240 Wochen ein durchschnittlicher Anstieg der Knochendichte von LWS, Hüfte und Oberschenkelhals um +6,4%, +1,7% und +1,9%.

Veränderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen

Eine kontrollierte klinische Studie zeigte bei erwachsenen Frauen im Alter von 45 bis 53 Jahren unter einer DMPA-Behandlung (150 mg i.m. im Abstand von zwölf Wochen) über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren eine durchschnittliche Abnahme der Knochendichte an LWS und Hüfte von -6% ; in der Kontrollgruppe ergab sich keine signifikante Veränderung der Knochendichte (64). Die Abnahme der Knochendichte war in den ersten beiden Jahren der Anwendung ausgeprägter als im weiteren Verlauf. Nach ein, zwei, drei, vier und fünf Jahren wurde an der LWS eine durchschnittliche Abnahme der Knochendichte auf $-2,86\%$, $-4,11\%$, $-4,89\%$, $-4,93\%$ und $-5,38\%$ beobachtet. Die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Hüfte und im Oberschenkelhals war vergleichbar. Nach Absetzen der DMPA-Behandlung war über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren der Knochendichteverlust teilweise rückläufig. Eine längere Behandlungsdauer war mit einer geringeren Restitutionsrate der Knochendichte verbunden.

Anwendungsdauer

DMPA sollte zur Empfängnisverhütung nur dann über einen längeren Zeitraum (z. B. länger als zwei Jahre) angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden nicht angezeigt sind. Bei langfristiger Anwendung von DMPA sollte die Knochendichte überprüft werden. Bei heranwachsenden Frauen sollten bei der Auswertung der Knochendichte das Alter der Patientin und der Reifegrad des Skelettes mit berücksichtigt werden.

Anwendung bei erhöhtem Osteoporoserisiko

Bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko sollten bei der Nutzen-Risiko-Bewertung einer DMPA-Behandlung andere Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden (65, 66). Bei Patientinnen mit

Osteoporoserisiko (z. B. metabolische Knochenkrankheit, chronischer Alkohol- und/oder Nikotinkonsum, Anorexia nervosa, Bulimie, niedriger BMI, Osteoporose in der Familienanamnese, Langzeitanwendung von Arzneimitteln, die die Knochendichte reduzieren können, wie Antikonvulsiva, GnRH-Therapie oder Kortikosteroide) kann eine DMPA-Behandlung ein zusätzliches Risiko darstellen (67–69). Eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr wird in jedem Fall empfohlen (70).

■ DMPA (104 mg s.c.)

Auch hier bestehen besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von *Sayana*. Bei Frauen aller Altersstufen kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Aus diesem Grund muss eine Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Bei jugendlichen Frauen (12–18 Jahre) ist die Anwendung von *Sayana* nur dann angezeigt, wenn andere Verhütungsmethoden als ungeeignet oder inakzeptabel erachtet werden. Dies gilt besonders aufgrund der derzeit unbekannt Langzeiteffekte von *Sayana* auf die Knochendichte während der kritischen Zeit des Knochenwachstums.

Änderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen

Die Ergebnisse einer Vergleichsstudie (Studie 267BMD; 63) über die Änderungen der Knochendichte innerhalb zweier Untersuchungsgruppen (*Sayana* vs. 150 mg DMPA i.m.) ergab insgesamt eine Abnahme der Knochendichte an der LWS von $-4,3\%$ sowie $-5,0\%$ und am Gesamt-Femur von $-3,3\%$ und $-3,6\%$ nach 24 Monaten. Nach 36 Monaten zeigte sich ein durchschnittlicher Abfall an der LWS von $-5,4\%$ sowie $-4,6\%$ sowie am Gesamt-Femur von $-5,5\%$ und $-5,2\%$. Hierbei zeigte sich nach einer Behandlungsdauer von zwei Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (74).

Änderungen der Knochendichte bei jugendlichen Frauen im Alter von 12 bis 18 Jahren unter *Sayana*

Hier liegen derzeit keine Studienergebnisse vor. Aufgrund der oben beschriebenen, äquivalenten Knochendichte-Veränderungen sollten auch bei jugendlichen Frauen bis zur Vorlage von Studiendaten für *Sayana* dieselben Annahmen wie für DMPA gelten. Eine Anwendung von *Sayana* bei jugendlichen Frauen ist möglich, jedoch nur, nachdem andere Verhütungsmethoden mit der Patientin besprochen und als ungeeignet oder inakzeptabel bewertet wurden. Eine sorgfältige erneute Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Behandlung ist bei Frauen aller Altersstufen durchzuführen, die *Sayana* für einen über zwei Jahre hinausgehenden Zeitraum anwenden möchten. Speziell bei Frauen, die aufgrund ihrer Lebensweise und/oder medizinischer Risikofaktoren ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollten vorrangig andere Verhütungsmethoden als *Sayana* in Betracht gezogen werden. Bedeutende Risikofaktoren für Osteoporose sind u. a. Alkoholmissbrauch und/oder Rauchen, Dauertherapie mit Arzneimitteln, die die Knochendichte vermindern können, z. B. Antikonvulsiva oder Kortikosteroide, niedriger Body-Mass-Index oder Essstörungen, z. B. Anorexia nervosa oder Bulimie, Fraktur nach leichtem Trauma in der Anamnese sowie Osteoporose bei Familienmitgliedern. Die Zufuhr von ausreichend Kalzium und Vitamin D über die Nahrung oder mittels Ersatzpräparaten ist für die Gesundheit der Knochen bei Frauen jeglichen Alters wichtig (71).

■ Zusammenfassung

Die überwiegende Mehrheit der Studien zeigt eine deutliche Abnahme der Knochendichte unter einer DMPA-Anwendung (150 mg sowie 104 mg) auf, die in den meisten Studien nach Absetzen wieder reversibel war (72). Die publizierten Studien weisen darauf hin, dass der DMPA-Gebrauch die Knochendichte bei Frauen, die bereits die Peak-Bone-Mass erreicht

haben, reduziert und bei jungen Frauen das Erreichen dieser maximalen Knochenmasse beeinträchtigt. Trotz dieser Studienergebnisse gibt es leider zurzeit noch nicht genügend Daten, um festzustellen, ob die DMPA-Anwendung bei jungen Frauen wirklich das Risiko von Knochenbrüchen im späteren Leben erhöht. Dies betrifft insbesondere Raucherinnen, Frauen mit starkem Untergewicht, Jugendliche unter 18 Jahren und Frauen über 45 Jahre (73).

Dieser Datenlage entsprechend hat die WHO im Jahr 2005 eine Empfehlung für die hormonale Kontrazeption in Bezug auf den Knochenstoffwechsel ausgesprochen. Die DMPA-Anwendung sollte bei Frauen zwischen 18 und 45 Jahren, bei denen keine Kontraindikationen gegen diese Verhütungsmethode sprechen, nicht eingeschränkt werden. Auch die Anwendungsdauer sollte nicht limitiert werden. Im Gegensatz hierzu findet sich in der Fachinformation eine Beschränkung der primä-

ren Behandlungsdauer auf zwei Jahre. Da die derzeitigen Daten nicht zur Beurteilung ausreichen, ob es bei einer Langzeittherapie zu vermehrten Knochenbrüchen kommt, sollten die Risiken und die Vorteile in Bezug auf den Weitergebrauch dieser Verhütungsmethode im Lauf der Zeit mit der Anwenderin neu überlegt werden.

Norethisteronenanthat

Präparate: Noristerat (200 mg Norethisteronenanthat), das zunächst zweimal alle zwei, dann alle drei Monate gespritzt wird.

Hier gibt es keine Hinweise in der Literatur und in der Fachinformation, dass der Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflusst würde.

Literatur

bei den Autoren oder bei der Online-Version dieses Beitrags unter www.frauenarzt.de

Autoren

- Prof. Martin Birkhäuser (Basel)
- Prof. Peyman Hadji (Marburg)
- Prof. Alfred O. Mueck (Tübingen)
- Prof. Joseph Neulen (Aachen)
- Prof. Christian Thaler (München)
- Prof. Inka Wiegratz (Frankfurt)
- Prof. Ludwig Wildt (Innsbruck)



Für die Autoren

**Prof. Dr. med.
Joseph Neulen**
Klinik für Gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
jneulen@ukaachen.de