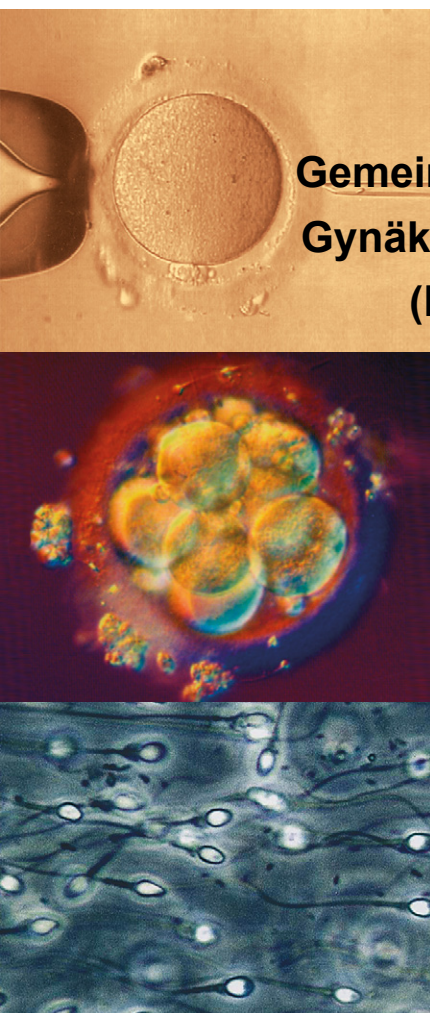


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Depotgestagene zur Kontrazeption bei der Frau
Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für
Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
(DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte
(BVF) e. V.

Rabe T, Ludwig M, Merkle E, Ahrendt HJ, Bühling KJ
Hadji P, Mueck AO, Merki G, Egarter C, König K
Albring C

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2013; 10 (1), 18-42

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Depotgestagene zur Kontrazeption bei der Frau

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V.

T. Rabe¹ (federführend) und der Arbeitskreis „Langzeitkontrazeptiva bei der Frau“: M. Ludwig², E. Merkle³, H.-J. Ahrendt⁴, K. J. Bühling⁵, P. Hadji⁶, A. O. Mueck⁷, G. Merki⁸, C. Egarter⁹, K. König¹⁰, C. Albring¹¹

Kurz nach Einführung der oralen Kombinationspille in den USA (1959 Enovid®) und in Deutschland (1961 Anovlar®) suchte man nach Möglichkeiten, eine tägliche Einnahme der Pille zu vermeiden. Die lang andauernde, kontrazeptive Wirkung von Depotgestagenen ist seit Anfang der frühen 1950er-Jahre bekannt. Sie wurden damals bei Endometriose und habituellen Aborten eingesetzt. Ende der 1960er-Jahre wurde das Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) von der Firma Upjohn in zahlreichen Ländern, ab 1992 auch in den USA als Langzeitkontrazeptivum zugelassen. Weltweit ist das Depo-Clinovir® (150 mg DMPA) mit einer Wirkdauer von 3 Monaten verfügbar. Seit der Einführung haben weltweit mehr als 90 Millionen Frauen damit verhütet. 2009 erfolgte die Zulassung eines weiteren DMPA-Präparates mit 104 mg (Sayana®) zur subkutanen Applikation. Beide Präparate werden alle 3 Monate appliziert. Ein weiteres Depotgestagen, das seit längerem im Handel ist, ist das Noristerat® (Bayer Vital GmbH) mit 200 mg Norethisteronenanant (NET-EN), das anfangs alle 2, später alle 3 Monate gespritzt werden muss.

Wirkung: Hemmung der Follikelreifung und zum Teil der Ovulation sowie Gestagenwirkung auf den Zervikalfaktor mit Unterdrückung der Spermienaszension.

Pearl-Index: DMPA 150 mg 0,3, DMPA 104 mg 0,0 und Noristerat 0–2,3.

Pharmakokinetik: Innerhalb von 1 Woche wird ein stabiler Serumspiegel aufgebaut, der allerdings zum Teil bis zu 6 Monate, in Einzelfällen nach DMPA 150 mg i. m. bis zu 12 Monate nachweisbar ist.

Arzneimittelinteraktionen: Es sind keine Daten zu Wechselwirkungen von Injektionspräparaten, die nur ein Gestagen enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt, da diese Untersuchungen nicht durchgeführt wurden. Es gelten die Hinweise auf Wechselwirkungen für kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva.

Anwendungsgebiete: Langzeitkontrazeption, die bei Depo-Clinovir® und Noristerat® durch die Unverträglichkeit anderer Kontrazeptiva eingeschränkt ist. Bei Sayana® liegt nur eine Einschränkung bei Jugendlichen zwischen 12–18 Jahren vor.

Post partum: Frauen, die nicht stillen: DMPA 150 mg: Innerhalb der ersten 5 Tage *post partum*; DMPA 104 mg: Innerhalb der ersten 5 Tage *post partum* NET-EN: Anwendung lt. Fachinformation unmittelbar nach Entbindung und Fehlgeburt möglich. Frauen, die stillen: DMPA 150 mg: Nur bei besonderer Risikoprüfung ab bzw. nach 6 Wochen *post partum*. DMPA 104 mg: Nach Ablauf von 6 Wochen laut Fachinformation, NET-EN: Keine Anwendung bei stillenden Frauen.

Unerwünschte Ereignisse: Blutungsmuster und deren Management, Körpergewicht, Kopfschmerzen, Thromboserisiko (niedriger als bei der Ethinyl-estradiol-haltigen Kombinationspille), Wirkung auf Knochen mit Abnahme der BMD (nur DMPA nicht NET-EN), Brustkrebsrisiko (geringe Risikoerhöhung) sowie praktische Hinweise zur Erstverordnung und Neuentwicklungen werden in der Arbeit gegeben. Relevante nationale und internationale Veröffentlichungen sowie Internetlinks wurden zusammengestellt.

Zusätzliche Anwendungsempfehlungen: 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. Günstig sind Einschränkung von Alkohol und Rauchen. Bei Langzeitanwendung Empfehlung von einer bzw. mehrerer Knochendichtemessung(en).

Neuentwicklungen: Östrogen/gestagenhaltige Kombinationspritzen, neue Freisetzungssysteme, Spritzen zur Selbstapplikation.

Schlüsselwörter: Depotgestagene, Langzeitkontrazeption, Indikationen, Kontraindikationen, venöse Thromboembolien, Brustkrebs, Blutungsmuster

Depot Progestogens in Female Contraception. A statement from the German Society of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF e. V.) and the Professional Association of the German Gynaecologists (BVF e. V.). Shortly after the introduction of the oral combination pill in the U.S. (1959 Enovid®) and in Germany (1961 Anovlar®), researchers looked for new methods to avoid administering the pill daily. The long-acting, contraceptive effect of depot progestins has been known since the early 1950s. These products were used for endometriosis and recurrent abortions. In the late 1960s, depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) developed by Upjohn was approved in various countries. In the U.S., it was approved as a long-term contraceptive in 1992. Depo-Clinovir® (150 mg DMPA i.m.) is effective for three months and available worldwide. Since its introduction, more than 90 million women have used this contraceptive. In 2009, a second preparation with 104mg DPMA (Sayana®) was approved for subcutaneous administration. Both drugs are administered every 3 months. Another depot progestin formulation is Noristerat® (Bayer Vital GmbH) containing 200 mg of norethisterone enanthate (NET-EN), which is injected initially every two months and later on every three months.

Action: Inhibition of follicular development and partially of ovulation. Progestin effect on the cervical factor with suppression of sperm transport.

Pearl Index: DMPA 150 mg 0,3, DMPA 104 mg 0,0 and Noristerat 0.0–2.3.

Pharmacokinetics: Within a week, a stable serum level is established. Progestin serum concentrations may be detectable for up to 6 and in some cases (150 mg DMPA i.m.) up to 12 months.

Der korrespondierende Autor gibt an, dass die Abbildungen 1, 3–8 nach den zitierten Quellen von ihm selbst erstellt wurden.

Eingegangen: 27. März 2012; akzeptiert nach Revision: 8. November 2012

Aus der ¹Universitäts-Frauenklinik Heidelberg; aus ²amedes, Zentrum für Endokrinologie – Kinderwunsch – Pränatale Medizin im Barkhof, Hamburg; aus ³Bad Reichenhall; der ⁴Praxis für Frauenheilkunde, Klinische Forschung und Weiterbildung, Magdeburg; der ⁵Hormonsprechstunde, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; der ⁶Universitäts-Frauenklinik Marburg; der ⁷Universitäts-Frauenklinik Tübingen; dem ⁸Universitätsklinikum Zürich, Schweiz; der ⁹Universitäts-Frauenklinik Wien, Österreich; dem ¹⁰Berufsverband der Frauenärzte, Steinbach; und dem ¹¹Berufsverband der Frauenärzte e.V., Hannover

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas_rabe@yahoo.de

Drug interactions: There are no data on interactions of injectable progestin-only formulations with other drugs, since no such studies have been performed. The recommendations for interactions of combined oral hormonal contraceptives apply.

Applications: Long-term contraception, which for Depo-Clinovir® und Noristerat® is restricted to women who do not tolerate other contraceptives. Sayana® should not be used for young women between 12 and 18 years.

Post partum: Non breast-feeding women: DMPA 150 mg: Within the first 5 days *post partum*; DMPA 104 mg: Within the first 5 days *post partum*.

NET-EN: According to SPC, application is possible immediately after childbirth and miscarriage. Women who are nursing: DMPA 150 mg: Only after a special risk-benefit analysis 6 weeks *post partum*. DMPA 104 mg: According to SPC, application after 6 weeks *post partum*. NET-EN: No application in breastfeeding women.

Adverse events and their management: Bleeding disorders, body weight, headaches, thrombosis risk (lower than that of ethinylestradiol-containing combination pills), effect on bone with decrease in BMD (only DMPA, not NET-EN), breast cancer (small increase in risk) and practical advice for the first prescription. Relevant national and international publications and weblinks have been compiled.

Additional recommendations: Intake of adequate calcium and vitamin D, available through diet or replacement therapy is important for bone health in women of any age. Limited alcohol and nicotine intake is favourable. During long-term use, bone density measurements are recommended.

New developments: Combined estrogen/progestogen-containing syringes, new delivery systems, syringes for self-application. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2013; 10 (1): 18–42.**

Key words: depot progestogens, long-term contraception, indications, contraindications, venous thromboembolism, breast cancer, bleeding patterns

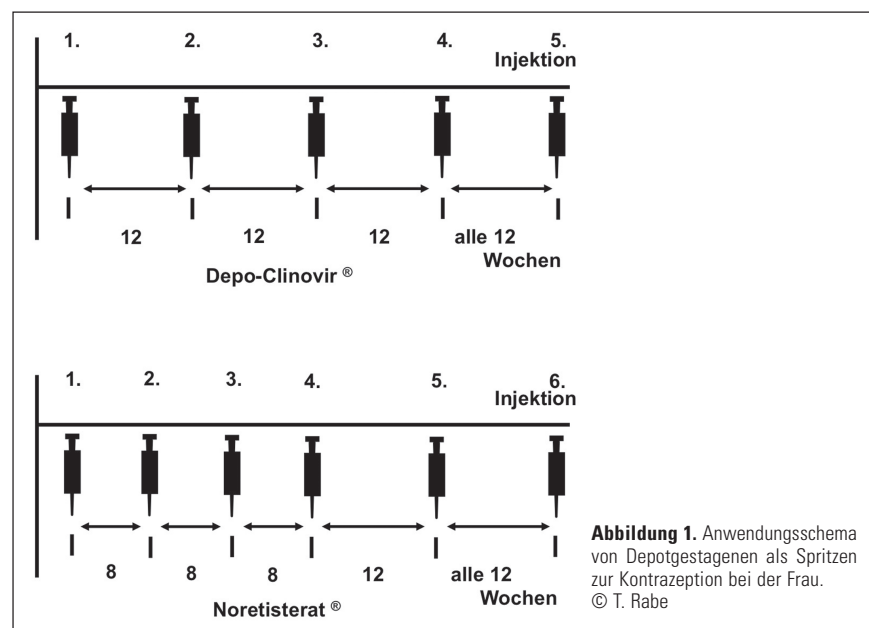
■ Geschichtliche Entwicklung

Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) wurde 1954 von der Firma Upjohn für die Behandlung von Endometriose und habituellen oder drohenden Aborten entwickelt. In den frühen 1960er-Jahren wurde eine deutliche Verzögerung bei der Rückkehr der Fruchtbarkeit bei Frauen nach der Entbindung beobachtet, die DMPA zur Behandlung von vorzeitigen Wehen bekamen. Diese Beobachtung führte zu der Entwicklung von DMPA als Kontrazeptivum. In der Mitte der 1960er-Jahre beantragte Upjohn für DMPA eine Zulassung als Kontrazeptivum in vielen Ländern, und erhielt auch die Zulassung in den meisten von ihnen [1, 2].

Im Jahre 1992 ließ die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) DMPA als langwirksames, injizierbares Kontrazeptivum zu. Depot-Provera® in vielen Ländern der Welt bzw. Depo-Clinovir® in Deutschland enthält 150 mg DMPA in wässriger Lösung, das alle 3 Monate i. m. gespritzt wird.

2009 wurde als weiteres DMPA-Präparat mit 104 mg (Sayana®) zur s. c. Applikation zugelassen. Sayana® (Pfizer) ist im Vergleich zum Depo-Clinovir® ein um 31 % niedriger dosiertes Depotgestagenpräparat (104 mg DMPA) zur Langzeitkontrazeption. Die subkutane Injektion führt zu einer raschen und anhaltenden Hemmung der Ovulation über 13 Wochen.

Ein anderes Depotgestagen ist Noristerat® (Bayer Vital GmbH), das 200 mg Norethisteronenanant (NET-EN) in 1 ml



einer öligen Lösung enthält und anfangs alle 2 Monate, später alle 3 Monate gespritzt werden muss (Abb. 1, Tab. 1).

Die im Text mehrfach zitierten Auszüge aus den Noristerat®-Fachinformationen von 2008 werden 2013 durch eine neue Fachinformation ersetzt.

Insbesondere in Mexiko und Mittel- und Südamerika sind Depotgestagene und kombinierte Östrogen-Gestagen-Depot-spritzen auch bei den Müttern zur Kontrazeption bei Jugendlichen sehr beliebt, da hierdurch Anwendungsfehler vermieden werden [Rabe, 2012, persönliche Mitteilung].

■ Marktübersicht

Derzeit gibt es 3 Depotgestagenspritzen auf dem deutschen Markt. Die entspre-

chenden Generika sind in Tabelle 1 aufgelistet:

Depo-Clinovir® (150 mg Depot-Medroxyprogesteronacetat) (DMPA-IM): Fertigspritze mit 150 mg DMPA zur intramuskulären Injektion.

Sayana® (104 mg Depot-Medroxyprogesteronacetat): Zur subkutanen Applikation.

Noristerat® (200 mg Norethisteronenanant)(NET-EN): Zur intramuskulären Injektion

Weltweit sind zusätzlich zahlreiche andere Depotspritzen zur Kontrazeption bei der Frau zugelassen, die entweder nur ein Gestagen oder auch Östrogen-Gestagenkombinationen enthalten (Tab. 1).

Tabelle 1: Zusammensetzung, Anwendungsschema und Verfügbarkeit von Depotgestagenen zur Kontrazeption.
Quelle: [http://www.gfmer.ch/Endo/Course2003/Injectable_contraceptives.htm; Stand: 9.3.2012]

Zusammensetzung	Entwickler	Produktname	Hersteller	Anwendungs- schema	Verfügbarkeit (Deutschland)	Verfügbarkeit (weltweit)
Reines Gestagen						
150 mg Depot-Medroxy- progesteronacetat (DMPA)	The Upjohn Company	Depo-Clinovir® Depo-Provera® 150 mg	Pfizer; Zulassungsinhaber: Pharmacia GmbH Emra-Med Arzneimittel GmbH Eurim Pharm Arzneimittel Westen Pharma GmbH Pharma Gerke GmbH Beragena Arzneimittel GmbH Cc-Pharma GmbH Aca Müller/Adag Pharma GmbH	Alle 3 Monate i.m.	Ja	In 84 Ländern zugelassen.
104 mg Depot-Medroxy- progesteronacetat (DMPA)	Pharmacia GmbH	Sayana®	Pfizer; Zulassungsinhaber: Pharmacia GmbH	Alle 13 Wochen ± 1 Woche s.c.	Ja	In 32 Ländern zugelassen; Sayana® in der EU: Irland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Ungarn, UK, Belgien, Tschechi- sche Republik
200 mg Norethindron (Norethisteronenantat; NET EN)	Schering AG	Noristerat® Doryxus®	Bayer Pharmaceuticals AG Richter Gedeon Ltd.	Die ersten 4 Spritzen im Abstand von jeweils 8 Wochen, dann alle 12 Wochen	Ja	In über 60 Ländern registriert; im öffentlichen und privaten Sektor verfügbar.
Gestagen + Östrogen						
25 mg DMPA + 5 mg Östradiolcypionat	Upjohn, WHO	Cyclofem®, Cyclofemina®, Novafem® Cyclogeston®	Aplicaciones Farmaceuticas (Mexiko) Tunggal (Indonesien) PT Triyasa Nagamas Farma (Indonesien)	Jeden Monat i.m.	Nein	In 18 Ländern registriert; im öffentlichen und privaten Sektor verfügbar
50 mg NET EN + 5 mg Estradiolvalerat	WHO	Mesigyna®, Norigynon®	Bayer	Jeden Monat i.m.	Nein	In 35 Ländern registriert
150 mg Dihydroxypro- gesteron-Acetophenid + 10 mg Estradiolenantat	Squibb Pharmaceutical Company	Perlutan®, Topasel®, Agurin®, Horprotal®, Uno-Ciclo®	Verschiedene Hersteller in Lateinamerika	Jeden Monat	Nein	In vielen Latein- amerikanischen Ländern und Spanien in Apothe- ken verfügbar; generell nicht verfügbar in öffent- lichen Familien- planungsprogram- men

■ Wirkung

Allgemein: Freisetzung von Steroiden aus einem intramuskulär applizierten Depot führt zur Hemmung der Follikelreifung und Ovulation und blockt gleichzeitig die Spermienwanderung durch den Zervikalkanal durch Unterdrückung und Eindickung der zervikalen Schleimproduktion (Viskoseerhöhung).

DMPA (150 mg i. m.): Unter DMPA kommt es zu einer kompletten Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarachse und damit zu einer Anovulation mit – häufig – konsekutiver Amenorrhoe.

DMPA (104 mg s. c.) (Fachinformation, Stand: 01/2010): Die subkutane Injek-

tion verhindert die Ovulation. Dadurch kann für mindestens 13 Wochen (± 1 Woche) verhütet werden. Es sollte jedoch beachtet werden, dass sich das Wiedereintreten der Fruchtbarkeit (Ovulation) bis zu einem Jahr nach Absetzen des Präparats verzögern kann.

NET-EN (nach Fachinformation, Stand 07/2008): Die kontrazeptive Wirkung von Noristerat beruht auf dem Zusammenspiel zentraler und peripherer Mechanismen. In den ersten 5–7 Wochen nach der Injektion, bei einigen Frauen auch noch länger, wird die Ovulation gehemmt und allein schon dadurch eine Schwangerschaft verhindert [3–6]. Danach kommt es bei der Mehrzahl der Frauen wieder zu Ovulationen, wie durch Ovarialbiopsien und Hormonbestim-

mungen nachgewiesen werden konnte. Während die Hypophyse und das Ovar in dieser Zeit ihre normale zyklische Funktion wieder aufzunehmen beginnen, bilden bis zum Ende der 12. Woche die erwähnten peripheren Gestagenwirkungen von Noristerat die Grundlage der weiteren Kontrazeption (Abb. 2). Zusätzlich antifertil wirken Veränderungen des Zervixsekrets (Penetrationshemmung der Spermatozoen), der Tubenmotilität (Störung des Eitransports) und des Endometriums (Störung der Nidation).

■ Anwendung

Depo-Clinovir® (DMPA (150 mg i. m.) (Fachinformation, Stand 2/2010): „Die erste Injektion erfolgt innerhalb der ers-

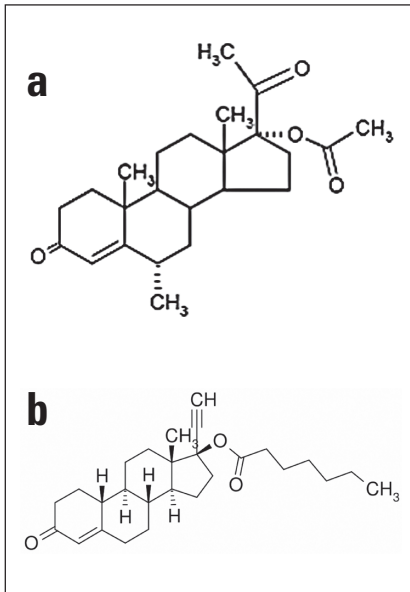


Abbildung 2: Strukturformeln von (a) Depotmedroxyprogesteronacetat und (b) Norethisteronenantat (Quelle: Wikipedia)

ten 5 Zyklustage tief intramuskulär (M. gluteus oder deltoideus) nach Einsetzen einer normalen Menstruation; wenn nicht gestillt wird, innerhalb von 5 Tagen *post partum*; wenn ausschließlich gestillt wird, ab bzw. nach 6 Wochen *post partum*; danach in Abständen von 3 Monaten.“

Sayana® (DMPA 104 mg s.c.) (Fachinformation, Stand 01/2010): „Die erste Injektion erfolgt innerhalb der ersten 5 Zyklustage subkutan nach Einsetzen einer normalen Menstruation. Die zweite und die darauf folgenden Injektionen haben in einem Abstand von jeweils 13 Wochen zu erfolgen. Sofern die Injektion nicht später als 7 Tage nach diesem Zeitpunkt erfolgt, sind keine weiteren zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen (z. B. Kondome) erforderlich. Beträgt das Intervall seit der letzten Injektion aus irgendwelchen Gründen mehr als 14 Wochen (13 Wochen plus 7 Tage), ist vor der nächsten Injektion eine Schwangerschaft auszuschließen.“ Nach einer Entbindung erfolgt die Applikation innerhalb der ersten 5 Tage *post partum* bei Frauen die nicht stillen, wenn gestillt wird ab bzw. 6 Wochen nach der Entbindung.

Noristerat® (200 mg NET-EN) (Fachinformation, Stand 07/2008): „Die erste Injektion erfolgt am ersten Zyklustag. Die nächsten 3 Spritzen werden im Abstand von 8 Wochen, im Weiteren im

12-Wochen-Rhythmus appliziert.“ Eine Anwendung unmittelbar nach der Geburt ist nach der Fachinformation möglich.

■ Kontrazeptive Sicherheit

Die kontrazeptive Sicherheit der Depotgestagene ist sehr gut. Der Patientenfehler kann in der verspäteten Anwendung der Präparate beruhen.

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): Pearl-Index: 0,3. Der Wert von 0,3 (Mittelwert aus Ergebnissen verschiedener Studien, welche Pearl-Indizes von 0,0 bis maximal 0,7 ergaben).

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): Pearl-Index: 0,0 (keine Schwangerschaft nach 1 Jahr in 2 Phase-III-Studien mit insgesamt 2045 Teilnehmerinnen [18–49 Jahre], mind. 20.000 Zyklen). Eine Dosis-Anpassung im Hinblick auf das Körpergewicht ist nicht erforderlich (klinische Studien mit Anwenderinnen, deren Body-mass-Index zwischen 18,2 und 40,0 kg/m² lag).

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): In den verschiedenen Veröffentlichungen sind zwischen 0 und 2,3 Schwangerschaften auf 100 Anwendungsjahre (= Pearl-Index) beschrieben worden. Wird der 12-Wochen-Zeitraum überschritten, steigt die Versagerquote erheblich. Anhand einer multizentrischen Studie der WHO über den Anwendungszeitraum von 2 Jahren wurde bei 8-wöchigen Injektionsintervallen während der ersten 6 Monate, danach bei 12-wöchigen, eine Schwangerschaftsrate von 1,4 auf 100 Frauen nach der Life-table-Methode errechnet. Die kontrazeptive Sicherheit von Noristerat® ist geringer als diejenige oraler Kontrazeptiva vom Gestagen-Östrogen-Typ, da gegen Ende eines jeden Injektionsintervalls wieder Ovulationen auftreten können. Mit fortschreitender Anwendungsdauer stieg die Sicherheit an. Daher lagen die Versagerquoten bei Kurzzeitstudien höher als bei Langzeitstudien. Die unter Noristerat® beobachteten Schwangerschaften sind überwiegend während der ersten beiden Injektionsintervalle aufgetreten. Aus diesem Grund wird auch die Verkürzung der ersten drei Injektionsintervalle auf 8 Wochen empfohlen.

■ Anwendungsgebiete

Langzeitkontrazeption, wobei die Anwendung von Depo-Clinovir® und Noristerat® dahingehend eingeschränkt ist, dass sie nur bei Unverträglichkeit anderer Kontrazeptiva (z. B. gastrointestinales Resorptionsstörungen, Östrogen-unverträglichkeit, unzuverlässiger Anwendung anderer Kontrazeptiva etc.) in Frage kommt. Weiterhin wird für Depo-Clinovir® bzw. Noristerat ein normaler (Depo-Clinovir®) bzw. biphasischer (Noristerat®) Zyklusverlauf gefordert. Diese Forderung entfällt bei Sayana®. Zusätzlich Einschränkungen der Anwendungsdauer (s. u.).

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Schwangerschaftsverhütung von längerer Dauer (> 3 Monate) nur bei Frauen, die andere Methoden der Kontrazeption nicht tragen oder kombinierte orale Kontrazeptiva (Antibaby-Pillen) nicht einnehmen können.“

Besondere Hinweise: Nur Frauen mit normalem Zyklusverlauf dürfen Depo-Clinovir® erhalten. Vor Anwendung von Depo-Clinovir® soll eine gründliche allgemeinärztliche sowie gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden. Während der Anwendung von Depo-Clinovir® sind zunächst nach 3 Monaten und später in halbjährlichen Abständen jeweils allgemeinärztliche* und gynäkologische Untersuchungen durchzuführen, um unerwünschte Wirkungen frühzeitig erfassen zu können.“

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Sayana® wird zur Langzeit-Empfängnisverhütung bei Frauen eingesetzt. Bei jugendlichen Frauen (12–18 Jahre) ist die Anwendung von Sayana® nur dann angezeigt, wenn andere Verhütungsmethoden, aufgrund der unbekannten Langzeit-Effekte von Sayana® auf die Knochendichte, während der kritischen Zeit des Knochenwachstums, als ungeeignet oder als inakzeptabel erachtet werden.“

* Dies wird in der Fachinformation von Noristerat® unter 4.4. Besondere Warnhinweise spezifiziert: „u. a. Messung des Blutdrucks, Untersuchung des Harns auf Zucker, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik.“

Noristerat® (Fachinformation 07/2008): „Nur bei Frauen mit normalem biphasischem Zyklus, für die andere Methoden ungeeignet sind, z. B. wegen gastrointestinaler Resorptionsstörungen, Östrogenunverträglichkeit oder unzuverlässiger Anwendung.“

Einschränkung der Anwendungsdauer: **Depo-Clinovir®** (Fachinformation, Stand 02/2010): „Unter Berücksichtigung der unter 4.1 (Anwendungsgebiete) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) genannten Hinweise ist eine längerfristige Anwendung von Depo-Clinovir möglich. Bei Erreichen der Wechseljahre sollte der behandelnde Arzt gefragt werden, ob eine andauernde Depo-Clinovir Anwendung beendet werden sollte.“

Unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung findet sich dann: „MPA sollte zur Empfängnisverhütung über einen längeren Zeitraum (z. B. länger als 2 Jahre) nur dann angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden nicht angezeigt sind.“

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): In einem Schreiben vom 19.4.2009 hat das BfArM [7] Bedenken geäußert und folgende Hinweise in der Fachinformationen von Noristerat® gefordert, die allerdings wegen eines laufenden Einspruchsverfahrens noch nicht umgesetzt wurden: „Bei der Anwendung von Noristerat kann es den Angaben zufolge zu einer Verringerung der Knochendichte kommen. Das Arzneimittel sollte laut BfArM daher nicht länger als 2 Jahre angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden kontraindiziert sind.“

Einschränkung des Anwendungsalters: Zulassungsstudien mit Depo-Clinovir® und Noristerat® bei Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht durchgeführt. Bei Sayana® erfolgten Studien mit Jugendlichen (siehe Fachinformation). Studien mit Jugendlichen wurden u. a. auch von Harel et al. [8] durchgeführt (siehe Abschnitt: „Knochengesundheit“). Es gibt allerdings keine Langzeitstudien, ob sich bei heranwachsenden Frauen (12–18 Jahren) durch die Anwendung von DMPA bzw. NET-EN die maximale Knochenmasse verringert und

das Risiko für osteoporotische Frakturen im späteren Lebensalter erhöht ist.

Anmerkung: Trotzdem werden Depotgestagenspritzen vor allem in der spanisch sprechenden Bevölkerung in den südlichen Teilen von Nordamerika, Mexiko und Mittelamerika aufgrund der Intention der Mütter auch bei Jugendlichen eingesetzt.

Anwendungsbeginn: Empfehlungen zum Anwendungsbeginn und zur Umstellung von anderen Kontrazeptiva auf Depotgestagenspritzen finden sich in Tabelle 2.

■ Pharmakokinetische Eigenschaften (Abb. 3)

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Depo-Clinovir® enthält 150 mg Medroxyprogesteronacetat in Form einer mikrokristallinen Suspension. Nach tiefer intramuskulärer Gabe wird an der Injektionsstelle ein Depot gebildet, aus welchem langsam die Resorption erfolgt. Innerhalb einer Woche nach der Injektion werden maximale Serumspiegel von ca. 1 bis 6 ng/ml gebildet. In der folgenden Zeit kommt es zu einem stetigen leichten Rückgang, bis zu ca. 0,5 ng/ml nach 3 Monaten, wobei die Serumspiegel relativ konstant bleiben. Normalerweise kann man Medroxyprogesteronacetat noch nach 6 Monaten oder später im Serum nachweisen. Die Medroxyprogesteronacetat-Spiegel kumulieren bei Langzeitgabe nicht im Serum. Die Serumspiegel nach einmaliger bzw. achtmaliger Gabe in Abständen von 90 Tagen waren vergleichbar.“

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „**Resorption:** Die Zeitspanne von der subkutanen Verabreichung von MPA bis zum Erreichen eines therapeutischen Niveaus ist verhältnismäßig kurz. Die mittlere T_{max} wird ungefähr eine Woche nach der Injektion erreicht. Spitzenkonzentrationen von MPA (C_{max}) reichen im Allgemeinen von 0,5 bis 3,0 ng/ml mit einer mittleren C_{max} von 1,5 ng/ml nach einer einmaligen subkutanen Injektion.

Einstichstellen: Weder eine s. c. Einstichstelle im Oberschenkel noch im Bauchbereich beeinflusst die kontrazeptive Wirkung.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung von MPA beträgt durchschnittlich 86 %. Vorwiegend bindet sich MPA an Serumalbumin, während keine Bindung an SHBG stattfindet. Biotransformation MPA wird in der Leber durch P450-Enzyme weitgehend metabolisiert. Der MPA-Metabolismus betrifft hauptsächlich Ring A und/oder eine Seitenketten-Reduktion, wie Abspaltung der Azetylgruppe, Hydroxylierung der Positionen 2, 6 und 21 oder eine Kombination dieser Reaktionen und resultiert so in der Bildung von mehr als 10 Metaboliten.

Ausscheidung: Die Restkonzentrationen von MPA am Ende des Dosierungsintervalls (3 Monate) von Sayana® betragen weniger als 0,5 ng/ml und stehen im Einklang mit der offensichtlichen Endhalbwertszeit von rund 40 Tagen nach subkutaner Injektion. Die meisten MPA-Metaboliten werden als Glukuronidkonjugate und nur ein geringer Anteil als Sulfate mit dem Urin ausgeschieden.“

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): „Nach intramuskulärer Injektion wurde Norethisteronenantat (NET-EN) vollständig absorbiert. Der Ester wurde rasch und schließlich vollständig in seinen pharmakologisch wirksamen Bestandteil Norethisteron hydrolysiert, nachdem er aus dem Depot freigesetzt wurde. Die maximalen Norethisteron-Spiegel wurden etwa 3–10 Tage nach intramuskulärer Gabe gemessen. Sie beliefen sich etwa sieben Tage (Median) nach der intramuskulären Gabe von 200 mg NOR-EN in 2 ml bzw. 1 ml öliger Lösung im Durchschnitt auf $13,4 \pm 5,4$ ng/ml bzw. $12,2 \pm 2,7$ ng/ml. Die Plasmaspiegel von Norethisteron sanken in zwei Dispositionsphasen mit Halbwertszeiten von 4 bis 5 Tagen bzw. 15–20 Tagen, die auf ein zweiphasiges Freisetzen des NOR-ENs aus dem Depot zurückzuführen waren. Norethisteronenantat wird vollständig metabolisiert. Die Aufspaltung von NET-EN durch enzymatische Hydrolyse in Norethisteron und Heptansäure erfolgt hauptsächlich in der Leber. Während die Fettsäure mittels β -Oxidation metabolisiert wird, vollzieht sich die Umwandlung von Norethisteron vorwiegend durch die Reduktion der C4-C5-Doppelbindung und der C3-Ketogruppe. Der größte Teil der im Urin gefundenen Metaboliten lag in Form von konjugierten Verbindungen

Tabelle 2: Depotgestagene: Empfehlungen zum ersten Beginn der Anwendung der Depotgestagene (Umstellung von einem Präparat auf eine Gestagen-Depotspritze) nach den englischen Empfehlungen der Faculty of Sexual and Reproductive Health des Royal College of Obstetricians and Gynecologists: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf> (Stand: 9.3.2012)

Beginn der Behandlung mit gestagenhaltigen Depotspritzen	Empfehlungen zum Behandlungsbeginn
Allgemeiner Beginn	Idealerweise sollte die erste Injektion zwischen Tag 1 bis 5 eines normalen menstruellen Zyklus erfolgen. Es ist keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich. Die Injektion kann auch zu jeder anderen Zyklusphase erfolgen, wenn der behandelnde Arzt sich sicher ist, dass die Patientin nicht schwanger ist und keine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit besteht. Eine zusätzliche Kontrazeption (Barrieremethode, Abstinenz) wird für die ersten 7 Tage nach Behandlungsbeginn empfohlen. Wenn eine Patientin amenorrhoeisch ist, muss sich der behandelnde Arzt sicher sein, dass die Patientin nicht schwanger ist und kein Risiko einer Konzeption besteht. Zusätzliche Kontrazeption für die nächsten 7 Tage.
Post partum	Depotgestagenspritzen können bis zum 21. Tag <i>post partum</i> ohne zusätzliche Kontrazeption begonnen werden. Bei Behandlungsbeginn nach dem 21. Tag <i>post partum</i> sollten Kondome oder Abstinenz für die ersten 7 Tage empfohlen werden.
Nach Fehlgeburt oder Abort	Behandlungsbeginn ab einem chirurgischen oder medizinischen Abort oder sofort nach Fehlgeburt: Keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich. Bei Behandlungsbeginn > 5 Tage nach Abort oder Fehlgeburt ist eine zusätzliche Kontrazeption für 7 Tage erforderlich.
Umstellung von einem anderen Kontrazeptivum	
– Kombinierte Hormonale Kontrazeption (KHK)	Sofortiger Behandlungsbeginn, wenn die KHK regelmäßig und korrekt angewendet wurde oder sich der behandelnde Arzt sicher ist, dass die Patientin nicht schwanger ist und keine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit besteht. Keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich.
– Minipille (POP)	Sofortiger Behandlungsbeginn, wenn die Minipille regelmäßig und korrekt eingenommen wurde oder sich der behandelnde Arzt sicher ist, dass die Patientin nicht schwanger ist und keine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit besteht. Keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich.
– Reines Gestagenimplantat (POP)	Sofortiger Behandlungsbeginn, wenn das reine Gestagenimplantat regelmäßig und korrekt angewandt wurde oder sich der behandelnde Arzt sicher ist, dass die Patientin nicht schwanger ist und keine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit besteht. Keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich.
– Gestagen-Depotspritze	Wenn die Patientin vorher eine andere gestagenhaltige Depotspritze zur Kontrazeption angewandt hat, sollte die nächste Injektion vor oder zum Zeitpunkt der geplanten Injektion sein. Keine zusätzliche Kontrazeption erforderlich.
– Levonorgestrelhaltiges Intrauterinsystem (LNG-IUS)	Sofortiger Behandlungsbeginn, wenn das LNG-IUS beständig und korrekt angewendet wurde oder wenn der behandelnde Arzt sich sicher ist, dass die Patientin nicht schwanger ist. Da Blutungen unter dem LNG-IUS keinen Hinweis auf die Ovarialaktivität geben, sollte das LNG-IUS für mindestens 7 Tage liegen bleiben.
– Kupferspirale (IUD)	Sofortiger Behandlungsbeginn, wenn das IUD beständig und korrekt angewendet wurde oder wenn der behandelnde Arzt sich sicher ist, dass die Patientin nicht schwanger ist. Das IUD sollte noch mindestens 7 Tage liegen bleiben, sofern die erste Injektion zwischen dem 1.–5. Zyklustag eines normalen menstruellen Zyklus vorgenommen wird.
– Barrieremethoden (Kondom, Frauenkondom, Portiokappe oder Diaphragma)	Sofortiger Behandlungsbeginn, wenn die Barrieremethode beständig und korrekt angewendet wurde oder wenn der behandelnde Arzt sicher ist, dass die Patientin nicht schwanger ist und keine Konzeptionswahrscheinlichkeit besteht. Wenn die Frau amenorrhoeisch ist oder vor mehr als 5 Tagen die Menstruation begonnen hat, sollte eine zusätzliche Kontrazeption für mindesten 7 Tage erfolgen.

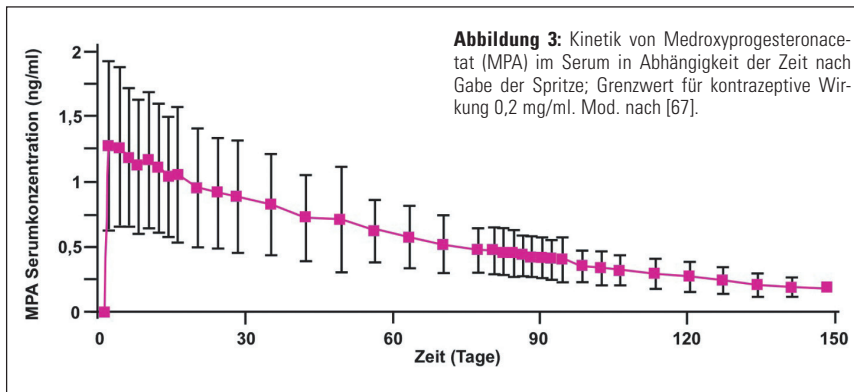
(überwiegend als Sulfate) vor, die für inaktiv gehalten werden. Viele Jahre lang ist über eine Umwandlung von Norethisteron in Ethinylestradiol in vivo berichtet worden, was aber quantitativ nicht bestimmt werden konnte. Neuere Untersuchungen haben bestätigt, dass Norethisteronacetat teilweise zu Ethinylestradiol metabolisiert wird.“

■ Schwangerschaft und Stillzeit

DMPA® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Geringe Mengen des Wirkstoffes gehen in die Muttermilch über. Kurz nach der Injektion ist der Wirkstoffgehalt am höchsten und fällt danach rasch ab, wobei zwischen dem Blutspiegel

der Mutter und dem Milchgehalt eine weitgehende Übereinstimmung besteht. Weniger als 0,5% der von der Mutter täglich resorbierten Dosis werden dem Säugling in der Muttermilch übermittelt.“

Embryotoxizität: siehe auch Fachinformation Sayana®.



Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Sayana® ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert.“

Embryotoxizität: Einige Berichte deuten auf einen Zusammenhang zwischen einer Gestagen-Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft und Missbildungen der Genitalien männlicher und weiblicher Feten hin. Bei Anwendung von Sayana® während der Schwangerschaft oder im Falle, dass die Patientin während der Anwendung schwanger wird, muss sie über das Gefahrenpotenzial für den Fetus umgehend aufgeklärt werden. Eine Studie ergab, dass Kinder aus unbeabsichtigten Schwangerschaften, die 1–2 Monate nach Injektion von 150 mg MPA i. m. auftraten, ein erhöhtes Risiko für ein reduziertes Geburtsgewicht haben, was seinerseits wiederum mit einem erhöhten Risiko für neonatalen Tod assoziiert ist. Das Gesamtrisiko hierfür ist jedoch gering, da Schwangerschaften unter Anwendung von 150 mg MPA i. m. ungewöhnlich sind. Untersuchungen an Kindern, die einer MPA-Exposition *in utero* ausgesetzt waren und bis ins Jugendalter nachverfolgt wurden, ergaben keine Hinweise auf Beeinträchtigungen ihrer Gesundheit, einschließlich ihrer physischen, intellektuellen, sexuellen oder sozialen Entwicklung.

Muttermilch: Geringe Mengen des Wirkstoffes MPA (und seiner Metaboliten) wurden in der Muttermilch nachgewiesen. Bei stillenden Müttern, die mit 150 mg MPA i. m. behandelt wurden, war die Zusammensetzung, Qualität und Menge der Milch nicht negativ beeinflusst. Neugeborene und Kinder, die MPA über die Muttermilch ausgesetzt waren, wurden bezüglich Entwicklung und Verhalten bis zur Pubertät unter-

sucht. Es wurden keine negativen Effekte festgestellt.

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008):

Schwangerschaft: „Noristerat darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung muss das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.“

Stillzeit: „Noristerat sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden, da Nor-ethisteron in die Muttermilch übergeht. Kontrazeptiva, die nur ein Gestagen enthalten, gelten aber als nächstbeste Wahl nach nicht hormonalen Verhütungsmethoden. Es scheinen keine ungünstigen Wirkungen auf das Wachstum oder die Entwicklung des Säuglings aufzutreten, wenn Kontrazeptiva, die nur ein Gestagen enthalten, ab 6 Wochen nach der Geburt angewendet werden. Noristerat beeinträchtigt als reines Gestagenpräparat nicht die Quantität oder Qualität der Milchproduktion. Vielmehr scheint eine längere Anwendungsdauer die Laktation sogar zu fördern und zu verlängern. Allerdings werden geringe Mengen des Steroids und (oder) seiner Abbauprodukte mit der Milch ausgeschieden. Wie bei anderen Steroiden besteht deshalb theoretisch die Möglichkeit, dass besonders in der ersten Lebenswoche der Bilirubinabbau des Neugeborenen beeinflusst wird. Ist bei starkem oder länger anhaltendem Neugeborenenikterus eine ärztliche Behandlung des Kindes erforderlich, muss das Stillen unterbrochen werden.“

Zusammenfassung

Negative Beobachtungen beim Einsatz von Sayana® und Depo-Clinovir® bei Stillenden liegen nicht vor – der Einsatz

ist jedoch immer eine Einzelfallentscheidung. Wechselwirkungsstudien wurden nicht durchgeführt.

Costa et al. [9] zeigten in einer kleinen Studie die protektive Wirkung in Bezug auf den Knochen von gestagenhaltigen Kontrazeptiva bei stillenden Frauen.

Gegenanzeigen

Verwendete Abkürzungen: Depo-Clinovir® (DMPA), Sayana® (DMPA sc), Noristerat® (NET-EN) (siehe unbedingt Fachinformationen!)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (NET-EN)
- bei Überempfindlichkeit gegen Medroxyprogesteronacetat, Alkyl-4-hydroxybenzoat (Parabene) oder einen anderen der sonstigen Bestandteile (DMPA)
- bestehende oder vermutete Schwangerschaft (DMPA, NET-EN)
- ungeklärte vaginale Blutungen (DMPA, NET-EN)
- bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (NET-EN)
- Venenentzündungen oder Thromboembolie (DMPA)
- vorausgegangene oder bestehende arterielle und kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse, ischämische Herzkrankheit) (NET-EN)
- pathologisch erhöhter Blutdruck (DMPA, NET-EN)
- bei Verdacht auf, sowie bei bestehendem oder behandeltem Mamma- oder Endometriumkarzinom.
Für die Behandlung des Mamma- oder Endometriumkarzinoms ist Medroxyprogesteronacetat in der vorliegenden, zu niedrigen Dosierung nicht geeignet (DMPA, NET-EN)
- wenn während einer früheren Schwangerschaft Gelbsucht, schwerer Juckreiz, Herpes gestationis und Otoklrose aufgetreten sind (DMPA)
- vorangegangene oder bestehende schwere Leberkrankheiten mit und ohne Ikterus, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (DMPA, NET-EN)
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren (gut- oder bösartig) (NET-EN)
- Enzymstörungen, wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom (DMPA, NET-EN)

Tabelle 3: Vor- und Nachteile von Depotgestagenspritzen

Parameter	Vorteile	Nachteile
Indikation	Langzeitkontrazeption DMPA (104 mg s.c.): Bis auf Alterseinschränkung (ab 18 Jahre) keine weiteren Einschränkungen	DMPA (150 mg i.m.): Einschränkung auf Frauen mit normalem Zyklus. Weiterhin sollte DMPA zur Empfängnisverhütung über einen längeren Zeitraum (z. B. länger als 2 Jahre) nur dann angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden nicht angezeigt sind. Alle 3 Präparate: Einschränkung auf Patientinnen über 18 Jahre, da keine Studien bei Frauen zwischen 12 und 18 Jahren durchgeführt wurden und möglicherweise der Knochenaufbau vor Erreichen der „peak bone mass“ verzögert und gestört wird.
Pharmakologie	Keine regelmäßige Tabletteneinnahme erforderlich, daher auch bei Patienten mit schlechter Compliance gut anwendbar. Gleichmäßige Gestagendosierung Umgehung des Magen-Darmtraktes sowie der ersten Leberpassage	DMPA (150 mg i.m.): Persistenz der Steroidwirkung (bei DMPA bis 12 Monate nach der letzten Injektion) bei Auftreten möglicher Nebenwirkungen. DMPA (104 mg s.c.): vgl. DMPA 150 mg i.m. – hierbei tritt ein ovulatorischer Zyklus nach Absetzen des Präparates sogar noch später ein als nach DMPA 150 mg i.m. NET-EN (200 mg): vgl. DMPA 150 mg
Kontrazeptive Sicherheit	Hohe kontrazeptive Sicherheit	
Östrogene	Anwendung bei Kontraindikation gegen Östrogene	
Einfluss auf Fertilität	Fertilität bleibt erhalten	Wiedereintritt des Eisprungs nach Absetzen verzögert (nur DMPA), eine normale Fertilität ist nach etwa 9 Monaten wiederhergestellt, unabhängig von der Anwendungsdauer. Nach Absetzen von Depo-Clinovir® ovulieren 12 Monate nach der letzten Gabe 95 %, nach Sayana® 97 %.
Post partum	Für stillende Mütter ab der 6. Woche nach Geburt	Vermeehrt depressive Verstimmungen (auch bei Frauen, die nicht schwanger sind)
Nebenwirkungen		
– Allgemein	Deutliche Besserung zyklusbedingter Migräne	Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Depression, Akne, Übelkeit, allergische Reaktionen, Verminderung der Glukosetoleranz
– Blutungsmuster	Hypomenorrhoe und Amenorrhoe Deutliche Besserung einer Hypermenorrhoe	Zyklusstörungen, Amenorrhoe (je nach Wunsch der Patientin nach regelmäßigen Blutungen)
– Karzinomrisiko	Bei langfristiger Anwendung Risikoabnahme für Endometriumkarzinome und Ovarialkarzinome Kein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinom	Geringgradige Zunahme des Brustkrebsrisikos (z.T. nur in bestimmten Untergruppen) (in einer Studie vergleichbar mit KOK) In einer Studie geringgradig erhöhtes Risiko für Zervixkarzinom vergleichbar mit KOK
– Kardiovaskuläres Risiko		Venöses Thromboembolierisiko möglich, arterielles Risiko unklar (Myokardinfarkt, Insult), erhöhtes Risiko nicht auszuschließen (Datenlage limitiert, kleine Fallzahlen)
– Knochengesundheit		Negative Auswirkung auf die Knochendichte möglich unter DMPA, nicht aber NET-EN (evtl. NET-EN nach Stufenplanverfahren des BfArM [7]). Siehe DMPA®-Fachinformation vom 02/2010) Notwendigkeit von Knochendichtemessung bei Langzeitanwendung Hinweis auf allgemeinmedizinische Untersuchungen alle 6 Monate

- Diabetes mit vaskulären Veränderungen (NET-EN)
- 6 Wochen vor geplanten Operationen sowie nach Unfällen für die Dauer der Ruhigstellung (DMPA, NET-EN)
- Fettstoffwechselstörungen (DMPA, NET-EN)
- Osteoporose (DMPA)

■ Vorteile

Siehe Tabelle 3.

■ Nachteile

DMPA und NET-EN allgemein: siehe Tabelle 3.

DMPA

Nebenwirkung: Gewichtszunahme: siehe „Unerwünschte Ereignisse“ und Tabelle 4.

Wiedereintritt des Eisprungs nach Absetzen verzögert, eine normale Fertilität ist nach etwa 9 Monaten wiederherge-

Tabelle 4: Blutungsmuster unter Anwendung von DMPA (150 mg i. m.) als Depotgestagenspritze. Nach [12]

Anzahl der Injektionen	Fallzahl	Prozentualer Anteil des Zeitintervalls mit Schmier- und Durchbruchblutungen
1	3043	26,9
2	2815	20,5
3	2385	15,2
4	2015	11,9
5	1704	10,1
6	1465	8,4
7	1312	7,7
8	1171	6,8
9	1020	5,9
10	903	5,2
11	768	5,1
12	676	5
13	593	4,8
14	508	5,2
15	416	4,6
16	329	4,5
17	279	4,6
18	239	4,4
19	195	4,2
20	164	4,5
21	132	4,0
22	92	3,2
23	56	1,9

stellt, unabhängig von der Anwendungsdauer [10]. Nach Absetzen von Depo-Clinovir® ovulieren 12 Monate nach der letzten Gabe 95 %, nach Sayana® 97 % [11].

■ Unerwünschte Ereignisse

Blutungsmuster (Tab. 4)

Unerwartete Blutungen sind die Hauptursache für einen Therapieabbruch unter Depotgestagenen. Die Compliance kann erhöht werden, wenn die Patientinnen vorher darüber aufgeklärt werden. Patientinnen, die dies von vornherein nicht wünschen, sollten eine andere kontrazeptive Methode wählen.

Bei DMPA-haltigen Präparaten stehen die Amenorrhoe, bei NET-EN eher mögliche Zyklusstörungen im Vordergrund (Abb. 4).

Für DMPA (s. c., i. m.) liegt die Amenorrhoe bei etwa 60 % nach 12 Monaten und etwa 80 % nach 24 Monaten [12] (Abb. 5, 6).

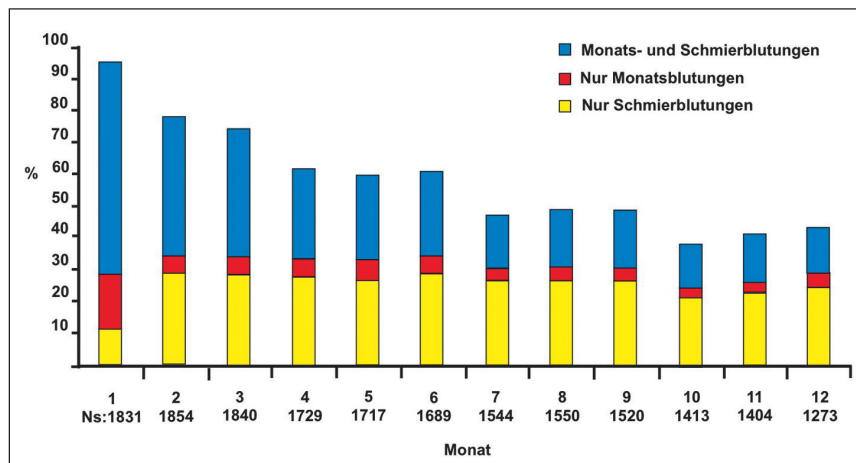


Abbildung 4: Auftreten von Monats- bzw. Schmierblutungen bei Patientinnen unter DMPA (104 mg s. c.) bei den Zulassungsstudien. Erstellt nach [30-Day Month Contraception Studies (ITT-Population, n = 2053 = Summe aus Amerika-, Europa/Asien- und Amerika 2-Jahres-Studie; Pfizer European Medical Information) http://www.theodora.com/drugs/depo_subq_provera_104_injectable_suspension_pharmacia_upjohn.html; Stand: 2.3.2012]. © T. Rabe

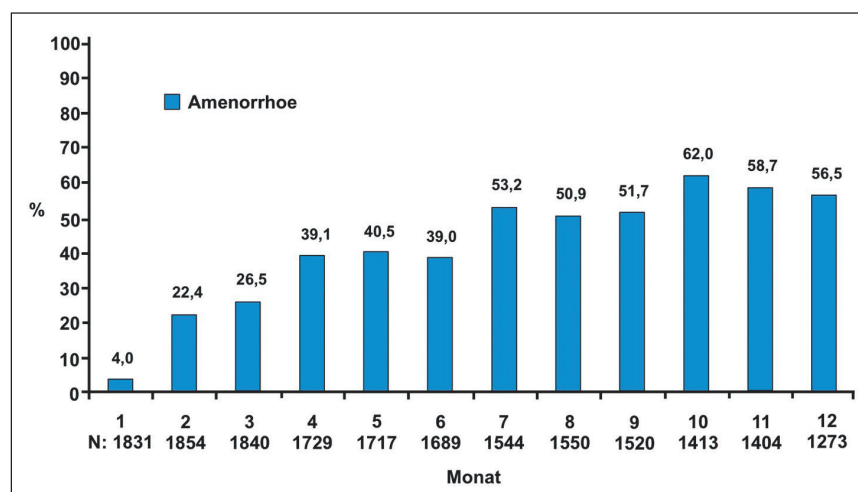


Abbildung 5: Amenorrhoe bei Patientinnen unter DMPA (104 mg s. c.) bei den Zulassungsstudien. Erstellt nach [30-Day Month Contraception Studies (ITT-Population, n = 2053 = Summe aus Amerika-, Europa/Asien- und Amerika 2-Jahres-Studie; Pfizer European Medical Information) http://www.theodora.com/drugs/depo_subq_provera_104_injectable_suspension_pharmacia_upjohn.html; Stand: 2.3.2012]. © T. Rabe

Depo-Clinovir®: Sehr häufig treten Regelstörungen in Form von Schmier- oder Durchbruchblutungen und Amenorrhoe auf.

Die Ergebnisse von 2 groß angelegten Studien mit über 3900 Frauen, die bis zu 7 Jahren andauerten, ergaben folgende Blutungsstörungen: Normal starke Blutungen in 57,3 % nach 12 Monaten und noch 32,1 % nach 24 Monaten, eine Amenorrhoe in 55 % nach 12 Monaten und 68 % nach 24 Monaten (www.drugs.com) [13].

Sayana® (nach Fachinformation, Stand 01/2010): Zunehmende Häufigkeit einer Amenorrhoe in den ersten 6 Monaten mit Stabilisierung ab 6 Monaten von 50–

60 %; Schmierblutungen innerhalb von 12 Monaten in 20–30 % (Abb. 4).

Noristerat®: Unter NET-EN tritt eine Amenorrhoe nach 3, 6, 9 und 12 Monaten in 1,5 %, 4,2 %, 7,1 % und 8,6 % ein [14]. Fachinformation, Stand 07/2008: „Der Anteil der Frauen, bei denen sich der Zyklus nicht deutlich verändert (Blutungsintervalle zwischen 26 und 35 Tage, Blutungsdauer 1–7 Tage) liegt bei 50–70 %. Mit fortschreitender Anwendungsdauer besteht eine Tendenz zur Stabilisierung des Zyklus.“

Fertilität nach Absetzen der Therapie

Depo-Clinovir®: Der Wiedereintritt der Fertilität nach Absetzen von DMPA

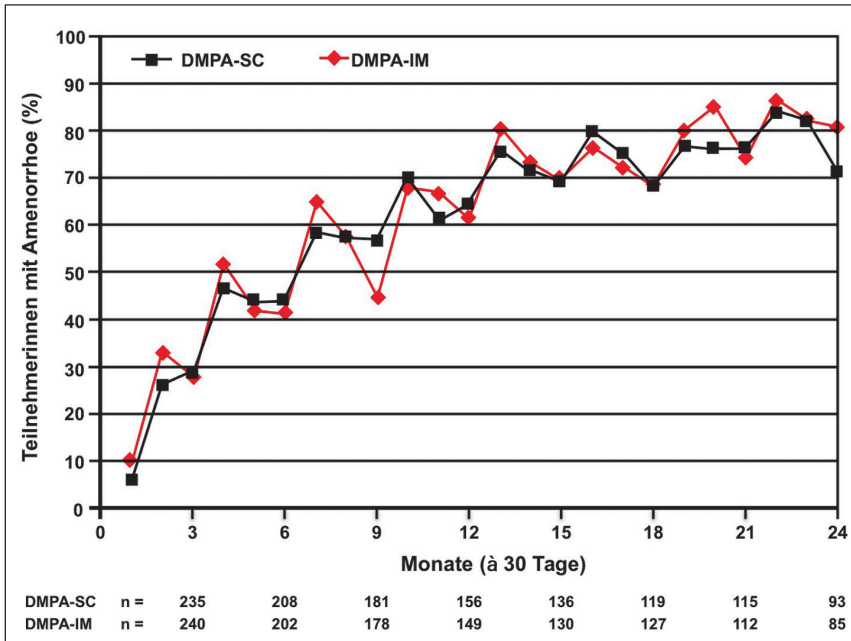


Abbildung 6: Amenorrhoe-Rate unter DMPA (104 mg s.c.) oder DMPA (150 mg i. m.) in Abhängigkeit der Anwendungszeit nach Monaten (à 30 Tage). Mod. nach [13]. © T. Rabe

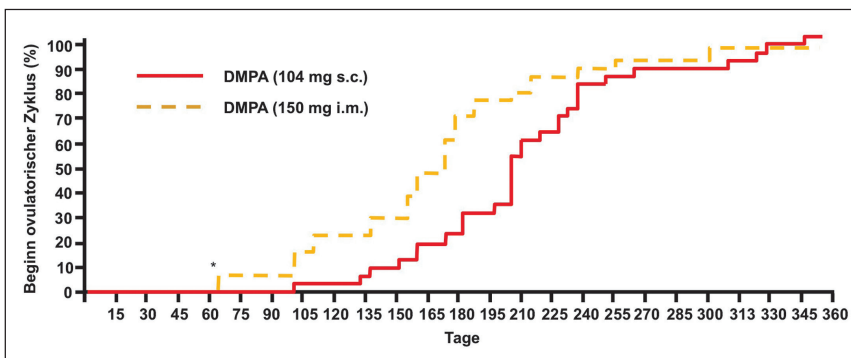


Abbildung 7: Wiedereintritt der Fertilität nach Absetzen von DMPA (150 mg i. m.) und DMPA (104 mg s. c.) Mod. nach [15]. © T. Rabe

(150 mg i.m.) und DMPA (104 mg s.c.) ist deutlich verzögert [15], da die Steroidwirkung von DMPA bis maximal 12 Monate nach der letzten Spritze anhalten kann (Abb. 7).

Sayana®: Trotz niedrigerer Dosierung ist der Wiedereintritt der Fertilität gemessen an ovulatorischen Zyklen im Vergleich zu DMPA 150 mg stärker verzögert (Abb. 6) [15]. Bei allen Patientinnen wurde eine Ovulationsunterdrückung für mindestens 13 Wochen unabhängig vom BMI oder der Rasse gefunden. Im Durchschnitt betrug die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Ovulation 30 Wochen mit einer kumulativen Ovulationshäufigkeit von 97,4 % nach 12 Monaten.

Noristerat®: Die kumulativen Kontrazeptionsraten nach Absetzen von Noris-

terat liegen nach 12 Monaten bei Patientinnen mit vorheriger Amenorrhoe bei über 50 % (Abb. 8) [16].

Körpergewicht

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Sehr häufig: Gewichtszunahme bzw. -abnahme“ (Tab. 5).

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Sehr häufig: Gewichtszunahme bzw. -abnahme. In den Phase-III-Studien über 12 Monate mit DMPA blieb die Veränderung des Körpergewichts bei 50 % der Frauen innerhalb von 2,2 kg ihres Anfangskörpergewichts, 12 % der Frauen nahmen mehr als 2,2 kg ab und 38 % der Frauen nahmen mehr als 2,3 kg zu. Gewichtsveränderungen sind häufig, aber nicht vorhersehbar. Aufgrund der bisherigen Datenlage besteht kein er-

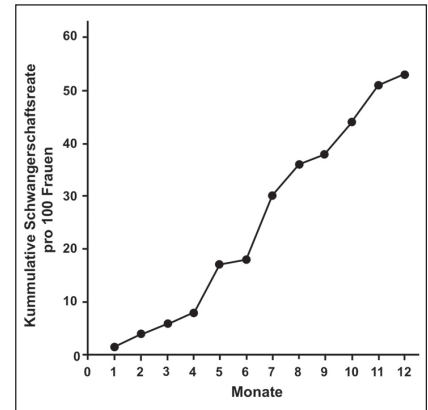


Abbildung 8: Kumulative Kontrazeptionsrate bei Patientinnen, die eine Behandlung mit einer Norethisteron-entant-Spritze wegen der Abwesenheit jeglicher Blutung (Amenorrhoe) abgebrochen haben. Mod. nach [Geneva Medical Foundation: <http://www.gfmer.ch/Endo/Course2003/Injectablecontraceptives.htm>; Stand: 9.3.2012] und [16]. © T. Rabe

höhtes allgemeines Krebsrisiko oder kardiovaskuläres Risiko für DMPA, das weltweit seit 30 Jahren von über 90 Mio. Frauen angewendet wird. Durch die Anwendung dieses Gestagens kommt es zu einem erniedrigten Östrogenspiegel im Blut, der eine Auswirkung auf die Knochendichte hat. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von DMPA bei jugendlichen Frauen zu einer Verringerung der maximalen Knochendichte führt.“

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): Häufig: Gewichtszunahme

Gestagenhaltige Kontrazeptiva: Eine Gewichtszunahme wurde auch unter Anwendung anderer rein gestagenhaltiger Kontrazeptiva beobachtet, wie eine Cochrane-Analyse von Lopez et al. [23] zeigt. Die Autoren fanden in insgesamt 15 Studien (eine Studie mit einer reinen gestagenhaltigen Minipille, 4 Studien mit Norplant und 10 Studien mit DMPA) wenig Hinweise auf eine Gewichtszunahme bei der Verwendung von POCs (Progestin-only contraceptives). Eine mittlere Gewichtszunahme von weniger als 2 kg wurde in den meisten Studien bis zu 12 Monaten gefunden, die in der Regel ähnlich war wie in der Vergleichsgruppe mit einem anderen Verhütungsmittel. Eine Beratung über eine mögliche Gewichtszunahme kann die Compliance erhöhen.

Kopfschmerzen

Migräne und Kopfschmerzen sind häufige Nebenwirkungen unter Depotgestagenspritzen.

Tabelle 5: Mittlere Veränderungen des Körpergewicht unter DMPA. Nach [17].

	Alter	Fallzahl	Studienaufbau	Studiendauer (Monate)	Gewichtszunahme (kg)
Moore et al. [18]	15–30	50	Retrospektive Auswertung	12	0,03
Espey et al. [19]	18–40	306	Retrospektive Auswertung	12–24	2,63–4,81
Risser et al. [20]	13–19	44	Retrospektive Auswertung	12	2,4–3
Bahamondes et al. [21]	33,1 ± 0,7	206	Retrospektive Auswertung	60	1,95 ± 0,54
Mangan et al. [22]	12–19	239	Retrospektive Auswertung	12	4,04

Tabelle 6: Einfluss von DMPA (150 mg i.m.) im Vergleich zu Kontrollen auf die BMD („bone mineral density“) (mittlere Veränderung im Bezug auf den Basalwert in %). Quelle: <http://www.rxlist.com/depo-subq-provera-drug/warnings-precautions.html> (Stand: 9.3.2012)

Zeit in Studie	Lendenwirbelsäule		Hüfte (gesamt)		Schenkelhals	
	DMPA (150 mg)*	Kontrollen**	DMPA (150 mg)*	Kontrollen**	DMPA (150 mg)*	Kontrollen**
5 Jahre	n = 33 –5,38 %	n = 105 0,43 %	n = 21 –5,16 %	n = 65 0,19 %	n = 34 –6,12 %	n = 106 –0,27 %
7 Jahre	n = 12 –3,13 %	n = 60 0,53 %	n = 7 –1,34 %	n = 39 0,94 %	n = 13 –5,38 %	n = 63 –0,11 %

* Behandlung mit DMPA (150 mg) über 5 Jahre und Nachbeobachtung über 2 Jahre

** Kontrollgruppe = Frauen ohne hormonale Kontrazeption und Kontrollen über 7 Jahre

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Sehr häufig Kopfschmerzen, Nervosität“; eine erneute Injektion ist kontraindiziert, wenn unter der Behandlung erstmalig migräneartige oder ungewohnt starke Kopfschmerzen auftreten.

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Häufig: Kopfschmerzen.“

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): „Häufig: Kopfschmerzen“; eine erneute Injektion ist kontraindiziert bei Kopfschmerzen, die erstmalig migräneartig oder häufiger ungewohnt stark auftreten.

Thromboserisiko

Siehe Übersicht „Kontrazeption und Thrombophilie“ [24, 25].

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Depo-Clinovir® sollte nicht, oder nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung, angewendet werden u. a. bei Venenentzündungen oder Thrombosen in der Vorgeschichte.“

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Gelegentlich: Hypertonie, Varizen, Thrombophlebitis, Lungenembolie; Sayana® ist kontraindiziert u. a. bei Pa-

tientinnen mit aktiven thromboembolischen Erkrankungen sowie bei Patientinnen mit akuten oder in der Vergangenheit aufgetretenen zerebrovaskulären Erkrankungen.“

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): „Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand kann ein Zusammenhang zwischen der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle thromboembolische Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden. Das relative Risiko für arterielle Thrombosen (Schlaganfall, Herzinfarkt) scheint sich bei einem Zusammentreffen von starkem Rauchen, steigendem Lebensalter und der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva weiter zu erhöhen.“

Aufgrund der Tatsache, dass Norethisteronenantat in Noristerat® zu Ethinyl-estradiol metabolisiert werden kann, muss man gegenüber DMPA von einem theoretisch höheren Thromboembolierisiko bei Anwendung von Noristerat® ausgehen. Daten dazu gibt es allerdings nicht [24].

Depo-Clinovir® und Sayana®: Es sind keine Informationen verfügbar, welche die Unbedenklichkeit der Anwendung

von Sayana® und Depot-Clinovir® bei Anwenderinnen mit einem erhöhten Thromboserisiko belegen.

Depressive Verstimmung bzw. Depressionen

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Häufig sind Depressionen. Von einer erneuten Injektion ist u. a. beim Wiederauftreten von Depressionen abzuwarten. Patientinnen, die in der Vergangenheit wegen Depressionen behandelt wurden, sollten während der Behandlung mit Depo-Clinovir® sorgfältig beobachtet werden.“

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Patientinnen mit behandelten Depressionen in der Anamnese sind unter Anwendung von Sayana® sorgfältig zu überwachen.“

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): „Häufigkeit der Depression: Gelegentlich.“

Knochengesundheit

Verminderung der Mineralknochendichte bei längerer Anwendung bei erwachsenen und heranwachsenden Frauen (nach Fachinformation DMPA aber auch evtl. NET-EN) [7].

Knochendichte

Querschnittsstudien sowie prospektive Kohortenstudien zum Einfluss von DMPA auf die Knochendichte und Frakturnrate

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 [26–31] (Tab. 6).

Prospektive kontrollierte Vergleichsstudien zum Einfluss von DMPA auf die Knochendichte

In den vergangenen Jahren hat eine Reihe von Studien den Einfluss von DMPA auf die Knochendichte untersucht. Hierbei zeigte sich in der überwiegenden Mehrheit eine deutliche Abnahme der Knochendichte unter der Anwendung, unabhängig vom Ausgangsalter, welche nach Absetzen in den meisten Studien reversibel war [8, 13, 27, 30, 33–34].

Merki-Feld et al. [35] führten in einer prospektiven Beobachtungsstudie über 2 Jahre Knochendichtemessungen mit QCT (Wirbelsäule und Schenkelhals) bei 45 Frauen im Alter von 30–45 Jahren unter DMPA durch. Nach 24 Monaten kam es zu einem Anstieg der BMD im Bereich des Schenkelhalses um 0,6 % und zur Abnahme der Knochenmasse (Wirbelsäule) um 0,1 %.

Die Wirkung von DMPA auf den Knochen ist noch nicht vollständig geklärt. Während Walsh et al. [36] hierfür einen relativen Östrogenmangel verantwortlich machen, sehen Harel et al. [8] keinen Zusammenhang zwischen dem Abfall des Serum-Östradiols unter DMPA und dem BMD-Verlust, wie seine multizentrische, prospektive, nicht randomisierte Studie von 181 weiblichen Jugendlichen zeigte, bei denen die BMD mit DPX und das Serum-Östradiol zu Behandlungsbeginn und alle 6 Monate für 240 Wochen unter DMPA gemessen wurden.

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Die Anwendung von MPA zur Injektion reduziert den Östrogenspiegel im Serum und ist mit einem signifikanten Verlust an Knochendichte

verbunden, da der Knochenmetabolismus mit dem Serum-Östrogenspiegel korreliert (siehe oben Harel et al. [8]). Dieser Verlust an Knochendichte ist in der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter von besonderer Bedeutung, da dies eine entscheidende Phase für den Knochenzuwachs ist.“

Risikofaktoren für Osteoporose

Geringe Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr (wenig Sonnenexposition), Alkohol, metabolische Knochenerkrankung, chronischer Alkohol- und/oder Nikotinkonsum, Anorexia nervosa, Bulimie, Osteoporose in der Familienanamnese, Langzeitanwendung von Arzneimitteln, die die Knochenmasse reduzieren können, wie Antikonvulsiva und Kortikosteroide.

Reversibilität nach Absetzen: Bei jungen [37] und erwachsenen Frauen [29] kann sich der Knochen wieder erholen, wenn DMPA abgesetzt wird [38, 39]. Große Querschnittsstudien [38, 39] konnten zeigen, dass sich die Knochendichte bei früherer Anwendung von DMPA vollständig normalisierte.

Veränderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „In einer kontrollierten klinischen Studie kam es bei erwachsenen Frauen nach MPA-Behandlung (150 mg intramuskulär) über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren zu einer durchschnittlichen Abnahme der Knochendichte an Wirbelsäule und Hüfte von 5–6 %; in der Kontrollgruppe ergab sich keine signifikante Veränderung der Knochendichte. Die Abnahme der Knochendichte war in den ersten beiden Jahren der Anwendung ausgeprägter als im weiteren Verlauf. Nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren wurde an der Lendenwirbelsäule 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 Oberschenkelhalsknochen war vergleichbar. Nach Absetzen der MPA-Behandlung (150 mg intramuskulär) war über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren der Knochendichteverlust teilweise rückläufig. Eine längere Behandlungsdauer war mit einer geringeren Restitutionsrate der Knochendichte verbunden.“

Veränderungen der Knochendichte bei heranwachsenden Frauen (12–18 Jahre)

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Eine offene, nicht-randomisierte klinische Studie mit DMPA-Injektionen (150 mg intramuskulär alle 3 Monate über einen Zeitraum von bis zu 240 Wochen [4,6 Jahre]) zur Schwangerschaftsverhütung bei heranwachsenden Frauen zeigte ebenfalls eine signifikante Abnahme der Knochendichte gegenüber dem Ausgangswert. Bei Frauen, die über einen Zeitraum von 60 Wochen mehr als 4 Injektionen erhielten, betrug die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule nach 240 Wochen –2,1 %; die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Hüfte und im Oberschenkelhalsknochen betrug –6,4 % bzw. –5,4 %. Im Nachbeobachtungszeitraum nach Abschluss der Behandlung wurden im Durchschnitt innerhalb etwa eines Jahres bei der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule wieder die Ausgangswerte erreicht und bei der Knochendichte in der Hüfte nach etwa drei Jahren. Im Gegensatz dazu kam es bei einer entsprechenden Vergleichsgruppe unbehandelter Frauen nach 240 Wochen zu einer durchschnittlichen Zunahme der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule, der Hüfte und im Oberschenkelhalsknochen von 6,4 %, 1,7 % und 1,9 %.“

Ein BMD-Verlust von ≥ 5 % wurde bei den Jugendlichen häufiger an der Hüfte als an der Lendenwirbelsäule unter DMPA gefunden. Für die Abnahme der Knochendichte unter DMPA ist bei Jugendlichen ein niedrigerer BMI, eine geringere Kalziumzufuhr und ein größerer Alkoholkonsum, der mit einem größeren BMD-Verlust unter DMPA korrelierte, verantwortlich [8].

Die Anwendung von DMPA vor Erreichen der maximalen Knochenmasse („peak bone mass“) kann zu einem Verlust der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule und der Hüfte zu führen [36], der zwar reversibel ist, wenn man das Präparat absetzt, aber dessen Wirkung bezüglich des Aufbaus der „peak bone mass“ und der Knochengesundheit in einem höheren Lebensalter (inkl. Frakturrisiko) noch nicht geklärt ist.

Eine frühere OC-Einnahme scheint eine protektive Wirkung zu zeigen. Hierfür

spricht die Beobachtung an jungen Frauen, die in der Vergangenheit sowohl kombinierte hormonale Kontrazeptiva als auch Depotgestagene angewandt haben und deren Knochendichte (Röntgenabsorptionsmessung im Bereich der Wirbelsäule, Hüfte und Schenkelhals) höher als bei alleiniger Langzeitanwendung von DMPA bzw. NET-EN war [40].

Frakturrate

Um die Auswirkungen von DMPA auf die Häufigkeit von Knochenbrüchen zu untersuchen, wurden Kohortenstudien durchgeführt [41, 42]. Es zeigte sich, bei methodischen Mängeln beider Studien, jeweils eine erhöhte Frakturinzidenz unter DMPA-Anwendung. Da sich die Basis-Charakteristika der DMPA-Anwenderinnen von denen der Kontrollen in Bezug auf osteoporosespezifische Risikofaktoren deutlich unterschieden, ist derzeit eine klare Risikozuordnung schwierig.

Während Westhoff [43] in einer Übersichtsarbeit noch keinen Hinweis für eine signifikante Zunahme der Frakturrate unter DMPA findet, ist die Frakturrate in einer Studie von Vestergaard et al. [42] signifikant erhöht. Bei Anwendung von DMPA über 4 Jahre liegt die OR bei 2,16 (95 %-CI: 1,43–3,53) bzw. bei Anwendung bei > 50-jährigen Frauen bei OR 2,25 (95 %-CI: 1,14–4, 42).

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Um die Auswirkungen von MPA-Injektionen auf die Häufigkeit von Knochenbrüchen zu untersuchen, wurde im Vereinigten Königreich bei 312.395 Anwenderinnen von Kontrazeptiva eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Hierbei wurde die Frakturhäufigkeit von Frauen unter Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) mit der von Frauen verglichen, die DMPA bekanntermaßen nicht anwendeten. Die relative Inzidenz („Incidence Rate Ratio“, IRR) für alle Frakturen während des Beobachtungszeitraums (5,5 Jahre im Mittel) betrug 1,41 (95 %-CI: 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 6 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 %-CI: 1,07–1,53) vergleichbar mit der nach der Anwendung (IRR 1,37; 95 %-CI: 1,29–1,45). Die Gesamtergebnisse lassen den Schluss zu, dass die in dieser Studie gefundene, höhere Frakturrate bei den Anwenderinnen von DMPA hauptsächlich auf andere Faktoren als auf DMPA zurückzuführen ist.“

Zusammenfassung DMPA (150 mg) und Knochen

Die WHO, American College of Obstetricians and Gynecologists, die Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, die Society of Adolescent Medicine und das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists haben keine Anwendungseinschränkungen zum Behandlungsbeginn oder zur Behandlungsdauer von DMPA im Hinblick auf die Knochengesundheit gegeben. Ebenso liegt keine internationale Empfehlung zur routinemäßigen Knochendichtemessung unter DMPA-Anwendung vor [13]. Hierzu steht in der deutschen Fachinformation von Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Bei langfristiger Anwendung von DMPA sollte in regelmäßigen Abständen die Knochendichte überprüft werden.“

Erhöhtes Frakturrisiko: „Bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko sollten bei der Nutzen-Risiko-Bewertung einer DMPA-Behandlung andere Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden“, [...] da „die DMPA-Behandlung ein zusätzliches Risiko darstellen“ kann.

DMPA bei Jugendlichen

Die amerikanische Society for Adolescent Medicine empfiehlt in einem Positionspapier die Verschreibung von DMPA auch bei den meisten Jugendlichen [44]. Auch das American College of Obstetricians and Gynecologists [45] nimmt wie folgt Stellung: „...the advantages of DMPA likely outweigh the theoretical safety concerns regarding bone mineral density and fractures in teens.“ Ebenso entspricht die WHO-Leitlinie in Bezug auf die DMPA-Anwendung bei Jugendlichen der ACOG-Empfehlung [46].

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Es ist nicht bekannt, 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 Lebensalter erhöht ist.“

Bei evtl. notwendigen Einzelfallentscheidungen empfiehlt die Fachinformation von **Depo-Clinovir®** (Fachinformation, Stand 02/2010): „Bei heranwachsenden Frauen sollte bei der Auswertung der Knochendichte das Alter der Patientin und der Reifegrad des Skelettes mit berücksichtigt werden.“

Die Verfasser dieser Leitlinie schließen sich der Meinung an, dass DMPA nur in Ausnahmefällen in der Altersgruppe der < 18-jährigen Frauen Anwendung finden sollte, um dem Risiko eines Knochenmasseverlustes und dem konsekutiv potentiellen Risiko vermehrter Frakturen im weiteren Verlauf des Lebens entgegenzuwirken. In bestimmten Entwicklungsländern mag diese Entscheidung unter Berücksichtigung der jeweiligen Verhältnisse anders gesehen werden.

DMPA 104 mg s.c. (Sayana®)

Siehe hierzu die in den amerikanischen Fachinformationen tabellarisch zusammengestellten Studiendaten (Tab. 7 und 8).

Abnahme der Knochendichte Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Die Anwendung von Sayana® führt zu erniedrigten Östrogenspiegeln im Blut und wird mit einer signifikanten Abnahme der Knochendichte in Verbindung gebracht, basierend auf den bekannten Auswirkungen von Östrogenmangel im Wiederaufbausystem der Knochen. Die Abnahme der Knochendichte steigt mit zunehmender Anwendungsdauer, scheint jedoch nach Absetzen von Sayana® zumindest teilweise reversibel zu sein, wenn die ovarielle Östrogenproduktion wieder ansteigt. Der Verlust der Knochendichte ist während des Heranwachsens und im frühen Erwachsenenalter von besonderer Bedeutung, zumal diese Zeitspanne als kritisch für das Knochenwachstum anzusehen ist. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von Sayana® bei jugendlichen Frauen zu einer Verringerung des Knochendichtehöchstwertes und zu einem Risikoanstieg für osteoporotische Frakturen im späteren Leben führt. Eine klinische Studie zur Beurteilung der Wirkung von i.m. verabreich-

Tabelle 7: Einfluss von DMPA (104 mg s.c.) auf die BMD (mittlere Veränderung im Bezug auf den Basalwert in %).
Quelle: [http://www.rxlist.com/depo-subq-provera-drug/warnings-precautions.htm] (Stand: 9.3.2012)

Jahre	Lendenwirbelsäule		Hüfte (gesamt)		Schenkelhals	
	n	Mittlere Veränderungen (95 %-CI)	n	Mittlere Veränderungen (95 %-CI)	n	Mittlere Veränderungen (95 %-CI)
1 Jahr	166	-2,7 (-3,1 bis -2,3)	166	-1,7 (-2,1 bis -1,3)	166	-1,9 (-2,5 bis -1,4)
2 Jahre	106	-4,1 (-4,6 bis -3,5)	106	-3,5 (-4,2 bis -2,7)	106	-3,5 (-4,3 bis -2,6)

Tabelle 8: Einfluss einer Behandlung über 6 Monate mit DMPA (104 mg s. c.) bzw. Leuprolid und Nachbeobachtung über 6 und 12 Monate auf die BMD (mittlere Veränderung der BMD im Bezug auf den Basalwert in %).
Quelle: [http://www.rxlist.com/depo-subq-provera-drug/warnings-precautions.htm] (Stand: 9.3.2012)

	Lendenwirbelsäule				Hüfte (gesamt)			
	DMPA (104 mg)		Leuprolide		DMPA (104 mg)		Leuprolide	
	n	Mittlere Veränderung (%)	n	Mittlere Veränderung (%)	n	Mittlere Veränderung (%)	n	Mittlere Veränderung (%)
Ende des 6. Behandlungsmonats	208	-1,2	229	-4,1	207	-0,03	227	-1,83
6 Monate Follow-up	168	-1,06	180	-2,75	169	-0,05	181	-1,59
12 Monate Follow-up	124	-0,54	133	-1,48	125	0,39	134	-1,15

tem Medroxyprogesteronacetat auf jugendliche Frauen hat gezeigt, dass die Anwendung mit einem signifikanten Rückgang der Knochendichte im Vergleich zu den Ausgangswerten verbunden war. Die Ausgangswerte wurden jedoch 1 bis 3 Jahre nach Therapieende wiedererlangt. 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 2 Jahre hinausgehenden Zeitraum anwenden möchten. Bei Frauen, die aufgrund ihrer Lebensweise und/oder medizinischer Risikofaktoren ein erhöhtes Osteoporose-Risiko aufweisen, sollten vorrangig andere Verhütungsmethoden als Sayana® in Betracht gezogen werden“. Weitere Informationen zu Veränderungen der Knochendichte bei erwachsenen und jugendlichen Frauen, wie in klinischen Studien kürzlich berichtet, werden in Abschnitt 5.1 der Fachinformationen angeführt. 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.“

Frakturrate

Zur Frakturrate nach Sayana® liegen noch keine Daten vor.

NET-EN

Noristerat® hat wahrscheinlich keine negative Wirkung auf den Knochen, zumal das NET-EN in geringem Umfang in Ethinylestradiol metabolisiert wird. In der Fachinformation von 2008 wurden keine negativen Angaben diesbezüglich gemacht.

In einem Schreiben vom 19.4.2009 hat das BfArM [7] Bedenken geäußert und folgende Hinweise in der Fachinformation gefordert, die allerdings aufgrund eines laufenden Einspruchsverfahrens noch nicht umgesetzt wurden: „Bei der Anwendung von Noristerat kann es den Angaben zufolge zu einer Verringerung der Knochendichte kommen. Das Arzneimittel sollte laut BfArM [7] daher nur länger als 2 Jahre angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden kon-

traindiziert sind.“ Das Widerspruchsverfahren von BayerHealthCare läuft zur Zeit noch.

Cochrane-Analyse: Lopez et al. [47] untersuchten in einer Cochrane-Analyse den Einfluss von Depotgestagenen auf die Knochendichte. In 16 RCTs wurde in 2 Studien ein Placebo und in einer Studie eine nicht hormonelle Methode als Vergleich eingesetzt, während in 13 Studien 2 kombinierte hormonelle Kontrazeptiva in der Vergleichsgruppe verwendet wurden. Bei keiner Studie wurden Frakturen als Endpunkt untersucht. In den meisten Studien wurde die BMD und in einigen der Knochenumsatz untersucht. DMPA führte zu einer verminderten Knochendichte. Die placebokontrollierte Studien zeigten einen Anstieg der BMD für DMPA in Kombination mit Östrogenen und einen Abfall für DMPA plus Placebo.

Kombinierte Kontrazeptiva scheinen die Knochengesundheit offensichtlich nicht zu beeinflussen, aber es liegt keine placebokontrollierte Studie vor.

Ob steroidale Kontrazeptiva das Frakturrisiko beeinflussen, kann aus den vorlie-

genden Studien nicht beurteilt werden. Bei vielen Studien war die Anzahl der Studienteilnehmer zu klein und einige hatten eine hohe Drop-out-Rate.

Zusammenfassung

Von den Depogestagenspritzen haben nur die DMPA-haltigen Präparate eine negative Wirkung auf den Knochen. Für NET-EN-haltige Präparate ist dies bisher nicht gezeigt worden.

DMPA-haltige Präparate

Die Wirkung von DMPA auf den Knochen ist noch nicht vollständig geklärt. Während Walsh et al. [36] hierfür einen relativen Östrogenmangel verantwortlich macht, sehen Harel et al. [8] keinen Zusammenhang zwischen dem Abfall des Serum-Östradiols unter DMPA und dem BMD-Verlust.

DMPA führt zu einer Abnahme der Knochendichte bei Frauen jeden Alters während der reproduktiven Phase. Bei erwachsenen Frauen kann sich die Knochenmasse wieder erholen, wenn DMPA abgesetzt wird und die Östrogenspiegel wieder Normalwerte erreichen. Bei jungen Patientinnen, bei denen die negative Wirkung auf das Knochenwachstum in einer Phase eintritt, wo die maximale Knochenmasse erst aufgebaut wird, bestehen jedoch Bedenken.

Da nicht bekannt ist, ob sich bei heranwachsenden Frauen (12–18 Jahren) durch die Anwendung von DMPA die maximale Knochenmasse verringert und das Risiko für osteoporotische Frakturen im späteren Lebensalter erhöht ist, sollte eine Anwendung in dieser Altersgruppe nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Ob man in dieser Altersgruppe bei zwin-gender Indikation zusätzlich Estradiol transdermal als Pflaster oder transvaginal geben könnte, muss dem Einzelfall vorbehalten sein (Mueck 2012, persönliche Mitteilung [35]). Dempsey et al. [48] haben bereits positive Ergebnisse mit einem estradiolhaltigen Vaginalring zur Vorbeugung von Blutungsstörungen bei Anwendungsbeginn einer DMPA-Behandlung gemacht.

Frakturen: Eine höhere Frakturrate bei erwachsenen Anwenderinnen von DMPA ist hauptsächlich auf andere Faktoren als auf DMPA zurückzuführen.

Bei Langzeitanwendung werden regelmäßige Bestimmungen der Knochendichte unter Depo-Clinovir® empfohlen (siehe Fachinformationen).

NET-EN-haltige Präparate

Bisher konnte eine Abnahme der BMD und eine erhöhte Frakturrate nicht gezeigt werden, obwohl das BfArM eine andere Meinung vertritt [7]. Aufgrund des geringen Umbaus von NET-EN in Ethinyl-estradiol wäre eigentlich eine positive Wirkung auf den Knochen zu erwarten.

Allgemeine Empfehlungen

Ausschluss von Frauen mit Risiko für Osteoporose: „Bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko (z. B. metabolische Knochenkrankheit, chronischer Alkohol- und/oder Nikotinkonsum, Anorexia nervosa, Osteoporose in der Familienanamnese, Langzeitanwendung von Arzneimitteln, die die Knochenmasse reduzieren können, wie Antikonvulsiva oder Kortikosteroide) sollten bei der Nutzen-Risiko-Bewertung einer MPA-Behandlung andere Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden“ (Depo-Clino-vir® Fachinformation, Stand 02/2010).

Kalzium und Vitamin-D-Zufuhr: Die Fachinformationen empfehlen eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr: „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.“ Eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr wird empfohlen [49]. Hierfür sprechen auch die Einzelfallbeobachtungen von Merki-Feld et al. [35] in einer prospektiven Beobachtungsstudie mit DMPA in einer sehr kleinen Gruppe von 7 Frauen (hier-von 4 mit niedrigen Östradiolspiegeln) die die osteoprotektive Wirkung einer Kalzium- (1000 mg) und Vitamin-D-Gabe (800 IE) sowie einer Östrogengabe (konjugierte Östrogene 0,625 mg jeden 2. Tag) untersuchte und in 3 von 7 Fällen eine positive Wirkung von Östrogenen und Kalzium durch QCT-Messungen der BMD zeigen konnte. Die unterschiedliche Östradiolwirkung auf die Knochenmasse bei DMPA-Nutzern könnten auf genetische Unterschiede zurückzuführen sein. Träger eines speziellen Genotyps der Östrogen-Rezeptoren und Träger des COL1A1-Sp1-Polymorphismus können in den Wechseljahren signifikant mehr Knochenmasse verlieren als Trä-

ger anderer Genotyp-Gruppen [50–52]. Umgekehrt ist der Knochenschwund bei den Trägern dieses Genotyps und anderen Frauen unter einer HRT nicht unterschiedlich. Daher könnte man sich vorstellen, dass der Knochen von Frauen mit diesen Genotypen in Bezug auf einen Knochenverlust auf niedrige Östrogenspiegel empfindlicher ist.

Weiterhin sollte Rauchen unter DMPA eingestellt werden [49] und der Alkoholkonsum beachtet werden [8].

Brustkrebsrisiko

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Brustkrebsdiagnose („risk of having breast cancer diagnosed“) wird seit über 30 Jahren für zahlreiche hormonale Kontrazeptiva diskutiert. Das Risiko oraler kombinierter hormonaler Kontrazeptiva haben mehrere Meta-Analysen untersucht [53–55] und eine geringe Risikoerhöhung in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer und vom Lebensalter gefunden. Diese nimmt nach Absetzen der Präparate wieder ab. Die letzte Auswertung der Studie des Royal College of General Practitioners ergab kein erhöhtes Krebsrisiko („overall“) unter KOK [56].

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „In mehreren epidemiologischen Studien wurde kein erhöhtes Risiko für Frauen gefunden, die jemals injizierbare Depotgestagene angewendet hatten, im Vergleich zu Frauen, die niemals injizierbare Depotgestagene angewendet hatten. Allerdings zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko (RR) in bestimmten Untergruppen, u. a. für Frauen, die in den 5 Jahren vor ihrer Brustkrebsdiagnose erstmals injizierbare Depotgestagene angewendet hatten (RR = 2,0; 95 %-CI 1,5–2,8). Innerhalb dieser Gruppe war das Risiko am höchsten für Frauen, die nur eine Injektion erhalten hatten (RR = 3,1; 95 %-CI: 1,8–5,2). Diese Ergebnisse sind mit einem biologischen Effekt von injizierbaren Depotgestagenen erklärbar, durch den ein bereits bestehender Tumor veranlasst werden kann, schneller zu einer dedektierbaren Größe heranzuwachsen.“

Siehe auch Text der Fachinformation von Sayana®.

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Der größten Risikofaktor für

Brustkrebs bei Patientinnen, denen Progesteron injiziert wird, stellt deren Alter bei Absetzen der Medikation dar. Die Anzahl der diagnostizierten Brustkrebsfälle steigt mit dem Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt des Beendens der Therapie.* Die Dauer der Anwendung fällt dabei weniger ins Gewicht. Das zusätzliche Risiko schwindet im Verlauf von 10 Jahren nach Beendigung der Therapie stetig, so dass nach 10 Jahren kein erhöhtes Risiko mehr besteht. Es ist daher wichtig, alle Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, auf das dadurch leicht erhöht scheinende Brustkrebsrisiko hinzuweisen und dieses Risiko gegen die bekannten Wirkungen abzuwägen.“

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): In der Fachinformation von 2008 gibt es keine Daten über das Brustkrebsrisiko, nur den Hinweis, dass Brustkrebs eine Kontraindikation darstellt.

In einem Schreiben vom 19.4.2009 hat das BfArM [7] Bedenken geäußert und folgende Hinweise in der Fachinformation gefordert, die allerdings noch nicht umgesetzt wurden, da ein Einspruchsverfahren läuft: „Wegen Brustkrebsfällen und einer möglichen Verringerung der Knochendichte unter der Anwendung von Noristerat (Norethisteronenantat) hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Zulassung für das Kontrazeptivum zur intramuskulären Injektion geändert. Ein entsprechender Bescheid ging an den Hersteller Bayer. Die Fach- und Gebrauchsinformation muss bis zum 1. Juli 2009 aktualisiert werden“ (Anm. der Autoren: Sofern dem Einspruch von BayerHealthCare nicht stattgegeben wird).

Unter Nebenwirkungen muss Bayer künftig erwähnen (Anm. der Autoren: sofern dem Einspruch von BayerHealthCare nicht stattgegeben wird), dass nach der Markteinführung von Noristerat Fälle von Brustkrebs berichtet wurden. Ein erhöhtes Risiko für Frauen, die injizier-

bare Depotgestagene benutzt hatten im Vergleich zu Nichtanwenderinnen konnte laut BfArM in Studien nicht gefunden werden. Allerdings habe sich ein erhöhtes relatives Risiko in bestimmten Untergruppen gezeigt.

Ganz aktuelle Daten zum Krebsrisiko unter Depogestagenspritzen kommen aus Südafrika. Urban et al. [57] analysierten die Daten einer südafrikanischen Fall-Kontroll-Studie mit schwarzen Frauen im Alter von 18–79 Jahren, die im Krankenhaus erhoben wurden. Die Angaben der Patientinnen mit Mammakarzinom ($n = 1664$), Zervixkarzinom ($n = 2182$), Ovarialkarzinom ($n = 182$) und Endometriumkarzinom ($n = 182$) über ihre Anwendung von Verhütungsmitteln wurde mit Patientinnen einer Kontrollgruppe ($n = 1492$) verglichen, die keine hormonalen Kontrazeptiva angewandt hatten. Die Daten wurden nach Alter, Jahr der Diagnosestellung, Bildung, Rauchen, Alkohol, Parität/Alter bei der ersten Geburt und Anzahl der Sexualpartner adjustiert.

Im Kontrollkollektiv hatten 26 % der Patientinnen injizierbare Kontrazeptiva und 20 % kombinierte orale Kontrazeptiva verwendet.

In einer Subgruppe hatten 111 Studienteilnehmerinnen während des relevanten Zeitraums kontinuierlich Depotgestagenspritzen erhalten; 80 % nur DMPA, 12 % nur Norethisteronenantat und 8 % DMPA und Norethisteronenantat.

Bei Anwendung oraler und/oder injizierbarer Kontrazeptiva (derzeit oder vor Kurzem) lagen die Odds-Ratios (OR) für Brustkrebs im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne orale oder injizierbare hormonale Kontrazeptiva (KOK) signifikant höher (OR 1,66, 95 %-CI: 1,28–2,16; $p < 0,001$). Dies zeigte sich auch bei alleiniger Anwendung von KOK (1,57, 1,03–2,40; $p = 0,04$) und bei alleiniger Anwendung von injizierbaren Kontrazeptiva (OR 1,83, 1,31–2,55; $p < 0,001$).

Es gab keinen signifikanten Anstieg des Mammakarzinomrisikos bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva vor ≥ 10 Jahren abgesetzt hatten ($p = 0,3$ bzw. $p = 0,9$).

Die Übertragbarkeit dieser epidemiologischen Studie auf andere Bevölkerungs-

gruppen muss noch überprüft werden; weiterhin stehen internationale Kommentare zur Wertigkeit dieser Studie noch aus.

Zervixkarzinomrisiko

Urban et al. [57] fanden in der oben beschriebenen Studie eine Risikozunahme unter Depogestagenspritzen. Die ORs für das Zervixkarzinom lagen bei Anwendung oraler und/oder injizierbarer Kontrazeptiva (derzeit oder vor Kurzem) bei 1,38 (1,08–1,77; $p = 0,01$), bei alleiniger Anwendung von KOK bei 1,01 (0,66–1,56; $p = 0,96$) und bei alleiniger Anwendung von injizierbaren Kontrazeptiva bei 1,58 (1,16–2,15; $p = 0,004$). Es gab keinen signifikanten Anstieg des Mamma- oder Zervixkarzinomrisikos bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva vor ≥ 10 Jahren abgesetzt hatten ($p = 0,3$ bzw. $p = 0,9$).

Es gab keinen signifikanten Anstieg des Zervixkarzinomrisikos bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva vor ≥ 10 Jahren abgesetzt hatten ($p = 0,3$ bzw. $p = 0,9$).

Ovarialkarzinomrisiko

Urban et al. [57] fanden in der oben beschriebenen Studie eine Risikoabnahme unter Depogestagenspritzen, die mit der unter KOK vergleichbar ist. Bei einer Anwendungsdauer von ≥ 5 Jahren, verglichen mit Frauen, die keine hormonale Kontrazeptiva angewandt hatten, betrugen die ORs für das Ovarialkarzinom bei oralen und/oder injizierbaren Kontrazeptiva 0,60 (0,36–0,99; $p = 0,04$) und bei ausschließlicher Anwendung von injizierbaren Präparaten 0,07 (0,01–0,49; $p = 0,008$).

Endometriumkarzinomrisiko

Urban et al. [57] fanden in der oben beschriebenen Studie eine Risikoabnahme unter Depogestagenspritzen, die mit der unter KOK vergleichbar ist. Bei einer Anwendungsdauer von ≥ 5 Jahren, verglichen mit Frauen, die keine hormonale Kontrazeptiva angewandt hatten, betrugen die ORs für das Endometriumkarzinom bei oralen und/oder injizierbaren Kontrazeptiva 0,44 (0,22–0,86; $p = 0,02$) und bei alleiniger Anwendung von injizierbaren Kontrazeptiva bei 0,36 (0,11–1,26; $p = 0,1$).

Dies spricht dafür, dass die Depotgestagene, genauso wie die KOKs, das Ovarial- und Endometriumkarzinomrisiko während der Anwendung senken.

* Mögliche zusätzliche Brustkrebsfälle pro 10.000 DMPA-Anwenderinnen in Abhängigkeit des Alters bei der letzten DMPA-Anwendung, diagnostiziert bis 10 Jahre nach der letzten Anwendung bei Patientinnen im Alter von 20 Jahren: deutlich weniger als 1; 30 Jahren: 2–3; 40 Jahren: 10 (bezogen auf eine 5-jährige Anwendungsdauer).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Siehe unbedingt die aktuellen Fachinformationen.

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010) sollte nicht oder nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung, angewendet werden:

- bei Patientinnen mit Porphyrie
- bei allen Formen eingeschränkter Leberfunktion
- bei Venenentzündungen oder Thrombosen in der Vorgeschichte

Von einer erneuten Injektion ist abzusehen, wenn unter der Behandlung auftreten:

- erstmalig migräneartige oder ungewohnt starke Kopfschmerzen
- akute Sehstörungen jeder Art (Doppelbilder, partieller oder vollständiger Sehverlust) oder Exophthalmus
- starker Blutdruckanstieg
- Wiederauftreten von Depressionen: Patientinnen, die in der Vergangenheit wegen Depressionen behandelt wurden, sollten während der Behandlung mit Depo-Clinovir® sorgfältig beobachtet werden
- krankhafte Veränderung der Leberfunktionen/Gelbsucht
- krankhafte Veränderung der Hormonspiegel

Sichelzellanämie: Bei Vorliegen einer Sichelzellanämie ist vor Beginn der Behandlung mit Depo-Clinovir® der vollständige Status des roten Blutbildes aufzunehmen und während der Behandlung in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Falls dieser sich unter der Behandlung verschlechtert, darf die Behandlung nicht fortgesetzt werden.

Flüssigkeitsretention: Depo-Clinovir® kann zu Flüssigkeitsretention führen. Depo-Clinovir® sollte Patienten, deren Krankheitsbild durch Flüssigkeitsretention negativ beeinflusst werden könnte, mit Vorsicht verabreicht werden.

Glukosetoleranz: Bei der Anwendung von Gestagenen wurde bei einigen Patientinnen eine Verminderung der Glukosetoleranz festgestellt. Daher sollten Diabetikerinnen und Patientinnen mit Prädiabetes oder latentem Diabetes bei Anwendung von Depo-Clinovir® sorg-

fältig beobachtet werden (Glukosetoleranz überprüfen). Bei Diabetikerinnen muss der Antidiabetika- oder der Insulinbedarf eventuell neu eingestellt werden.

Zigarettenrauchen: Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Arzneimittel zur Verhütung einer Schwangerschaft anwenden. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollen andere Verhütungsmethoden angewendet werden, besonders bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): Siehe Fachinformation mit ausführlichen Hinweisen zur Knochendichte, unregelmäßigem Zyklus, Krebsrisiko, thromboembolischen Erkrankungen sowie zahlreiche Hinweise auf Vorsichtsmaßnahmen.

Noristerat®: Siehe Fachinformation, Stand 07/2008

Arzneimittelinteraktionen

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Depo-Clinovir® durchgeführt. Folgende Interaktionen sind in der Literatur berichtet worden (hauptsächlich in Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva, gelegentlich jedoch auch mit Kontrazeptiva, die nur Progesteron enthielten). Hepatobilärer Metabolismus: Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, besonders Cytochrome P450-Enzyme, die zu erhöhter Clearance von Sexualhormonen führen können (z. B. Aminoglutethimid, Ampicillin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamat, Ritonavir, Nelfinavir, Griseofulvin und das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut). Daher wird empfohlen, dass Frauen, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, in Betracht ziehen, vorübergehend eine Barrieremethode zusätzlich zu Depo-Clinovir® anzuwenden. Die zusätzliche Verhütungsmethode sollte während der gesamten Dauer und 28 Tage nach Ende der Behandlung mit Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, eingesetzt werden.“

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Sayana® durchgeführt. Von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln einschließlich oraler Antikoagulantien wurde selten berichtet, ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht nachgewiesen. Bei Patientinnen, die zusätzliche Arzneimittel anwenden, ist auf das mögliche Auftreten von Wechselwirkungen zu achten. Die MPA-Clearance entspricht ungefähr jener der hepatischen Durchblutungsrate. Aus diesem Grund ist eine bedeutsame Beeinflussung der Kinetik von MPA durch Leberenzym-induzierende Arzneimittel unwahrscheinlich. Eine Dosisanpassung bei Patientinnen, die Arzneimittel erhalten, die metabolisierende Leberenzyme beeinflussen, wird daher nicht empfohlen.“

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): „Es sind keine Daten zu Wechselwirkungen von Injektionspräparaten, die nur ein Gestagen enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt. Die folgenden Wechselwirkungen basieren auf Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva. Verschiedene Substanzen, z.B. Barbiturate, Phenylbutazon, Rifampicin, Rifabutin, Antiepileptika (wie Barbexalclon, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon) und Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sowie vermutlich auch Griseofulvin, können durch Aktivierung hepatischer Enzyme den Abbau des Norethisterons verstärken, so dass die Serumkonzentration des Norethisterons verringert wird. Das Gleiche gilt für einige Antibiotika (Ampicillin, Tetracyclin), die durch Störung der intestinalen Flora den enterohepatischen Kreislauf beeinträchtigen können. Durch die Verringerung der Serumkonzentration des Norethisterons kann die kontrazeptive Sicherheit in Frage gestellt sein. Das Auftreten von Schmierblutungen kann ein erster Hinweis auf solche Vorgänge sein. Hormonale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Infolgedessen können Plasma- und Gewebekonzentrationen beeinflusst werden (z. B. von Ciclosporin). Der Bedarf an Antidiabetika kann sich ändern.“

Beeinflussung von Labortests

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): „Gewisse Hormonspiegel und Leberfunktionstests können eventuell

durch die Behandlung mit Depo-Clinovir® beeinflusst werden, wie z. B. folgende Laborwerte: Gonadotropinspiegel, Plasma-Progesteronspiegel, Urin-Pregnandiolspiegel, Plasma-Östrogenspiegel, Plasma-Cortisonspiegel, Plasmaspiegel des Sexualhormon bindenden Globulins, Glukosetoleranztest und Metyrapon-Test. Daher sollten, falls bei einer mit Depo-Clinovir® behandelten Patientin aus Untersuchungen ein hormon- oder leberbedingtes Krankheitsbild diagnostiziert wird, die genannten Tests nach Absetzen von Depo-Clinovir® nochmals wiederholt werden. Bei histologischen Untersuchungen von endometrischem oder endozervikalem Gewebe sollte das Labor informiert werden, dass die Patientin mit Depo-Clinovir® behandelt wird.“

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): keine Angaben

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): „Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.“

Einflussung von Labortests: Hormonspiegel wie Östradiol, Progesteron, FSH und LH sowie Leberfunktionstests können durch die Behandlung mit Depo-Clinovir® beeinflusst werden.

Daher sollten, falls bei einer mit Depo-Clinovir® behandelten Patientin aus Untersuchungen ein hormon- oder leberbedingtes Krankheitsbild diagnostiziert wird, die genannten Tests nach Absetzen von Depo-Clinovir® nochmals wiederholt werden.

Bei histologischen Untersuchungen von endometrischem oder endozervikalem Gewebe sollte das Labor informiert werden, dass die Patientin mit Depo-Clinovir® behandelt wird.

Voraussetzungen für die Anwendung (unbedingt Fachinformationen berücksichtigen).

Sonstige Hinweise

Nur Frauen mit normalem Zyklusverlauf dürfen Depo-Clinovir® erhalten. Vor Anwendung von Depo-Clinovir® soll eine gründliche allgemeinärztliche sowie gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden.

Während der Anwendung von Depo-Clinovir® sind zunächst nach 3 Monaten und später in halbjährlichen Abständen jeweils allgemeinärztliche und gynäkologische Untersuchungen durchzuführen, um unerwünschte Wirkungen frühzeitig erfassen zu können.

Unter Berücksichtigung der Anwendungsgebiete und besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, ist eine längerfristige Anwendung von Depo-Clinovir® möglich. Bei Erreichen der Wechseljahre sollte der behandelnde Arzt entscheiden, ab eine andauernde Depo-Clinovir®-Behandlung beendet werden sollte.

Sehr häufig treten Regelstörungen in Form von Schmier- oder Durchbruchblutungen und auch Amenorrhoeen auf. Unerwartete vaginale Blutungen während der Therapie mit Depo-Clinovir® sollten abgeklärt werden.

Depo-Clinovir® bietet keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.

Sexualverhalten

Obwohl die Hormonspiegel unter KOK und DMPA signifikant unterschiedlich sind, haben sie keinen Einfluss auf die Sexualfunktion, wie FSFI-Messungen ergaben [58].

Feststellung des Menopauseeintritts

Juliato et al. [59] empfehlen zur Diagnostik des Menopauseeintritts bei Amenorrhoe unter DMPA, das mindestens 2 aufeinanderfolgende FSH-Werte erhöht sein sollten, da in seiner Studie bei 41 % der Frauen mit einem erhöhten FSH-Wert der Folgewert normal war. Die FSH-Bestimmung sollte bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr erfolgen, da hierbei die Menopausewahrscheinlichkeit höher ist. (Anmerkung: Das Autorenteam übernimmt diesbezüglich keine Haftung!)

Depressionen

Auf eine Zunahme von depressiven Verstimmungen oder Depressionen sollte

bei entsprechender Veranlagung hingewiesen werden.

Depotgestagen-Spritzen bei Frauen mit Grunderkrankungen

Die Weltgesundheitsorganisation hat in ihren mehrfach aktualisierten Medical Eligibility Criteria [60] die Grundlagen für den Einsatz von Kontrazeptiva bei bestimmten Grunderkrankungen dargelegt. Das Center of Disease Control in Atlanta/USA hat diese Empfehlungen zusammengefasst (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf>; Stand 16.1.2012) und Übersichtstabellen veröffentlicht (<http://www.cdc.gov/reproductivehealth/unintendedpregnancy/USMEC.htm>; Stand 16.1.2012). Auch in England wurden die WHO-Empfehlungen praxisgerecht aufgearbeitet (<http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>; Stand 16.1.2012) (vgl. Tab. 9).

Metabolisches Syndrom

Verhaeghe [61]: Niedrig dosierte hormonale Kontrazeptiva sind sicher bei Patientinnen mit Metabolischem Syndrom, während hoch dosierte Gestagene vermieden werden müssen.

Endometriose

Bei einem Vergleich von DMPA (104 mg s. c.) und Leuprorelin bei Endometriosepatienten fanden Schlaff et al. [62] keinen Unterschied in der therapeutischen Wirkung auf die Endometriose (nach 6 Monaten Behandlung und einem Follow-up von weiteren 12 Monaten). Ob sich Depotgestagene zur Endometriosebehandlung eignen, müssen weitere Studien zeigen.

Management von Nebenwirkungen unter Depotgestagenen

Der folgende Abschnitt beruht auf einer Publikation von Göretzlehner [63].

Blutungsstörungen: Die Behandlung der Zusatzblutungen, Schmierblutungen und Durchbruchblutungen, sowie des Ausbleibens der Blutungen (Amenorrhoe) kann in Abhängigkeit vom Wunsch der Anwenderin eines Depotgestagens nach vorherigem Ausschluss von organischen, gynäkologischen und Allgemeinerkrankungen und Vorlage eines „Regelkalenders“ (Blutungskalender, Menstruationskalender) medikamentös in unterschiedlicher Weise erfolgen:

Tabelle 9: Indikationen zur Anwendung der Depotgestagene bei Gesunden und Kranken nach den englischen Empfehlungen der Faculty of Sexual and Reproductive Health des Royal College of Obstetricians and Gynecologists [<http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf>] (Stand: 9.3.2012)

UKMEC 1 (Keine Einschränkung für die Anwendung der kontrazeptiven Methode)

Alter 18–45 Jahre

Parität (Nullipara und Para)

Stillen ≥ 6 Wochen *post partum*

Post partum (bei nicht stillenden Frauen)

Post-Abort

Nach ektopischer Schwangerschaft

Anamnese mit Operation im kleinen Becken

Rauchen

Übergewicht

Bluthochdruck beständig erhöhter Blutdruck (ordnungsgemäß durchgeführte Messung) systolisch > 140–159 mmHg oder diastolisch > 90–94 mmHg; Anamnese mit hohem Blutdruck während der Schwangerschaft (bei derzeit normalem Blutdruck)

Venöse Thromboembolie (VTE) Familienanamnese mit VTE bei Verwandten 1. Grades jeglichen Alters; größere chirurgische Eingriffe verlängerte Immobilisierung, kleinere chirurgische Eingriffe ohne Immobilisierung, Immobilität (unabhängig von einer Operation) (z. B. Rollstuhl, Erkrankungen mit Bewegungseinschränkung)

Oberflächliche Venenthrombose

Herzerkrankung mit Klappenbeteiligung und kongenital

Nicht migräneartige Kopfschmerzen (leicht oder schwer)

Epilepsie

Depressive Verstimmungen

Endometriose

Benigne Ovarialtumoren (einschl. Zysten)

Schwere Dysmenorrhoe

Trophoblastenerkrankung in der Schwangerschaft (GTN)

(einschl. Blasenmole, invasive Mole, Trophoblasten-Tumor in der Plazenta)
normale hCG-Werte
Zervixektomie

Brusterkrankung

benigne Brusterkrankung oder Familienanamnese mit Brustkrebs
Endometriumkarzinom
Ovarialkarzinom
Uterus myomatosus

Entzündliche Genitalerkrankung (PID)

Sexuell übertragbare Infektionen (STIs)

Hohes Risiko für HIV

HIV-Infektion (ohne antiretrovirale Therapie)

Schistosomiasis

Tuberkulose

Malaria

Diabetes Gestationsdiabetes in der Anamnese

Erkrankungen der Schilddrüse

Gallenblasenerkrankung in der Schwangerschaft

Virale Hepatitis Überträger

Entzündliche Darmerkrankung

Thalassaemia

Sichelzellenanämie

Eisenmangelanämie

Raynaud-Syndrom primär; sekundär ohne Lupus antikoagulans

Medikamente, die Leberenzyme beeinflussen

Antibiotika, die keine Leberenzyme induzieren

UKMEC 2 (Vorteile der Methoden überwiegen theoretische oder nachgewiesene Risiken)

Alter Menarche bis < 18 Jahre oder > 45 Jahre

Stillen < 6 Wochen *post partum*

Hypertension adäquat kontrollierter Bluthochdruck; beständig erhöhter Blutdruck (ordnungsgemäße Messung) systolisch > 160 mmHg oder diastolisch > 95 mmHg

Venöse Thromboembolie (VTE) VTE in der Anamnese; größere chirurgische Eingriffe ohne verlängerte Immobilisierung

Bekannte thrombogene Mutationen (z.B. Faktor V Leiden; Prothrombin-Mutation; Protein S-, Protein C- und Antithrombin-Mangel)

Bekannte Hyperlipidämie

Kopfschmerzen Migräne ohne Aura in jedem Alter; mit Aura in jedem Alter (nur Beginn); Anamnese von Migräne in der Vergangenheit mit Aura in jedem Alter

Uterines Blutungsmuster

Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)

Zervixkarzinom (vor Behandlung)

Brusterkrankung nicht diagnostizierter Knoten; Träger einer bekannten genetischen Mutation assoziiert mit Brustkrebs (z.B. BRCA1)

AIDS und Anwendung von HAART (hoch wirksame antiretrovirale Therapie)

Diabetes mellitus ohne Gefäßbeteiligung

Gallenblasenerkrankung

Cholestase in der Anamnese frühere OC-Einnahme

Zirrhose leicht (kompensiert)

Raynaud-Syndrom mit Lupus Antikoagulanz

Hoch wirksame antiretrovirale Therapie (HAART)

UKMEC 3 (Theoretische oder nachgewiesene Risiken überwiegen die Vorteile der Methode)

Signifikante multiple Risikofaktoren für arterielle kardiovaskuläre Erkrankung

Vaskuläre Erkrankung

Venöse Thromboembolien (VTE) derzeitige VTE (unter Antikoagulationen)

Ischämische Herzerkrankung

Schlaganfall (Anamnese von cerebrovaskulären Insulten)

Kopfschmerzen Migräne mit Aura in jedem Alter (Fortbestehen)

Ungeklärte vaginale Blutung (Verdacht auf ernsthafte Grunderkrankung) vor der Abklärung

Trophoblastenerkrankung in der Schwangerschaft (GTN)

(einschl. Blasenmole, invasive Mole, Trophoblasten-Tumor in der Plazenta) hCG-Werte pathologisch

Brustkrebs in der Vergangenheit, kein Anhalt für ein Rezidiv innerhalb von 5 Jahren

Diabetes mellitus Nephropathie/Retinopathie/Neuropathie; andere vaskuläre Erkrankung oder Diabetes > 20 Jahre

Virale Hepatitis aktiv

Zirrhose schwer (dekompensiert)

Lebertumoren

UKMEC 4 (Situation, die ein nicht vertretbares Gesundheitsrisiko bei Anwendung der kontrazeptiven Methode darstellt)

Brustkrebs derzeit (innerhalb der letzten 5 Jahre)

Östrogene

- Ethinylestradiol
- Estradiol-Vaginalring

NSAID (Nichtsteroidale Entzündungshemmer)

- Ibuprofen
- Mefenaminsäure
- Tranexamsäure
- Cox-2-Hemmer (Valdecoxib)
- Doxycyclin 100 mg 2 × tägl. über 5 Tage

Amenorrhoe-Behandlung

- OC mit einem anderem Gestagen

Ethinylestradiol: Die von der WHO geleitete randomisierte placebokontrollierte klinische Studie zur Behandlung der verlängerten Blutungen nach DMPA mit 50 µg Ethinylestradiol (n = 90), 2,5 mg Estronsulfat (n = 91) oder einem Placebo (n = 97) über jeweils 14 Tage ergab, dass mit Ethinylestradiol die Blutungen in 93 % erfolgreich gestoppt werden konnten, während dies mit Estronsulfat in 76 % und mit Placebos in 74 % gelang. Mit Ethinylestradiol wurden die Blutungen um einen Tag und die Schmierblutungen um 3 Tage im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen reduziert. Von der Task-Force wurde eingeschätzt, dass die Behandlung der durch DMPA-induzierten verlängerten Blutungen mit 50 µg Ethinylestradiol täglich über 14 Tage lediglich zu einem begrenzten Kurzzeiteffekt aber nicht zu einem Nutzen für die Akzeptabilität von DMPA führte. Estronsulfat unterschied sich nicht vom Placeboeffekt [64].

Tranexamsäure: In einer Doppelblind-placebokontrollierten Studie erhielten von 100 DMPA-Anwenderinnen 50 Tranexamsäure 4 × 250 mg über 5 Tage und 49 ein Placebo über die gleiche Zeitdauer. Die Blutungen wurden signifikant häufiger innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn in der Tranexamsäure-Gruppe gestoppt (88 % vs. 8 %; p > 0,001). In den 4 Wochen nach der Initialbehandlung wurde ein blutungs-freies Intervall (> 20 Tage) in 68 % in der Tranexamgruppe und in 0 % in der Placebogruppe registriert. Die mittlere Anzahl der Blutungstage war signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen (5,7 ± 2,5 vs. ± 17,5 ± 7,2 Tage). In der Kurzzeitbehandlung ist Tranexam

wesentlich effektiver als ein Placebo bei Blutungsstörungen unter der DMPA-Anwendung [65].

Mefenamin: 2 × 500 mg über 5 Tage führte bei ähnlichem Studiendesign mit kleinen Fallzahlen (Mefenamin n = 23, Placebo n = 25) zu einer deutlichen Reduzierung der Blutungstage und einer Verlängerung der blutungsfreien Tage nach der Initialbehandlung (16,1 vs. 12,4 Tage). Für die Kurzzeitbehandlung der Blutungen kann Mefenamin effektiv sein, nicht jedoch für die Langzeittherapie [66].

Cox-2-Hemmer: In einer Doppelblind-placebokontrollierten Studie wurde der Einfluss des Cox-2-Hemmers Valdecoxib auf Zusatzblutungen (irreguläre uterine Blutungen) innerhalb der ersten und vierten Woche untersucht. Von 51 DMPA-Anwenderinnen erhielten 22 Valdecoxib 40 mg tgl. über 5 Tage und 24 Placebo über die gleiche Zeitdauer (5 Patientinnen fielen aus der Studie heraus). Die Blutungen wurden signifikant häufiger innerhalb der ersten Woche der Initialbehandlung in der Valdecoxib-Gruppe gestoppt als in der Placebogruppe (77% vs. 33%) und die blutungsfreien Tage waren in der Behandlungsgruppe länger als in der Placebogruppe (17,8 Tage vs. 11,5 Tage). Der Cox-2-Hemmer war effektiver als ein Placebo bei der Kurzzeitbehandlung der Blutungen [67].

Bis 2010 waren lediglich kleine Studien zur Behandlung der initialen Blutungsstörungen nach der ersten DMPA-Applikation veröffentlicht worden, die keine Berichte über und für die Routineanwendung enthalten. Speziell für Langzeit-Effekte fehlen größere Studien [68].

Durch die Einlage eines östrogenhaltigen Vaginalrings für 3 Monate konnten anlässlich einer randomisierten kontrollierten Studie die Gesamt-Blutungstage im Vergleich zur alleinigen DMPA-Anwendung erheblich verringert werden. 28 Blutungstagen unter DMPA stehen 16 bei zusätzlicher Anwendung des Vaginalrings gegenüber [48].

Aussagekräftige Studien zur Behandlung der Zusatzblutungen bei Depotgestagenanwendung liegen nicht vor. Auch die Empfehlungen von Schragger [69] für die Anwendung von Ibuprofen

800 mg 3 × tgl. für 1–2 Wochen, hochdosiert konjugierte Östrogene 0,625–1,25 mg tgl. für 1–2 Wochen oder Ethinylestradiol 20 µg tgl. für 1–2 Wochen zur Behandlung der Blutungsstörungen bzw. die zusätzliche Verordnung von OC (Mikropillen) für 2–3 Monate zur Behandlung der Abwesenheit jeglicher Blutung (Amenorrhoe) bewegen sich auf einem niedrigen Evidenzlevel und tragen nicht wesentlich zur Lösung des Problems bei.

Aufgrund der bisherigen Daten zur Ätiologie dieser Blutungsstörungen erscheint eine niedrig dosierte Substitution mit Estradiol 0,5 mg morgens und abends über maximal 5 Tage sinnvoll.

Neuentwicklungen

Kombinierte Einmonatspritze: Kombinierte Einmonatsspritzen sind unter dem Namen Mesigyna (50 mg Norethisteronenantat plus 5 mg Estradiolvalerat) und Cyclofem (25 mg DMPA plus 5 mg Estradiolcypionat) in Mittel- und Südamerika im Handel. Deladroxat ist eine Kombination aus 150 mg Dihydroxyprogesteronacetophenid und 10 mg Estradiolenantat und unter den Handelsnamen Perlutan, Topasel, Agurin, Horprotal und Uno-Ciclo in verschiedenen Ländern im Handel (http://www.gfmer.ch/Endo/Lectures_11/Arcangues.html; Stand: 4. 3.2012).

Der Vorteil dieser Spritzen besteht in einem mehr oder weniger regelmäßigen Zyklus und einer zufriedenstellenden kontrazeptiven Sicherheit.

Mikrosphären oder Mikrokapseln: Spritzen mit Mikrosphären oder Mikrokapseln, die ein Hormon oder mehrere Hormone enthalten, werden ebenfalls untersucht. In einer sterilen Lösung können Kügelchen suspendiert werden, aus denen zeitabhängig Gestagene freigesetzt werden. Die Mikrokugel besteht aus einem Polymer, meist einem biologisch abbaubaren Material, wie z.B. Polydilactidecoglycolide. Abhängig von dem Präparat beträgt die kontrazeptive Wirkungsdauer der injizierbaren Mikrosphären 1, 3 oder 6 Monate. Blutungsstörungen sind die hauptsächliche Nebenwirkung.

Weitere neue Entwicklungen auf diesem Gebiet sind nach Angaben der WHO [70]:

Verbesserung des pharmakokinetischen Profils

- Biologisch abbaubare Mikrosphären mit Norethisteron, Norgestimat oder Progesteron
- „Controlled particle sized distribution“ mit Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA), Levonorgestrelbutanoat

Entwicklung von Produkten mit weniger Nebenwirkungen

Monolithische Makrokristalle: Progesteron, 17-Beta-Östradiol und Testosteron kombiniert in einer Einmonats-spritze.

Sichere Freisetzungssysteme

Entwicklung von Zyklofem in nicht wieder verwendbaren Spritzensystemen (Uniject, Soloshot) (vgl. Einmonats-Spritze).

■ Hinweise für eine Erstverordnung

Patientenauswahl

- Frauen > 18 Jahre mit Wunsch nach Langzeitkontrazeption (Patientin sollte im nächsten Jahr nicht schwanger werden wollen)
- (Eventuelle) Unverträglichkeit oder Unzufriedenheit mit anderen kontrazeptiven Methoden
- Beachtung der Kontraindikationen insbesondere auch für ein erhöhtes Frakturrisiko (siehe Fachinformationen).

Anamnese

- Eigenanamnese: Zyklus, Rauchen, Leberfunktionsstörungen, Krebserkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Sichelzellenanämie, Überempfindlichkeit gegen Parabene, Schwangerschaftsdiabetes, Herpes gestationis, Otosklerose, Porphyrie, Thrombophlebitis, Thromboembolie, Diabetes mellitus; Neigung zur Osteopenie
- Frauen mit normalem Zyklus
- Ausschluss Gegenanzeigen (s. o.)

Klinik (allg.)

- Blutdruck, Zucker im Harn, Zeichen einer Thrombophlebitis, Thromboembolie

Klinik (gyn.)

- Aktuelle Krebsvorsorgeuntersuchung, gründliche gynäkologische Untersuchung

- allgemeinmedizinische Untersuchung (u. a. RR/Puls)

Labor

- Glukose im Urin

Je nach Klinik

- Schwangerschaftsausschluss, Fettstoffwechsel, Leberwerte, bei Sichelzellenanämie Status des Blutbildes

Anwendungseinschränkungen

- **Jugendliche:** Nur in Ausnahmefällen
- **Behandlungsdauer:** In Abhängigkeit von den Risikofaktoren und unter Berücksichtigung möglicher Veränderungen der Knochendichte individuell wählen. Evtl. nach BfArM-Bescheid 2009 für Noristerat Einschränkung auf 2 Jahre; Einspruchsverfahren aber noch nicht abgeschlossen.

Patientenaufklärung

- **Informationen zu Wirkung, Nebenwirkungen, Risiken (auch seltene, z. B. Spritzenabszess) sowie mögliche Arzneimittelinteraktionen, siehe Fachinformation.**
- **Beginn der kontrazeptiven Sicherheit**

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Für einen sicheren Empfängnis-schutz im ersten Behandlungszyklus muss die subkutane Injektion von 104 mg Medroxyprogesteronacetat während der ersten 5 Tage eines normalen Monatszyklus erfolgen. Wenn die Injektion vorschriftsmäßig durchgeführt wurde, ist kein zusätzlicher Empfängnis-schutz erforderlich.“

Depo-Clinovir® (Fachinformation, Stand 02/2010): Keine Informationen. Meist schon nach einem Tag starker Gestageneffekt am zervikalen Mukus [71].

Noristerat® (Fachinformation, Stand 07/2008): Keine Informationen. Kontrazeptive Wirkung kann bis zu 12 Monate nach der letzten Spritze im Einzelfall anhalten.

– Hinweis auf Nebenwirkungen

Körpergewicht: Evtl. Zunahme möglich je nach Alter, Ausgangsgewicht. Hierbei sind bei einer Anwendungsdauer von 12–24 Monaten Gewichtszunahme

men bis zu 5 kg möglich. In den Phase-III-Studien über 12 Monate mit DMPA blieb das Körpergewicht bei 50 % der Frauen innerhalb von 2,2 kg ihres Anfangskörpergewichts, 12 % der Frauen nahmen mehr als 2,2 kg ab und 38 % der Frauen nahmen mehr als 2,3 kg zu. Gewichtsveränderungen sind häufig, aber nicht vorhersehbar.

Depressive Verstimmungen und Depressionen: Je nach Disposition und Situation (z. B. Wochenbett) erhöhtes Risiko.

Venöse Thromboembolien: Unter DMPA selten und NET-EN aufgrund der EE-Konversion wahrscheinlich häufiger. Aufklärung über Frühsymptome.

Krebsrisiko: Geringe Risikoerhöhung für Brustkrebs unter Langzeitanwendung in bestimmten Patientengruppen. Sonst keine weiteren Risikoerhöhungen in Bezug auf Krebserkrankungen.

Knochendichte

Depo-Clinovir®/Sayana®: Bei DMPA je nach Alter Abnahme der Knochendichte möglich; nach Absetzen nimmt die Knochendichte wieder zu.

Noristerat: Bei der Anwendung von Noristerat kann es den Angaben des BfArM [7] zufolge zu einer Verringerung der Knochendichte kommen (Anm. der Autoren: obwohl man davon ausgeht, dass Norethisteronenanant z. T. in Ethinylestradiol konvertiert wird). Das Arzneimittel sollte laut BfArM [7] daher nur länger als 2 Jahre angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden kontraindiziert sind. Gegen den BfArM-Entscheid von 2009 läuft derzeit ein Einspruchsverfahren.

Blutungsmuster: Bei DMPA-haltigen Präparaten steht die Amenorrhoe, bei NET-EN eher mögliche Zyklusstörungen im Vordergrund. Die Amenorrhoe-rate nach Mehrfachinjektionen beträgt:

Depo-Clinovir®: ca. 80 % nach der 5.–10. Injektion [13].

Sayana®: ca. 80 % nach der 5.–10. Injektion [13]. Unter Noristerat® kam es während der mehrjährigen klinischen Prüfung bei 8–25% der Frauen zu Amenorrhoeen, die im Allgemeinen von kurzer Dauer waren und im Verlauf der weiteren Anwendung verschwanden. Unter

Noristerat® wurden Blutungsintervalle zwischen 26 und 35 Tage und eine Blutungsdauer von 1–7 Tage in 50–70 % der Fälle gefunden.

Arzneimittelinteraktionen: Hinweis, dass Arzneimittelinteraktionen möglich sind und dass in jedem Fall der behandelnde Arzt darauf hingewiesen und diesbezüglich befragt werden muss (vgl. jeweilige Fachinformationen).

Gesunde Ernährung und Lebenswandel

Die Fachinformationen empfehlen eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr: „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.“ Eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr wird empfohlen [35, 49].

Weiterhin sollte Zigarettenrauchen unter DMPA eingestellt werden [50] und der Alkoholkonsum beachtet werden [8].

Vereinbarung eines Kontrolltermins

Bei Depo-Clinovir® bzw. Sayana® alle 3 Monate, bei Noristerat® die ersten beiden Spritzen nach 2 danach nach 3 Monaten.

Kontrolluntersuchungen

Nach 3 Monaten und später in halbjährlichen Abständen allgemeinärztliche (u. a. RR/Puls, Glukose) und gynäkologische Untersuchung.

Bei DMPA sollten nach Fachinformation regelmäßige Knochendichtemessungen erfolgen.

Zur Verbesserung der Compliance, Beratung zu Blutungsmuster, Körpergewicht, Beachtung von Symptomen, wie depressive Verstimmung und Frühsymptomen für kardiovaskuläre Erkrankungen (insbesondere VTE).

Vereinbarung des Termins für die nächste Injektion und Kontrolluntersuchung.

■ Zusammenfassung für die Praxis

Depotgestagene wurden ursprünglich zur Behandlung der Endometriose, später von habituellen Aborten und schließlich zur Langzeitkontrazeption entwi-

kelt. Nach Produkteinführung stellte man bei Präparaten mit Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) Östrogenmangelsymptome (z. B. am Knochen mit BMI-Abnahme), aber auch z. T. unerwünschte Amenorrhoeen fest, daraufhin Dosisreduktion von 150 mg i. m. auf 104 mg s. c. DMPA und Umstellung der intramuskulären auf eine subkutane Anwendung. Bei Norethisteronenanant (200 mg) (Noristerat) traten diese Probleme nicht auf (siehe aber [7], da dies in geringem Umfang in Ethinylestradiol verstoffwechselt wird.

Depotgestagene als Depotspritze sind seit über 50 Jahren weltweit im Einsatz; DMPA (150 mg i. m.) ist in den USA (1992) seit über 20 Jahren zugelassen. Weltweit haben mehr als 90 Millionen Frauen diese Präparate zur Kontrazeption angewandt.

Anwendungsgebiete

Langzeitkontrazeption (für mindestens 1 Jahr kein Kinderwunsch).

Einschränkungen: Die Anwendung von Depo-Clinovir® und Noristerat® ist dahingehend eingeschränkt, dass sie nur bei Unverträglichkeit anderer Kontrazeptiva (z. B. gastrointestinalen Resorptionsstörungen, Östrogenunverträglichkeit, unzuverlässiger Anwendung anderer Kontrazeptiva etc.) in Frage kommt. Dies ist bei Sayana® nur bei Jugendlichen von 12–18 Jahren der Fall. Weiterhin wird für Depo-Clinovir® bzw. Noristerat ein normaler bzw. biphasischer Zyklusverlauf gefordert. Diese Forderung entfällt bei Sayana®. Für Sayana® wird die Anwendung bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko nicht empfohlen.

Anwendungsdauer BfArM [7]: „Das Arzneimittel sollte laut BfArM daher nur länger als 2 Jahre angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden kontraindiziert sind.“ Hiergegen läuft derzeit ein Einspruchsverfahren von BayerHealthCare. Auch Kaunitz u. Grimes [72] haben sich für die im Jahr 2004 von der FDA ausgesprochene Black box warning ausgesprochen.

Anwendungshinweise: Depo-Clinovir® (i. m. Applikation) und Sayana® (subkutan Applikation) werden alle 3 Monate gespritzt, Noristerat® (i. m. Applikation) zunächst alle 2 dann alle 3 Monate.

Anwendungsbeginn: Ab dem 18. Lebensjahr; nur in Ausnahmefällen früher.

Unerwünschte Nebenwirkungen

Blutungsmuster: Mit zunehmender Anwendungsdauer vermehrtes Auftreten einer Amenorrhoe nach der 5. bis 10. Injektion von Depo-Clinovir® bzw. Sayana® in ca. 80 % der Fälle und seltener bei Noristerat® (8–25 %), die „aber von kurzer Dauer waren und im Verlauf der weiteren Anwendung verschwanden“. Unter Noristerat® ist der Zyklus in 50–70 % der Fälle normal.

Venöse Thromboembolien: Venöse Thromboembolien: Aktuell muss von einem erhöhten Thromboembolierisiko unter Depotgestagenen ausgegangen werden, das vermutlich im gleichen Rahmen wie das Risiko kombinierter Kontrazeptiva mit 20–30 µg Ethinylestradiol liegt. Allerdings ist die Datenlage begrenzt. Siehe hierzu umfangreiche Analyse bei Rabe et al. [24, 25].

Die Datenlage zur VTE-Frage ist schlecht und die 4 vorliegenden Studien weisen Mängel auf. Sie sind z. B. älteren Datums [73, 74], ohne Hinweis auf den Anwendungsweg [74], bzw. mit kleinem Stichprobenumfang (2 Fälle/1 Kontrolle [75], 20 Fälle/15 Kontrollen [76]). Bei den Fällen hatten 11,1 % eine positive Familienanamnese in Bezug auf tiefe Venenthrombosen. Es bestehen zusätzlich weitere Schwächen im Studiendesign. Daher muss die Meta-Analyse durch Mantha et al. [77] mit der Aussage einer Risikoerhöhung von RR 2,67 (1,29–5,53) relativiert werden.

Hinzu kommt, dass aufgrund von HRT-Daten das kardiovaskuläre Risiko von MPA eher kritisch gesehen wird. Bei Risikopatienten wird eine Behandlung mit MPA abgelehnt [Mueck pers. Mitteilung, 2013]. Bei NET-EN könnte sich die EE-Konversion zusätzlich ungünstig auswirken. Weitere Studien mit größerem Stichprobenumfang sind erforderlich.

Nach WHO können diese Präparate bei VTE-Risikopatientinnen als Klassifikation Grad 2 gegeben werden. Das Autorenteam dieses Artikels rät jedoch davon ab, da bei Auftreten unerwarteter Komplikationen das Gestagen 2–3, in Einzelfällen bis 12 Monate systemisch wirksam bleiben kann. Eine Aufklärung über

Frühsymptome thromboembolischer Komplikationen ist unbedingt erforderlich.

Brustkrebs: Alle Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, sind auf das dadurch leicht erhöhte scheinende Brustkrebsrisiko hinzuweisen und dieses Risiko ist gegen die bekannten Wirkungen abzuwägen. Man nimmt an, dass ein bereits bestehender Tumor im Wachstum stimuliert werden könnte, sodass dieser in den klinisch nachweisbaren Bereich heranwächst.

Depo-Clinovir® (nach Fachinformation 02/2010): „Mögliche zusätzliche Brustkrebsfälle pro 10.000 DMPA-Anwenderinnen in Abhängigkeit des Alters bei der letzten DMPA-Anwendung, diagnostiziert bis 10 Jahre nach der letzten Anwendung; 20 Jahre: Deutlich weniger als 1; 30 Jahre: 2–3; 40 Jahre: 10 (bezogen auf eine 5-jährige Anwendungsdauer).“

Sayana® (Fachinformation, Stand 01/2010): „Die Anzahl der diagnostizierten Brustkrebsfälle steigt mit dem Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt des Beendens der Therapie. Die Dauer der Anwendung fällt dabei weniger ins Gewicht. Das zusätzliche Risiko schwindet im Verlauf von 10 Jahren nach Beendigung der Therapie stetig, so dass nach 10 Jahren kein erhöhtes Risiko mehr besteht.“

Noristerat® (Fachinformation Stand 07/2008): In der Fachinformation von 2008 finden sich keine Daten über Brustkrebsrisiko, nur Hinweis, dass Kontraindikation nach Brustkrebs. In einem Schreiben vom 19.4.2009 hat das BfArM [7] allerdings Bedenken geäußert und Hinweise in der Fachinformationen gefordert (siehe Textteil).

Für das erhöhte Risiko von Brustkrebs unter bzw. nach DMPA und NET-EN spricht die aktuelle Studie von Urban et al. [57], die im Textteil ausführlich besprochen wird.

Zervixkarzinom: Urban et al. [57] fanden eine Risikozunahme unter Depotgestagenpräparaten, die mit derjenigen unter KOK vergleichbar ist.

Ovarial- und Endometriumkarzinom: Urban et al. [57] fanden eine Risiko-

abnahme unter Depotgestagenpräparaten, die mit der unter KOK vergleichbar ist.

Knochen: Negative Wirkung von 150 mg bzw. 104 mg DMPA auf die BMI- aber nicht auf die Frakturrate, hierfür gibt es in der Fachinformation keinen Anhalt bei Gabe von 200 mg NET-EN. In einem Schreiben vom 19.4.2009 hat das BfArM [7] Bedenken geäußert und folgende Hinweise in der Fachinformationen gefordert, die allerdings noch nicht umgesetzt wurden, da ein Einspruchsverfahren läuft: „Bei der Anwendung von Noristerat kann es den Angaben zufolge zu einer Verringerung der Knochendichte kommen. Das Arzneimittel sollte laut BfArM daher nur länger als zwei Jahre angewendet werden, wenn andere Verhütungsmethoden kontraindiziert sind.“ Das Widerspruchsverfahren seitens von Bayer HealthCare ist noch nicht abgeschlossen.

Depotgestagene bei Kranken

- siehe WHO Medical Eligibility Criteria [60]
- siehe auch MEC-Tabellen des CDC: www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf (Stand: 5.3.2012)
- Englische Empfehlungen der Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf> (Stand: 16.1.2012).
- siehe auch Tabelle 6

Warnhinweise

Depo-Clinovir®: Siehe umfangreiche Warnhinweise in der Fachinformation: u. a. nicht bei Diabetikerinnen, bei Flüssigkeitsretention, bei Raucherinnen über 30 Jahre, Neigung zur Urtikaria etc.

Sayana®: Siehe umfangreiche Warnhinweise in der Fachinformation.

Noristerat®: Siehe umfangreiche Warnhinweise in der Fachinformation.

Zusatzempfehlungen

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. Weiterhin Einschränkung oder Einstellung von Zigarettenrauchen und übermäßigen Alkoholkonsum.

Internetlinks

National

- Homepage des Herstellers: Keine Homepage der Hersteller für Depo-Clinovir® (Pfizer), Sayana® (Pfizer) oder Noristerat® (Bayer HealthCare).
- Rote Liste: www.roteliste.de (Passwort über DocCheck erforderlich)
- Fachinformation: www.fachinfo.de (Passwort über DocCheck erforderlich).
- Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung: Allgemeine Materialien „Familienplanung“: <http://www.bzga.de/infomaterialien/familienplanung/?addinfo=1> (Stand: 28.08.2011)
- ProFamilia: Verhütung: <http://www.profamilia.de/erwachsene/verhuetung.html> (Stand: 28.08.2011)
Depot-Spritze: <http://www.profamilia.de/erwachsene/verhuetung/depot-spritze.html> (Stand: 28.08.2011)
Selbsthilfegruppen/Laieninformationen: Keine

International

Leitlinien:

- England: Faculty of Sexual and Reproductive Health Care: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf> (Stand: 16.1.2012)
- Canada: <http://www.sogc.org/guidelines/documents/JOGC-april-06-GL174.pdf> (Stand: 14.2.2012)
- USA: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15101> (Stand: 14.2.2012)
- WHO: <http://apps.who.int/rhl/fertility/contraception/agcom/en/index.html> (Stand: 14.2.2012)

Übersichtsarbeiten:

- Uptodate: <http://www.uptodate.com/contents/depot-medroxyprogesterone-acetate-for-contraception> (Stand: 14.2.2012)
- Management von Blutungsstörungen unter DMPA: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-unscheduled-bleeding-in-women-using-contraception?source=see-link&anchor=H4#H4> (Stand: 14.2.2012)
- WHO: Injectable contraceptives: <http://www.gfmer.ch/Guidelines/>

Family planning/Injectable contraceptives.htm (Stand: 28.08.2011)

- Amerikanische Fachinformationen: RxList – The Internet Drug Index for prescription drugs, medications. www.rxlist.com
- Population Reports (John Hopkins University Baltimore): <http://info.k4health.org/pr> (Stand: 28.08.2011)
- Series K: Injectables & Implants: <http://info.k4health.org/pr/online.shtml#a> (Stand: 28.08.2011)
- K-7 Implants: The Next Generation: http://info.k4health.org/globalhandbook/book/fph_chapter8/index.shtml (Stand: 28.08.2011)
- K-6 Expanding Services for Injectables: http://info.k4health.org/globalhandbook/book/fph_chapter8/index.shtml (Stand: 28.08.2011)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK). <http://www.rcog.org.uk> (Stand: 28.08.2011); Suche nach Leitlinien unter: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance>
- The Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/search/site/contraception> (Stand: 30.08.2011)
- Depot medroxyprogesterone versus Norethisterone oenanthate for long-acting progestogenic contraception: www2.cochrane.org/reviews/en/ab005214.html
- Combination injectable contraceptives for contraception: www2.cochrane.org/reviews/en/ab004568.html
- WHO Reproductive Health Library: http://www.gfmer.ch/Guidelines/Family_planning/Family_planning_mt.htm (Stand: 30.08.2011)

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Artikel ist Teil der Leitlinie „Empfängnisverhütung“ aus dem Seminarbuch Rabe T, Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie (Infos und Bestellchein: www.seminarbuch-gyn-endo.de).

Literatur:

1. d'Arcangues C, Snow RC. Injectable contraceptives for women. In: Rabe T, Runnebaum B (eds). Fertility Control-Update and Trends. Springer-Verlag, Berlin 1999; 121–49.
2. http://www.gfmer.ch/Endo/Course2003/Injectable_contraceptives.htm (Stand: 18.12.2012)
3. Fotherby K, Howard G, Shrimanker K, Elder M, Pye PG. Occurrence of ovulation in women receiving the injectable contraceptive norethisterone oenanthate. *Contraception* 1978; 18: 535–42.
4. Tafurt CA, Sobrevilla LA, de Estrada R. Effects of progestin-estrogen combination and progestational contraceptives on pituitary gonadotropins, gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Fertil Steril* 1980; 33: 261–6.
5. Tenhaeff D, Petry R, Senge T, Rausch-Stroomann JG. Zur 3-Monats-Kontrazeption mit Norethisteronenanthat. Klinische und biochemische Untersuchungen. *Med Welt* 1971; 40: 1551–3.
6. Weiner E, Johansson ED. The influence of norethisterone oenanthate on ovarian function. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976; 83: 386–92.
7. BfArM Stufenplanverfahren Noristerat; Schreiben vom 19. 4. 2009 an die Bayer Vital GmbH; http://www.bfarm.de/cae/servlet/contentblob/1020088/publicationFile/79459/norethisteron_bescheid.pdf (Stand: 18.12.2012).
8. Harel Z, Wolter K, Gold MA, et al. Biopsychosocial variables associated with substantial bone mineral density loss during the use of depot medroxyprogesterone acetate in adolescents: adolescents who lost 5% or more from baseline vs. those who lost less than 5%. *Contraception* 2010; 82: 503–12.
9. Costa ML, Cecatti JG, Krupa FG, et al. Progestin-only contraception prevents bone loss in postpartum breastfeeding women. *Contraception* 2012; 85: 374–80.
10. Pardthaisong T, Gray RH, McDaniel EB. Return of fertility after discontinuation of depot medroxyprogesterone acetate and intra-uterine devices in Northern Thailand. *Lancet* 1980; 1: 509–12.
11. Jain J, Dutton C, Nicosia A, et al. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera. *Contraception* 2004; 70: 11–8.
12. Schwallie PC, Assenzo JR. Contraceptive use – efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days. *Fertil Steril* 1973; 24: 331–9.
13. Kaunitz AM, Darney PD, Ross D, et al. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009; 80: 7–17.
14. Benagiano G, Diczfalussy E. Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: norethisterone oenanthate and medroxyprogesterone acetate. Bleeding patterns and side effects. *Contraception* 1978; 17: 395–406.
15. Jain J, Jakimiuk AJ, Bode FR, et al. Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC. *Contraception* 2004; 70: 269–75.
16. Saxena BN, Datta S, Gupta S, et al. ICMR task force on hormonal contraception: return of fertility following discontinuation of an injectable contraceptive – norethisterone oenanthate (NET EN) 200 mg dose. *Contraception* 1986; 34: 573–82.
17. Bakry S, Merhi ZO, Scalise TJ, et al. Depot-medroxyprogesterone acetate: an update. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 1–12.
18. Moore LL, Valuck R, McDougall C, Fink W. A comparative study of one-year weight gain among users of medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel implants, and oral contraceptives. *Contraception* 1995; 52: 215–9.
19. Espey E, Steinhart J, Ogburn T, Qualls C. Depo-Provera associated with weight gain in Navajo women. *Contraception* 2000; 62: 55–8.
20. Risser WL, Geffert LR, Barratt MS, Risser JM. Weight change in adolescents who used hormonal contraception. *Adolesc Health* 1999; 24: 433–6.
21. Bahamondes L, Del-Castillo S, Tabares G, Arce XE, Perrotti M, Petta C. Comparison of weight increase in users of depot medroxyprogesterone acetate and copper IUD up to 5 years. *Contraception* 2001; 64: 223–5.
22. Mangan SA, Larsen PG, Hudson S. Overweight teens at increased risk for weight gain while using depot medroxyprogesteroneacetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15: 79–82.
23. Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 4:CD008815.
24. Rabe T, Luxembourg B, Ludwig M, et al. Contraception and Thrombophilie – A Statement from the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF e.V.) and the Professional Association of German Gynaecologists (BVG e.V.). *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011; 8 (Special Issue 1): 178–218.
25. Rabe T, Luxembourg B, Ludwig M, et al. Kontrazeption & Thrombophilie – Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e. V. und des Berufsverbands für Frauenärzte (BVF) e.V. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2012; 9: 20–63.

26. Cundy T, Cornish J, Roberts H, Elder H, Reid IR. Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 569–73.
27. Cundy T, Ames R, Horne A, et al. A randomized controlled trial of Östrogen replacement therapy in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 78–81.
28. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002; 13: 581–7.
29. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, et al. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002; 13: 581–7.
30. Rosenberg L, Zhang Y, Constant D, et al. Bone status after cessation of use of injectable progestin contraceptives. *Contraception* 2007; 76: 425–31.
31. Berenson AB, Rahman M, Breitkopf CR, Bi LX. Effects of depot medroxyprogesterone acetate and 20-microgram oral contraceptives on bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 788–99.
32. Cromer BA, Stager M, Bonny A, et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 2004; 35: 434–41.
33. Cromer BA. Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 353–7.
34. Kaunitz AM, Miller PD, Rice VM, Ross D, McClung MR. Bone mineral density in women aged 25–35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception* 2006; 74: 90–9.
35. Merki-Feld GS, Neff M, Keller PJ. A 2-year prospective study on the effects of depot medroxyprogesterone acetate on bone mass-response to estrogen and calcium therapy in individual users. *Contraception* 2003; 67: 79–86.
36. Walsh JS, Eastell R, Peel NF. Effects of Depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1317–23.
37. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE et al. Change in bone density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 139–44.
38. Pettiti DB, Piaggio G, Mehta S, et al. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population: the WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 736–44.
39. Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 615–8.
40. Beksinska ME, Kleinschmidt I, Smit JA, Farley TM, Rees HV. Bone mineral density in young women aged 19–24 after 4–5 years of exclusive and mixed use of hormonal contraception. *Contraception* 2009; 80: 128–32.
41. Meier C, Brauchli YB, Jick SS, Kraenzlin ME, Meier CR. Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4909–16.
42. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in very young women using combined oral contraceptives. *Contraception* 2008; 78: 358–64.
43. Westhoff CL. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera): a highly effective contraceptive option with proven longterm safety. *Contraception* 2003; 68: 75–87.
44. A Position Paper of the Society of Adolescent Medicine: Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents – a black box warning: a position paper of the society for adolescent medicine. *J Adolescent Health* 2006; 39: 296–301.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 415: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol* 2008; 12: 727–30.
46. Kaunitz AM. Editorial. Long-acting hormonal contraceptives – indispensable in preventing teen pregnancy. *J Adolescent Health* 2007; 40: 1–3.
47. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD006033.
48. Dempsey A, Roca C, Westhoff C. Vaginal estrogen supplementation during Depo-Provera initiation: a randomized controlled trial. *Contraception* 2010; 82: 250–5.
49. Rahman M, Berenson AB. Predictors of higher bone mineral density loss and use of depot medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 35–40.
50. Salmen T, Heikkinen AM, Mahonen A, et al. Early postmenopausal bone loss is associated with PvuII estrogen receptor gene polymorphism in Finnish women: effect of hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 315–21.
51. Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol* 2001; 26: 79–94.
52. MacDonald HM, McGuigan FA, New SA, et al. COL1A1 Sp1 polymorphism predicts perimenopausal and early postmenopausal spinal bone loss. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1634–41.
53. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–27.
54. CGHFB. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389–99.
55. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1290–302.
56. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Br Med J* 2007; 335: 651.
57. Urban M, Banks E, Egger S, et al. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS Med* 2012; 3: e1001182.
58. Schaffir JA, Isley MM, Woodward M. Oral contraceptives vs injectable progestin in their effect on sexual behavior. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 545.e1–e5.
59. Juliato CT, Fernandes A, Marchi NM, et al. Usefulness of FSH measurements for determining menopause in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate over 40 years of age. *Contraception* 2007; 76: 282–6.
60. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed., 2009. WHO 2010.
61. Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with the metabolic syndrome: a narrative review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: 305–13.
62. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006; 85: 314–25.
63. Göretzlehner G, Römer T, Göretzlehner U. Blutungsstörungen. de Gruyter, Berlin, 2010; 101.
64. Said S, Sadek W, Rocca M, et al. Clinical evaluation of the therapeutic effectiveness of ethinyl oestradiol and oestrone sulphate on prolonged bleeding in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. World Health Organization, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Hum Reprod* 1996; 11 (Suppl 2): 1–13.
65. Senthong AJ, Taneepanichkul S. The effect of tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 461–5.
66. Tantiwattanukul P, Taneepanichkul S. Effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding in DMPA users. *Contraception* 2004; 70: 277–9.
67. Nathirojanakun P, Taneepanichkul S, Sappakitjorn N. Efficacy of a selective COX-2 inhibitor for controlling irregular uterine bleeding in DMPA users. *Contraception* 2006; 73: 584–7.
68. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003449.
69. Schrager S. Abnormal uterine bleeding associated with hormonal contraception. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2073–80.
70. d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006; 73: 443–4.
71. Sneed R, Westhoff C, Morroni C, Tiezzi L. A prospective study of immediate initiation of depo medroxyprogesterone acetate contraceptive injection. *Contraception* 2005; 71: 99.
72. Kaunitz AM, Grimes DA. Removing the black box warning for depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 2011; 84: 212–3.
73. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998; 57: 315–24.
74. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999; 354: 1610–1.
75. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res* 2010; 126: 373–8.
76. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2297–300.
77. Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012. doi: 10.1136/bmj.e4944.
78. Rahimy MH, Ryan KK, Hopkins NK. Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): steady-state pharmacokinetics of MPA and E2 in surgically sterile women. *Contraception* 1999; 60: 209–14.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung