

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Die Mädchensprechstunde: Kontrazeption Teil III –

Depotgestagene: Stäbchen und Dreimonatsspritze

Tramontana A

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 9 (3)

(Ausgabe für Österreich), 16-20

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz



Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger
Maurice Kienel

ECMO

für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019
ISBN 978-3-901299-65-0
78 Seiten, div. Abbildungen
19.80 EUR

Krause & Pachernegg
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf
www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html

Die Mädchensprechstunde

Kontrazeption Teil III – Depotgestagene: Stäbchen und Dreimonatsspritze

A. Tramontana

Depotgestagene: Langzyklus ohne Pause, ohne Blutung, ohne Hormone – alles eine Frage der Aufklärung. Lange galt der Konsens, Langzeitkontrazeption ohne biologischen Zyklus sei wider die Natur. Diese Zeiten sind vorbei, der Richtungswechsel hat begonnen und die Aufklärungsarbeit muss folgen. Neueste Studienergebnisse machen die Sache einfach: Frauen wollen keine Regelblutung. Frauen wollen höchste kontrazeptive Sicherheit und Hormone in niedrigster Dosierung [1]. Die Lösung: östrogenfreie Langzeitverhütung – Vorteil ohne Nachteil?

■ Das Produkt

Das Hormonstäbchen ist ein kleines flexibles Kunststoffstäbchen aus Ethylenvinylacetat (EVA) mit 4 cm Länge und 2 mm Durchmesser, das subdermal eingesetzt wird und kontinuierlich 68 mg Etonogestrel (ENG) freisetzt. Das Stäbchen gibt es auf dem österreichischen Markt unter dem Handelsnamen Implanon® bzw. Implanon NXT®. Der **Pearl-Index beträgt 0,0–0,08**, die Wirkdauer beträgt 3 Jahre.

Die Dreimonatsspritze ist in Österreich derzeit in 2 verschiedenen Formen verfügbar: Das ältere Produkt ist eine Fertigspritze zur intramuskulären Injektion unter dem Namen Depocon®, die als wirksame Substanz 150 mg Depotmedroxyprogesteronacetat (DMPA) enthält. Der **Pearl-Index beträgt 0,3–0,88**, die Wirkdauer beträgt 3 Monate. Und die neuere Version: Sayana® zur subkutanen Applikation mit reduzierter Dosis DMPA von 104 mg, einem **Pearl-Index von 0,0** und einer Wirkdauer von ebenfalls 3 Monaten.

■ Das Gestagen. Pharmakokinetik

Das Gestagen des Stäbchens ist Etonogestrel, der aktive Metabolit von Desogestrel, einem Gestagen der 3. Generation, das in hoher Dosierung sowohl schwache androgene Partialwirkung als auch ein erhöhtes Thromboembolierisiko hat. Über die subdermale Applikation wird das Gestagen mit einer Freisetzungsrate von 60–70 µg pro Tag zu Beginn, danach von 35–45 µg innerhalb des 1. Jahres, 30–40 µg innerhalb des 2. Jahres und 25–30 µg innerhalb des 3. Jahres ins Blut abgegeben [2]. Nach den ersten 8 Stunden wird eine Konzentration von 300 mg/ml im Blut erreicht, die sich in den ersten 4 Monaten auf einen Serumspiegel im „steady state“ einpendelt und bis Ende der Anwendung stetig abnimmt. Schon 100 Stunden nach Entfernung ist kein ENG im Serum mehr nachweisbar. Der hepatische First-Pass-Effekt der Leber wird umgangen, der Fettstoffwechsel bleibt unbeeinflusst. Es besteht aber eine Wechselwirkung mit enzyminduzierenden Medikamenten, wodurch eine erhöhte Clearance von Steroidhormonen die Wirkung der Kontrazeption möglicherweise herabsetzt [3].

Das Gestagen der Dreimonatsspritze ist Depotmedroxyprogesteronacetat, ein synthetisches Gestagen, das strukturell und pharmakologisch dem natürlichen Progesteron sehr ähnlich ist. Es wird über die intramuskuläre bzw. subkutane Depotapplikation kontinuierlich freigesetzt und erreicht so innerhalb einer Woche einen therapeutischen Serumspiegel, der über die Anwendungsdauer stabil bleibt und am Ende langsam abnimmt. Aufgrund der hohen Anreicherung im Fettgewebe bleibt auch nach Ablauf der 3 Monate ein gewisser Serumspiegel für 6 Monate unter Sayana® und 12 Monate unter Depocon® erhalten. Die initiale Serumkonzentration nach Depocon® beträgt 7 ng/ml und ist bis zu 200 Tage nachweisbar [4]. Nach Injektion von Sayana®, mit einer um 30 % reduzierten Dosis, ist die Serumkonzentration um die Hälfte geringer, die Wirkdauer aber gleich [5]. Auch hier wird der hepatische First-Pass-Effekt der Leber umgangen. Allerdings wird ein negativer Effekt auf den Lipidstoffwechsel mit Erhöhung des Gesamtcholesterins, erniedrigtem HDL und erhöhtem LDL kontrovers diskutiert. Bisherige Studien konnten diesen Effekt nur zu Beginn der Anwendung nachweisen. Ein etwaiger Einfluss auf den Glukosemetabolismus oder die Gerinnungsfaktoren konnte nicht bestätigt werden [6]. Wechselwirkungen sind keine bekannt.

■ Die Wirkung. Pathophysiologie

Exogene Gestagene führen einerseits über die Suppression von GnRH zu einer unterdrückten Produktion von FSH und LH und hemmen so, in Abhängigkeit ihrer Dosis, die Follikelreifung und die Ovulation. Andererseits wirkt das Gestagen über periphere Wege vor allem auf das Endometrium, die Tubenmotilität und den Zervixschleim und hemmt die Endometriumtransformation sowie den Eizell- und Spermientransport.

Aufgrund der niedrigen Konzentration von ENG unter **Implanon®** bleiben dabei die basalen Serumspiegel von GnRH, FSH und LH großteils erhalten und eine endogene Östrogenproduktion – ohne Östrogenmangelscheinungen – weitgehend bestehen. Durch die kontinuierliche Abnahme der Freisetzungsrate und den sinkenden Serumspiegel über die Anwendungsdauer tritt im Verlauf gelegentlich Follikelreifung auf, sodass am Ende vereinzelt Ovulationen auftreten.

Unter **Depocon®** und **Sayana®** kommt es durch die hohe Konzentration von DMPA zentral zur Suppression von GnRH, FSH und LH, folglich zur Unterdrückung der Östrogenproduktion mit Östrogenmangel sowie Hemmung der Follikelreifung und der Ovulation. Nachweislich bleiben allerdings niedrigste Serumspiegel der Gonadotropine erhalten, sodass ein minimaler Östrogenanteil sowohl klimakterische Beschwerden als auch vaginale Atrophiezeichen verhindert.

■ Die Anamnese. Untersuchung. Kontraindikationen. Aufklärung

Die genaue Anamnese ist absolute Voraussetzung für die Sicherheit und die Effizienz der Anwendung jeder Verhütungsmethode. Es ist dabei besonders auf Risikofaktoren und Kontraindikationen sowie auf individuelle Dispositionen und entsprechende Voruntersuchungen zu achten, die für die spezifische Methode relevant sind. Vor der Erstverschreibung einer rein gestagene Verhütungsvariante ist eine Blutdruckmessung normalerweise ausreichend, aber in seltenen Fällen, bei bestehenden Risikofaktoren, durch die Kontrolle bestimmter Laborparameter zu ergänzen. Die Allgemein- und gynäkologische Untersuchung inklusive der Krebsvorsorge ist in jedem Fall empfehlenswert [7].

Vor der Verschreibung des **Hormonstäbchens** sind neben der Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich familiärer Thrombophilie vor allem die Zyklusanamnese und das Hautbild wesentlich, weil die Anwendung unter bestehenden irregulären Blutungen oder Akne nicht empfohlen wird. Absolute Kontraindikationen sind außerdem akute thromboembolische Erkrankungen, schwere Lebererkrankungen und hormonsensitive Tumoren [7].

Für die Anwendung der **Dreimonatsspritze** als Langzeitkontrazeptivum ist die Zulassung aufgrund des negativen Effekts auf

die Knochendichte unter Depocon® und Sayana® nur bei Volljährigkeit und für Depocon® zusätzlich nur bei Unverträglichkeit anderer Kontrazeptiva gegeben. Zu den weiteren Kontraindikationen zählen ungeklärte vaginale Blutungen, Thrombophlebitis, Thromboembolie, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose und hormonsensitive Tumoren [7].

Das Aufklärungsgespräch soll ausführlich sein, auch das individuelle Risiko und die therapeutischen Alternativen beinhalten und entsprechend dokumentiert werden. Im Speziellen muss hier auf die therapiebedingte Veränderung des Blutungsprofils im Sinne von Blutungsstörungen oder Amenorrhö eingegangen werden. Dies verbessert die Zufriedenheit der Patientin erheblich und verringert maßgeblich die Rate an Behandlungsabbrüchen [8–10].

■ Die Anwendung. Der Vorteil

Implanon® wird in Lokalanästhesie subdermal an der Innenseite des Oberarms eingesetzt und bleibt dort für maximal 3 Jahre. Das Einsetzen erfolgt innerhalb der ersten 5 Zyklustage. Die korrekte Einlage ist sehr wichtig für die spätere einwandfreie Entfernung bzw. den Wechsel. Ist das Implantat aufgrund eines Einlagefehlers nach dem Einsetzen nicht palpabel, muss es mittels Bildgebung gefunden und sofort entfernt werden. Obwohl Komplikationen sehr selten auftreten, sind Hämato-

me, Infektionen, allergische Reaktionen, Nerven- und Gefäßverletzungen und Lageabwanderung beschrieben [11–13]. Zur weiteren Verhütung kann nach dem Entfernen im Anschluss ein weiteres Stäbchen eingesetzt werden.

Der große Vorteil der rein gestagenen Verhütungsmethoden wie dem Stäbchen ist, dass sie auch bei bestehender Östrogenunverträglichkeit und in der Stillzeit verwendet werden können. Darüber hinaus besteht unter Implanon® kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und es gibt keinen negativen Effekt auf die Knochendichte [6, 14–18]. Zusätzlich zeichnet sich das Hormonstäbchen durch seine schnelle Reversibilität aus, sodass nach der Entfernung mit der Rückkehr der Fertilität schon nach 3–4 Wochen zu rechnen ist.

Depocon® wird intramuskulär innerhalb der ersten 5 Zyklustage am Oberarm in den M. deltoideus oder am Oberschenkel in den M. gluteus appliziert. **Sayana®** wird innerhalb der ersten 5 Tage des Zyklus subkutan entweder am Oberschenkel oder am Bauch injiziert. In beiden Fällen muss zur Fortführung der Verhütung die Applikation alle 3 Monate, spätestens aber alle 13 Wochen wiederholt werden. Bei Blutungsstörungen in den letzten 2 Wochen der Anwendung können die Intervalle auf 8–10 Wochen verkürzt werden.

Auch die Dreimonatsspritze hat den Vorteil, dass die Anwendung bei Östrogenunverträglichkeit und in der Stillzeit möglich ist – es wird sogar eine leicht gesteigerte Milchproduktion angenommen. Es gibt auch kein erhöhtes kardiovaskuläres oder Thromboserisiko, sodass die Anwendung auch bei Raucherinnen > 35 Jahre infrage kommt [6, 17, 19]. Der besondere Benefit liegt außerdem vor allem in der Vielfalt des therapeutischen Spektrums; so beeinflussen Depocon® und Sayana® über das erzeugte Östrogendefizit zahlreiche gynäkologische Beschwerden im positiven Sinne: Dysmenorrhö, Hypermenorrhö, Menorrhagie, Endometriose und Myome [20–23]. Studienergebnisse zeigen außerdem ein vermindertes Risiko für das Auftreten von Ovarial- und Endometriumkarzinom [24–27].

■ Die Nebenwirkung. Der Nachteil

Blutungsstörungen unter Depotgestagenen sind der häufigste Grund für einen Anwendungsabbruch. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unklar. Gestagenbedingte Blutungen sind das Resultat aus Veränderungen des gesamten komplexen Zusammenspiels des vaskulären Systems mit Gefäßen, Hormonen, Rezeptoren, Mediatoren und Proteasen. Abnorme endometriale Blutgefäße aus fragilen, dünnwandigen Kapillaren, abnormales endometriales Umfeld mit gestörter Freisetzung von Zytokinen und MMPs, gestörte endometriale Angiogenese mit reduziertem VEGF und veränderte Rezeptordichte scheinen dabei eine wichtige Rolle zu spielen [28–30]. Therapeutische Ansätze sind vielseitig, aber wissenschaftlich nicht ausreichend belegt und auch leider nur mäßig erfolgreich. Eingesetzt werden dabei Östradiol, Mifepriston, Tranexamsäure, Mefenamensäure, Ibuprofen und Doxycyclin in unterschiedlichen Kombinationen [31–33]. Die Aufklärung der Patientin über den Off-Label-Use dieser Präparate ist jedenfalls zu empfehlen.

Somit sind unter **Implanon®** Blutungen in allen Formen, wie Spotting, Schmier- und Zwischenblutungen, Durchbruchblutungen oder Metromenorrhagien, und ein verändertes Blutungsgeschehen im Sinne der Amenorrhö die häufigsten Nebenwirkungen. Aufgrund der androgenen Partialwirkung von Etonogestrel sind sowohl das Auftreten als auch die Verschlimmerung einer bestehenden Akne häufig [16]. Hinsichtlich des erhöhten Thromboserisikos unter Implanon® ist zu sagen, dass diese Warnhinweise vor allem auf den Daten von Studien basieren, bei denen Desogestrel in oralen Kombinationspräparaten getestet wurde und daher der Vergleich mit dem Einsatz als Monopräparat zu hinterfragen ist [34]. Sowohl in der Zulassungsstudie als auch in großen epidemiologischen Untersuchungen konnte jedenfalls bisher ein eventuell vermehrtes Auftreten von thrombolischen Ereignissen nicht bestätigt werden, weswegen selbst die WHO eine Anwendung bei bestehenden Risikofaktoren oder positiver Anamnese für Thromboembolien für gerechtfertigt hält [6, 14–18].

Auch unter **Depocon®** und **Sayana®** sind Blutungsstörungen die häufigste Nebenwirkung, wobei hier vor allem die Amenorrhö, mit 60 % nach 12 Monaten und 80 % nach 24 Monaten, im Vordergrund steht [35–37]. Allerdings ist zu erwähnen, dass bei guter Aufklärung gerade dieser Nachteil für viele Frauen zum Vorteil wird und therapeutisch ausgenutzt werden kann und soll [38–40]. Weiters sind irreguläre Blutungen, Gewichtszunahme, Kopfschmerz, Schwindel, Nervosität und Depressionen beschrieben. Wichtig ist der negative Effekt auf die Knochendichte durch den verursachten relativen Östrogenmangel. Studien zufolge ist unter der Langzeitanwendung von DMPA zwar die Knochendichte vermindert, aber nach dem Absetzen der Methode reversibel und damit das spätere Frakturrisiko nicht erhöht [37, 41–53]. Als wesentlicher Punkt, um von einer Anwendung außerdem abzuraten, gilt ein Kinderwunsch innerhalb der nächsten 2 Jahre. Die um 6–12 Monate verzögerte Reversibilität mit einer im Durchschnitt ersten Ovulation nach 30 Wochen ist wohl unabhängig von der Einnahmedauer, aber aufgrund der hohen Anreicherung im Fettgewebe vor allem gewichtsabhängig [54–56]. In Anbetracht der Lebensphase einer Frau kann auch dieser Effekt als Nachteil oder als Vorteil gesehen werden. Ist der Kinderwunsch abgeschlossen, so profitiert die prä- oder perimenopausale Frau von einer sicheren Langzeitkontrazeption ohne Östrogen. Im Hinblick auf diesen Lebensabschnitt wird trotz östrogenfreier Kontrazeption immer wieder das Brustkrebsrisiko diskutiert. Aus älteren Studienergebnissen ist ein erhöhtes Risiko für Frauen, die 5 Jahre vor ihrer Brustkrebsdiagnose DMPA erhalten hatten, in den Raum gestellt [57, 58]. Erklärungsmodelle gehen dabei aber von durch Gestagengabe getriggert okkulten hormonsensitiven Tumoren aus und bestätigen daher die Unbedenklichkeit laut WHO und die Feststellung, dass unter oder nach der Anwendung der Dreimonatsspritze kein erhöhtes Brustkrebsrisiko besteht [23, 59–61].

■ Die Zukunft

Als Neuheiten unter den **Implantaten** werden gerade Stäbchen mit den Gestagenen Levonorgestrel, Nomegestrolacetat oder Elcometrin getestet und klinisch geprüft. Sie streben dabei vor allem eine noch längere Wirkdauer von 1–2 Jahren an. In der

Entwicklung befinden sich außerdem biologisch abbaubare Varianten [62].

Die Neuerung der **Injektion** ist eine kombinierte Einmonatspritze, bei der neben dem Gestagen auch Östrogen zur Zykluskontrolle verwendet wird und die Reversibilität nicht nur verbessert, sondern vergleichbar mit der unter der Pille ist. Diesbezüglich werden derzeit so genannte Mikrosphären oder Mikrokapselformen erforscht, die gleichzeitig mehrere Hormone speichern und freisetzen können [63].

Literatur:

1. Österreichischer Verhütungsreport 2012, Gynmed, Wien, 2012.
2. Wenzl R, van Beek A, Schnabel P, et al. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception* 1998; 58: 283–8.
3. Suherman SK, Affandi B, Korver T. The effects of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception* 1999; 60: 281–7.
4. Ortiz A, Hirol M, Stanczyk FZ, et al. Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 32–8.
5. Shelton JD, Halpern V. Subcutaneous DMPA: a better lower dose approach. *Contraception* 2014; 89: 341–3.
6. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. *Contraception* 1998; 57: 315–24.
7. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte 2010. Empfängnisverhütung. Familienplanung in Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, September 2010.
8. Lei ZW, Wu SC, Garceau RJ, et al. Effect of pretreatment counseling on discontinuation rates in Chinese women given depo-medroxyprogesterone acetate for contraception. *Contraception* 1996; 53: 357–61.
9. Hubacher D, Goco N, Gonzalez B, et al. Factors affecting continuation rates of DMPA. *Contraception* 1999; 60: 345–51.
10. Westfall JM, Main DS, Barnard L. Continuation rates among injectable contraceptive users. *Fam Plann Perspect* 1996; 28: 275–7.
11. Mascarenhas L. Insertion and removal of Implanon: practical considerations. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (Suppl 2): 29–34.
12. Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Bera AP, Beau-Salinas F, et al. le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. [Insertion problems, removal problems, and contraception failures with Implanon]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 986–90.
13. Ismail H, Mansour D, Singh M. Migration of Implanon. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32: 157–9.
14. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, et al. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67–73.
15. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965–76.
16. Darney P, Patel A, Rosen K, et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009; 91: 1646–53.
17. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1453–72.
18. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–66.
19. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, et al. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. *Lancet* 1999; 354: 1610.
20. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1996; 41 (5 Suppl): 428–33.
21. Küçük T, Ertan K. Continuous oral or intramuscular medroxyprogesterone acetate versus the levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of perimenopausal menorrhagia: a randomized, prospective, controlled clinical trial in female smokers. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35: 57–60.
22. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 798–800.
23. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 396–401.

24. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991; 49: 186–90.
25. Liang AP, Levenson AG, Layde PM, et al. Risk of breast, uterine corpus, and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections. *JAMA* 1983; 249: 2909–12.
26. Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: a multicentre case-control study. *BJOG* 2012; 119: 672–7.
27. 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; 9: e1001182.
28. Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception* 2002; 65: 75–84.
29. Vincent AJ, Salamonsen LA. The role of matrix metalloproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl 3): 135–43.
30. Charnock-Jones DS, Macpherson AM, Archer DF, et al. The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl 3): 85–95.
31. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on frequent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon. *Hum Reprod* 2006; 21: 295–302.
32. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod* 2009; 24: 1852–61.
33. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, et al. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD003449.
34. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, et al. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001; 64: 125–33.
35. Hubacher D, Lopez L, Steiner MJ, et al. Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA: systematic review and evidence-based comparisons. *Contraception* 2009; 80: 113–8.
36. 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.
37. 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.
38. Kaunitz AM. Menstruation: choosing whether ... and when. *Contraception* 2000; 62: 277–84.
39. Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, et al. Amenorrhea associated with contraception – an international study on acceptability. *Contraception* 2003; 67: 1–8.
40. Nelson AL. Counseling issues and management of side effects for women using depot medroxyprogesterone acetate contraception. *J Reprod Med* 1996; 41 (5 Suppl): 391–400.
41. Harel Z, Johnson CC, Gold MA, et al. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception* 2010; 81: 281–91.
42. 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 post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 615–8.
43. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, et al. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002; 13: 581–7.
44. Rosenberg L, Zhang Y, Constant D, et al. Bone status after cessation of use of injectable progestin contraceptives. *Contraception* 2007; 76: 425–31.
45. Kaunitz AM, Miller PD, Rice VM, et al. Bone mineral density in women aged 25–35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception* 2006; 74: 90–9.
46. 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.
47. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, et al. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 139–44.
48. Petitti 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.
49. Clark MK, Sowers M, Levy B, et al. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2006; 86: 1466–74.
50. Cromer BA, Bonny AE, Stager M, et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril* 2008; 90: 2060–7.
51. Cundy T, Evans M, Roberts H, et al. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 1991; 303: 13–6.
52. 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.
53. Kaunitz AM, Arias R, McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. *Contraception* 2008; 77: 67–76.
54. Jain J, Jakimiuk AJ, Bode FR, et al. Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC. *Contraception* 2004; 70: 269–75.
55. 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.
56. Schwallie PC, Assenzo JR. The effect of depo-medroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return of fertility following its discontinuation: a review. *Contraception* 1974; 10: 181–202.
57. Lee NC, Rosero-Bixby L, Oberle MW, et al. A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica. *N Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1247–54.
58. Li CI, Beaber EF, Tang MT, et al. Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on breast cancer risk among women 20 to 44 years of age. *Cancer Res* 2012; 72: 2028–35.
59. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, et al. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progesterone contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 396–403.
60. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004; 69: 353–60.
61. Paul C, Skegg DC, Spears GF. Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer. *BMJ* 1989; 299: 759–62.
62. Steiner MJ, Lopez LM, Grimes DA, et al. Sino-implant (II) – a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception* 2010; 81: 197–201.
63. d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006; 73: 443–4.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alessandra Tramontana

Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung

Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauspital

A-1220 Wien, Langobardenstraße 122

E-Mail: allessandra.tramontana@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)