

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf das Größenwachstum und den Knochenbau von 12-14-jährigen

Mädchen: Stellungnahme der DGGEF

Rabe T, Bettendorf M, Friedmann-Bette B, Hadji P

Strowitzki T

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (5), 204-213

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

Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf das Größenwachstum und den Knochenbau von 12–14-jährigen Mädchen: Stellungnahme der DGGEF

T. Rabe¹, M. Bettendorf², B. Friedmann-Bette³, P. Hadji⁴, T. Strowitzki¹

Für die normale Funktion und Stabilität des Knochens ist der regelrechte Aufbau der Knochenmasse und -struktur während der Wachstumsphase in der Jugend bis zum 25. Lebensjahr erforderlich. Orale hormonale Kontrazeptiva, die aus therapeutischen Gründen bzw. zur Kontrazeption von 12–14-jährigen Mädchen (insbesondere auch Sportlerinnen) eingenommen werden, sollen weder den Knochenaufbau noch das Größenwachstum beeinflussen.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Steuerung des Größenwachstums, die Bedeutung der Körpergröße für das einzelne Mädchen, Parameter zur Beurteilung der Körpergröße in einer Wachstumsprognose, die Hormonbehandlung bei Großwuchs, der Einsatz hormonaler Kontrazeptiva bei den 12–14-jährigen Mädchen sowie der Einfluss der Steroidhormone auf den Knochen zusammengefasst.

Bei Jugendlichen ist nach der Etablierung des menstruellen Zyklus durch die Einnahme einer Pille nicht mit einer nachteiligen Wirkung auf das Größenwachstum zu rechnen. Ob durch die Einnahme der Pille bei Jugendlichen die maximale Peak-Bone-Mass eines Kontrollkollektivs ohne Pille erreicht wird, muss weiter untersucht werden. Hierbei sind insbesondere die Lebensumstände (z. B. bekannte genetische Disposition, Ernährungszustände) zu berücksichtigen. Der möglicherweise geringe negative Effekt der Pille bei Jugendlichen auf die Peak-Bone-Mass muss im Rahmen der üblichen Risiko-Nutzen-Analyse bewertet werden. Hierbei überwiegt eindeutig der Nutzen der Pille, zumal nicht bewiesen ist, wie die Peak-Bone-Mass durch die unterschiedlichen Kontrazeptiva beeinflusst wird und wenn dies der Fall sein sollte, ob diese geringere Peak-Bone-Mass mit einem erhöhten Frakturrisiko in Zusammenhang steht. Die Anwendung von Depotgestagenen (z. B. Dreimonatsspritze bei Jugendlichen) wird nicht empfohlen, da möglicherweise die Knochendichte und das Frakturrisiko beeinflusst werden könnten.

Weiterhin ist bei jungen Sportlerinnen eine gesunde Ernährung für den regelrechten Knochenaufbau wichtig. Es sei weiterhin darauf hingewiesen, dass durch Untergewicht und Trainingsleistung eine Amenorrhö auftreten kann, die sich aufgrund des Östrogenmangels ungünstig auf den Knochen auswirkt. Bei diesen Patientinnen wirkt sich die Pilleneinnahme günstig im Hinblick auf die Ausbildung einer Osteopenie bzw. einer Osteoporose aus.

Schlüsselwörter: Jugendliche, Mädchen, hormonale Kontrazeptiva, Größenwachstum, Knochenbau

Effect of Hormonal Contraceptives on Growth, Bone Mass and Bone Structure in 12–14 Year Old Girls: A DGGEF Comment. Normal function and stability of the bone depends on the regular formation of bone mass and structure during the growth phase in adolescents until age 25. Oral contraceptives used for therapeutical reasons or for the contraception by 12–14 year old girls (including athletics) should not influence the bone mass, bone structure and the final body height.

This paper is concerned with the impact of steroid hormones on bone formation and structure, the control of height, the importance of the height for single women, predictors for final body height, the hormonal treatment in women with excessive growth and the use of oral hormonal contraceptives in adolescent girls (12–14 years) including a risk benefit analysis. In adolescent girls, after establishment of a regular menstrual cycle, oral hormonal contraceptives should not have an adverse effect on the final height. Whether the use of oral hormonal contraceptives by adolescent girls, as an impact on peak bone mass compared to a non-OC control group needs further investigation, due to particular circumstances (e.g. known genetic predisposition, nutritional states, physical activities) play a major role.

The possible negative impact of OCs on bone formation in adolescent girls in terms of peak bone mass is low and must be evaluated in the context of a usual risk benefit analysis. Even, if there is a slight reduction in peak bone mass due to various contraceptives, no increased risks of fracture could be shown in any study. The use of depotprogestins, e.g. Depot-Provera, in adolescents is not recommended because of the negative impact on bone density and possible higher fracture risk.

In young athletics a healthy nutrition is important for the regular bone formation. In this relationship the body weight and high physical training activities can lead to amenorrhoea which causes a negative impact on the bone due to an estrogen deficiency. In these patients the use of oral contraceptives might be beneficial in view to prevention of osteopenia und osteoporosis. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (5): 204–13.**

Key words: adolescents, girls, hormonal contraceptives, body height, bone mass and bone structure

■ Einleitung

Die Körpergröße ist im Wesentlichen vom Körperbautyp und vom Alter abhängig. Die normale Körpergröße beträgt beim Neugeborenen 48–54 cm, beim Erwachsenen 150–190 cm. Männer sind im Durchschnitt 13 cm größer als Frauen. Ein Unterschreiten der normalen

Körpergröße wird als Minderwuchs bezeichnet, ein Überschreiten als Riesenwuchs.

Neben dem Körpergewicht ist die Körpergröße eines Menschen ein einfaches biometrisches Merkmal. Dieses Maß wird in Deutschland, wie in fast allen Staaten, auch in den Personalausweis,

den Pass und andere Identifikationspapiere eingetragen (<http://wissen.spiegel.de/wissen/resultset.html?suchbegriff=körpergröße>).

Die Größenentwicklung des Menschen, vom Ursprung der Menschheit an, lässt sich nicht als eine lineare Aufwärtsbewegung darstellen. Die Geschichte

Eingegangen und akzeptiert: 09.02.2009

Aus der ¹Univ.-Frauenklinik Heidelberg, Abt. Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Univ.-Frauenklinik Heidelberg, ²der Univ.-Kinderklinik, Sektionsleiter Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, ³Abt. für Innere Medizin VII, Sportmedizin, Medizinische Klinik, und der ⁴Universitäts-Frauenklinik, Giessen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Thomas Rabe, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas.rabe@med.uni-heidelberg.de

zeigt vielmehr, dass das Körperwachstum des Menschen eher mit einer Wellenbewegung vergleichbar ist. Denn in der Altsteinzeit vor etwa 50.000 Jahren lebten schon einmal sehr große Menschen. Knochenfunde zeigten, dass sie mit 1,70 Meter 15 Zentimeter größer waren als ihre wiederum 50.000 Jahre älteren Vorfahren. Was folgte, war ein Auf und Ab: Am Ende der Eiszeit, vor ca. 10.000 Jahren, war der Mensch nur noch 1,56 Meter groß. In der Bronzezeit wuchs er auf durchschnittlich 1,65 Meter heran, um im Mittelalter wieder durchschnittlich 3 Zentimeter kleiner zu werden. Den Himmel werden Menschen aber auch in Zukunft nicht tragen, denn der Riesenwuchs geht mit erheblichen gesundheitlichen Problemen einher: Haltungsschäden, Rücken- und Gelenksbeschwerden gehören dazu (<http://www.lexi-tv.de/lexikon/thema.asp?InhaltID=1434&Seite=2> *lexi-tv: Hochwuchs*).

■ Wodurch wird das Größenwachstum gesteuert?

Wachstum ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels folgender Faktoren: Genetische Voraussetzungen, Ernährung, endokrine Funktionen (im Wesentlichen Wachstumshormone, aber auch Schilddrüsenhormone, Mangel an Glukokortikoiden, Mangel an weiblichen Sexualhormonen) und psychosoziale Einflüsse. Dem genetischen Faktor wird ein Einfluss von 50–90 % auf die Körpergröße zugerechnet. Zu den Krankheiten, die mit Großwuchs einhergehen, zählen das Klinefelter-Syndrom, XXY-Syndrom, Marfan-Syndrom, Homozysterinurie und die Neurofibromatose Typ I.

■ Bedeutung der Körpergröße für das einzelne Mädchen

Die Größe eines Kindes lässt sich einerseits mit dem Familienrahmen und andererseits mit den Gleichaltrigen der passenden Bevölkerungsgruppe vergleichen. Beides ist wichtig. Der Vergleich mit den Größen der verschiedenen Familienmitglieder ergibt einen Eindruck über das ererbte genetische Potenzial; der Vergleich mit den Gleichaltrigen spiegelt die tägliche Realität außerhalb des Elternhauses.

Vergleich mit dem Familienrahmen

Die Körpergröße wird zu einem erheblichen Prozentsatz vererbt. Aus der Elterngröße kann man infolgedessen die sogenannte Zielgröße für das Kind nach folgender Formel berechnen:

$$\begin{aligned} \text{Ziel} &= (\text{Größe Vater} + \text{Größe Mutter}/2) \\ &\quad - 6,5 \text{ cm für Mädchen bzw.} \\ &\quad + 6,5 \text{ cm für Knaben.} \end{aligned}$$

Wird die Zielgröße auf der Wachstumskurve eingetragen, so sieht man auf einen Blick, ob das Kind ungefähr in die Zielgröße der Eltern hineinwachsen wird.

Diese Formel spiegelt die Tatsache wider, dass der durchschnittliche Größenunterschied zwischen Frau und Mann 13 cm beträgt. Bei Familien mit sehr unterschiedlichen Körpergrößen kann diese Formel etwas irreleiten, weil das Kind ja die Größe zur Hauptsache von der vielleicht sehr großen Mutter (oder dem riesigen Großvater) oder dem vielleicht eher kleinen Vater geerbt haben könnte. In den meisten Fällen ergibt die Formel aber eine sehr gute Arbeitsgrundlage.

Man nimmt an, dass die Körpergröße zu 90 % von den Genen bestimmt wird. Nur 10 % seiner Größe verdankt der Mensch Einflüssen aus der Umwelt. Das 2007 entdeckte HMGA2-Gen ist dabei nur ein Gen unter vielen, die die Größe des Menschen festlegen.

Weitere Gene, die die Körpergröße des Menschen bestimmen, sind das SHOX, das PCNT, sowie Gene des Hedgehog-Signals etc. Obwohl es relativ klar ist, dass das Körperwachstum polygenetisch determiniert ist, gibt es auch monogenetische Erkrankungen (z. B. WH-Mangel bei PIT-1 oder Prop-Defekt, FGFR3 bei Hypochondroplasie), die das Körperwachstum beeinflussen.

Weedon et al. [1], Peninsula Medical School in Exeter, durchsuchten in ihrer Studie das Erbgut von knapp 5000 Probanden mit der Frage, welches Gen sich mit der Körpergröße in Zusammenhang bringen ließ. Der dabei entdeckte Erbgutabschnitt enthält die Bauanleitung für das HMGA2-Protein. Dieses Eiweißmolekül dockt an die DNA an und beeinflusst so die Aktivität anderer Gene. Bereits im menschlichen Embryo ist es

aktiv und bestimmt das Endknochenwachstum. Wie eine zusätzliche Analyse der Gene von weiteren 30.000 Freiwilligen zeigte, reicht bereits eine kleine Veränderung im HMGA2-Gen aus, um den Menschen wachsen zu lassen. Wer eine bestimmte Variante des Gens besitzt (Austausch zweier Aminosäuren im DNA-Code), wird im Schnitt einen Zentimeter größer. Allerdings hat das HMGA2-Gen auch eine gefährliche Seite: Wenn es mutiert, kann das zu Krebs führen [1].

Man hofft nun, in Zukunft noch mehr Gene zu entdecken, die bestimmen, ob ein Kind später eher klein oder groß sein wird.

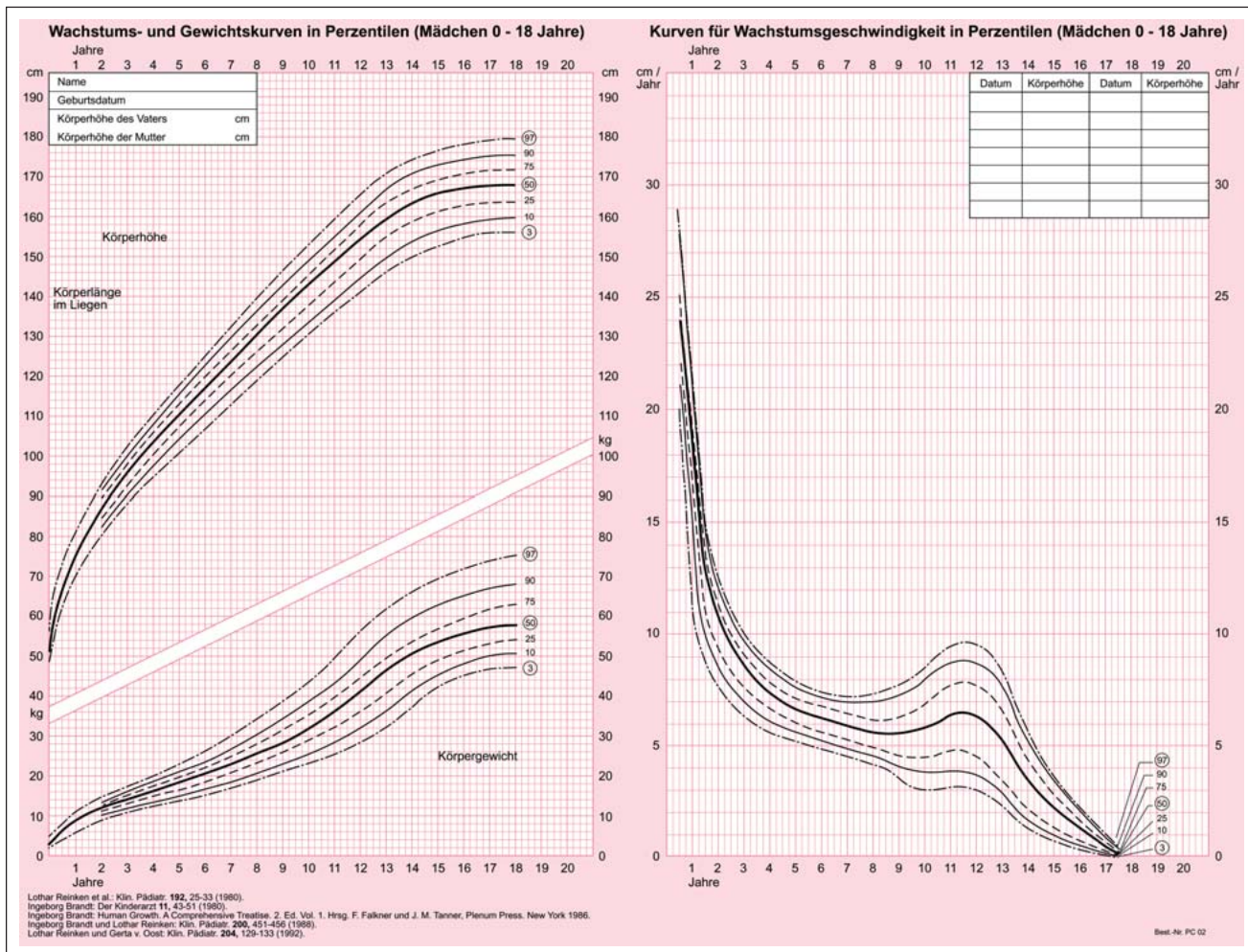
Wenn ein Kind kleiner ist als Gleichaltrige, könne dahinter eine gefährliche Krankheit stecken, so die Wissenschaftler. Gelänge es dagegen vorauszusagen, dass die Gene dafür verantwortlich sind, müssten sich viele Eltern weniger Sorgen machen.

Vergleich mit Gleichaltrigen

Die einfachste Methode herauszufinden, ob ein Kind oder ein Jugendlicher für sein Alter zu groß oder zu klein ist, besteht darin, seine Größe auf der Perzentilenkurve (Abb. 1) einzutragen und zu verfolgen. Die Perzentilenkurven dienen dem Vergleich mit den Gleichaltrigen. Ein Platz auf der 10. Perzentile bedeutet beispielsweise, dass 9 gleichaltrige gesunde Kinder kleiner und 90 gleichaltrige gesunde Kinder des gleichen Geschlechts größer sind. Am besten ist es, für jeden im Wachstum befindlichen Patienten in dessen Krankengeschichte eine Wachstumskurve zu führen. Der Verlauf der individuellen Wachstumskurve ergibt nicht nur eine Aussage über das Hier und Jetzt, sondern auch über die Wachstumsdynamik über einen gewissen Zeitraum und damit auch über die Funktion bzw. Integrität des gesamten Wachstumsmechanismus.

Sport

In einzelnen Sportarten hat die Statur eine große Bedeutung. Im Basketball, Volleyball, in bestimmten leichtathletischen Disziplinen wie z. B. Hochsprung, Weitsprung, Hürdenlauf oder auch im Schwimmen, sind große Sportler im Vorteil und setzen sich im Spitzensportbereich durch. Basketballerinnen des deutschen Nachwuchskaders wiesen



2008 im Alter von $16,9 \pm 0,6$ Jahren eine Körpergröße von $179,1 \pm 6,3$ cm auf, die mittlere Körpergröße der Damennationalmannschaft im Volleyball betrug 2007 $185,5 \pm 8,3$ cm, die der Herrennationalmannschaft im Volleyball 2006 $198,7 \pm 6,6$ cm und lag damit ca. 20 bzw. 22 cm über der durchschnittlichen Körpergröße. Im Kunstturnen hingegen können kleinere Frauen die geforderten komplexen Übungen leichter bewältigen. In einer Untersuchung mit amerikanischen Collegiesportlerinnen waren die Kunstturnerinnen mit einer Körpergröße von $157,9 \pm 6,3$ cm im Mittel ca. 8–12 cm kleiner als Läuferinnen, Hockey-, Fußball- oder Softballspielerinnen [2].

Beruf und Körpergröße

Für verschiedene Berufe existieren bestimmte Größennormen, z. B.:

- Mannequin: Je nach Aussehen und Größe (Mindestgröße 175 cm!)
- Stewardess (Mindestgröße: 160 cm und ein angemessenes Körpergewicht).

- Fotomodell: Idealgröße der Frauen liegt zwischen 174 cm und 180 cm.
- Polizei: Beim Polizeiberuf stellt die Mindestgröße (Frauen: 163 cm; Männer: 168 cm) ein formales Bewerbungskriterium dar, das in jedem Fall erfüllt werden muss.

An welchen weiteren Parametern lässt sich die Endgröße abschätzen?

Familie

Siehe Abschnitt „Vergleich mit dem Familienrahmen“.

Aktuelle Körpergröße und Lebensalter

Größenwachstumskurve = Wachstumsgeschwindigkeit

Auch für die Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit gibt es Perzentilenkurven. Diese werden aus 2 Messun-

gen, welche mindestens 6 Monate (aber höchstens 18 Monate) auseinanderliegen sollten, berechnet:
 Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) = $([Größe\ 2 - Größe\ 1] / [Zeitpunkt\ 2 - Zeitpunkt\ 1\ in\ Monaten]) \times 12$

Entscheidend für die Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit ist die Genauigkeit der beiden Messungen. Wenn die normale, durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit 5 cm/Jahr beträgt, so liegt das zu erwartende Wachstum über 6 Monate bei 2,5 cm. Wenn der Messfehler 1–2 cm beträgt, kann trotz normalem Wachstum die berechnete Wachstumsgeschwindigkeit beispielsweise (falsch) tief ausfallen! Voraussetzung ist deshalb eine exakte Längenmessung mit einer reproduzierbaren Technik: Fersen an der Wand bzw. am Messstab, Blick geradeaus und Messung bei sanfter, aber maximaler Extension am Kopf. Zu beachten ist dabei:

1. 3–7-jährige Kinder treten oft unmerklich auf die Zehenspitzen.
2. Kinder und Erwachsene sind nach dem Aufstehen durchschnittlich 1 cm größer als abends. Auch die Tageszeit muss also berücksichtigt werden.

Körperliche Reife (Tanner-Stadien)

Die Tanner-Stadien (auch als Tanner-Klassifikation bekannt, englisch „Tanner stages“) dienen der Einteilung der physischen Entwicklung des Menschen (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) während der Pubertät in verschiedene Stufen. Diese Stadien wurden von *James Mourilyan Tanner* 1969 entwickelt und definieren unterschiedliche Entwicklungsstufen gemessen an externen primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen. Das sind insbesondere die weibliche Brust, die Geschlechtsorgane und die Entwicklung des Schamhaars.

Die Tanner-Stadien werden je nach individueller Veranlagung und äußeren Einflüssen unterschiedlich schnell während der Pubertät durchlaufen [3–5].

Brustentwicklung

- Tanner I** Vorpubertär – keine fühlbare Brustdrüse, der Warzenhof folgt den Hautkonturen der umgebenden Brust.
- Tanner II** Die Brustknospe entwickelt sich, Brustdrüsengewebe beginnt tastbar zu werden; der Warzenhof ist leicht vergrößert.
- Tanner III** Die Brust beginnt sich zu wölben, das Drüsengewebe ist größer als die Grenzen des Warzenhofes. Dieser vergrößert sich weiter, bleibt aber in einer Ebene mit dem umgebenden Gewebe.
- Tanner IV** Brustgröße und Erhebung nehmen zu, die Brustwarze und der Warzenhof heben sich von der Brustkontur ab.
- Tanner V** Die Brust erreicht ihre Endgröße, der Warzenhof bildet wieder eine Ebene mit der Brustkontur, aus der nur die Brustwarze hervorsticht.

Schamhaar

- Tanner I** Vorpubertär – keine echte Behaarung im Schambeereich, nur feines Flaumhaar.

Tanner II Wenige lange, flaumige Haare mit nur geringer Pigmentierung an der Basis des Penis und des Hodensacks (männlich) bzw. auf den äußeren Schamlippen (weiblich). Die Haare sind auf einem Ganzkörperfoto nicht zu erkennen, können glatt oder leicht gekräuselt sein.

Tanner III Das Haar wird kräftiger, gekräuselt und dunkler; es breitet sich weiter aus.

Tanner IV Haarqualität wie bei Erwachsenen, Ausbreitung über den Schamhügel aber noch nicht über die Oberschenkel.

Tanner V/VI Erwachsen – das Haar breitet sich über Schenkel und bis zur Linea Alba weiter aus, zum Teil wird zwischen P5 und P6 unterschieden.

Zyklusfunktion

Durch das Einsetzen der Zyklusfunktion werden durch die Ovarialaktivität pro Zyklus ausreichend hohe Östrogenmengen gebildet, die den Epiphysenschluss induzieren.

Dennoch besteht eine umgekehrte Beziehung. Das Menarchealter nimmt ab, die Körpergröße nimmt zu.

Man nimmt an, dass mit dem Menarchealter plus 2 Jahre in 98 % die endgültige Körpergröße erreicht ist [6].

Knochenalter und Endgröße

Zwei Methoden stehen zur Verfügung, Greulich-Pyle und Tanner (TW3). Im Atlas von Greulich-Pyle findet man für jedes Alter ein typisches Handröntgenbild. Diese Methode erscheint schnell und einfach. Allerdings ist die Fehlerquelle bei diesem Vorgehen vor allem für den Ungeübten recht groß. Die Bestimmung des Knochenalters nach Tanner erscheint schwieriger und aufwendiger, da jedem einzelnen Knochen ein Reifestadium zugeordnet werden muss. Bei dieser Methode werden aber in der Regel weniger Fehler gemacht. Das Knochenalter und damit das biologische Alter kann bezogen auf das chronologische Alter normal, verzögert oder akzeleriert sein. Da das Knochenalter den biologischen Standort besser reflektiert als das chronologische Alter, kön-

nen aufgrund des Knochenalters Prognosen über die zukünftige Erwachsenengröße berechnet werden. Wichtig ist bei der Bestimmung des Knochenalters nach Greulich-Pyle noch zu wissen, dass Schweizer Kinder eine im Durchschnitt um knapp ein Jahr verzögerte Knochenreife haben.

Bei einem Knochenalter von 11 Jahren sind ca. 91 %, von 12 ca. 92 % und von 13 ca. 96 % der Endgröße erreicht [7]. Allerdings wird die Bestimmung des Knochenalters nur in Ausnahmefällen durchgeführt, wenn die Wachstumskurve die 3. oder 97. Perzentile unter- bzw. überschreitet.

Gerade in der Pubertät stimmen Knochenalter und chronologisches Alter oft nicht überein, bei verzögerter Pubertät ist das KA gegenüber dem CA retardiert und bei früher Pubertät akzeleriert. Dies muss bei therapeutischen Interventionen berücksichtigt werden (z. B. 14-jähriges Mädchen mit gerade beginnender Pubertätsentwicklung [B 2] hat ein Knochenalter von 11 Jahren und damit ein bedeutsames Rest-Wachstumspotenzial als das 14-jährige Mädchen 2 Jahre *post* Menarche mit einem Knochenalter von 14) [7].

Wachstumsprognose

Im Alter von 11 Jahren lassen sich besonders genaue Wachstumsprognosen treffen. Eine Hormontherapie wird aber nur empfohlen, wenn der Leidensdruck des Kindes sehr groß ist und Körpergrößen über 1,85 Metern bei Mädchen und über 2 Meter bei Jungen zu erwarten sind (Anm. 1,92 m bei Jungen in Deutschland).

Einfluss von Sexualhormonen auf das Größenwachstum

(<http://www.großwuchs.de>)

Durch den Beschleunigungseffekt der jeweiligen Sexualhormone (Mädchen Östradiol; Jungen Testosteron) auf die Knochenreife kommt das Längenwachstum früher zum Abschluss, und die vorausgesagte Erwachsenengröße kann durchschnittlich um 4–7 cm reduziert werden. Im Einzelfall – je nach Beginn der Behandlung – können auch bis 10 cm eingespart werden.

■ Hormonbehandlung bei Großwuchs

Im Folgenden soll nur auf die Behandlung von Großwuchs und nicht von Kleinwuchs eingegangen werden, da die Prävention des Großwuchses mithilfe von Östrogenen erfolgt, während umgekehrt bei Kleinwüchsigen mit Wachstumshormonen, d. h. mit einer anderen Hormonklasse therapiert wird.

Um mögliche Nebenwirkungen von Steroidhormonen auf die Größenentwicklung zu verstehen, befassen wir uns zunächst mit der Hormonbehandlung von Mädchen mit Großwuchs.

Normal ist die Körpergröße eines Kindes, wenn sie zwischen der 3. und der 97. Perzentile liegt. Nimmt man diese Definition der Norm als Basis, so zeigen 5–6 % der Kinder eine auffällige Körpergröße, über deren Ursache sich der behandelnde Arzt eine klare Vorstellung erarbeiten muss.

Bedenken hinsichtlich einer Hormonbehandlung bei Heranwachsenden

- 1) Vorzeitiger Schluss der Epiphysenfugen und Hemmung des vollen Körperwachstums
- 2) Dauerhafte Störung der hypothalamisch-hypophysären Achse
- 3) Psycho-soziale Komponente
- 4) Psycho-sexuelle Komponente.

Verschiedene Arbeiten zeigen im Weiteren, dass die Körpergröße die psychosoziale Entwicklung beeinflussen kann.

Therapieschemata

Kontinuierliche oder zyklische Gabe von Östrogenen und zusätzlich über 10 Tage des Zyklus ein Progesteronpräparat.

Zur Verfügung stehende Medikamente

Östrogene

Orale Gabe von Östrogenen:

- konjugierte equine Östrogene (z. B. Presomen 6–8 mg/Tag). Schema: Presomen 1,25 mg 3× 1 Tabl. tägl. für 1 Woche, anschließend bis zu 3× tägl. 2 Tabl. [9].
- Ethinylestradiol (Ethinylestradiol 25 µg Jenapharm, 100–300 µg/Tag), ein synthetisches Östrogenpräparat, scheint in dieser Dosierung eine er-

höhte organbezogene Nebenwirkungsrate zu haben (CAVE u. a. erhöhtes Thromboserisiko; dosisabhängig) und sollte nicht mehr angewandt werden.

- Gestagene: Ab Tag 16 des fiktiven Zyklus wird über 10 Tage als Gestagen Norethisteron (z. B. Primolut-Nor 5/10 mg/Tag) oder Dydrogesteron (z. B. Duphaston 10 mg/Tag) hinzugegeben, um so nach dessen Absetzen eine Abbruchblutung zu erreichen.

Indikationstellung [8]

- Relative Indikation bei Mädchen: 183–186 cm
- Absolute Indikation bei Mädchen: 196–200 cm

Die Frage, bei welcher Längenvoraussage man behandeln soll, muss individuell entschieden werden. Man sollte eine Behandlung, der Nebenwirkungen wegen, nicht unterlassen, wenn Eltern und Kind die zu erwartende Erwachsenengröße als sehr unangenehm empfinden und sich von dieser Meinung nicht abbringen lassen.

Behandlungsbeginn: Frühester Behandlungsbeginn eher erst im Pubertätsstadium 2 zu empfehlen; bei Mädchen sollte das Knochenalter etwa 10–11 Jahren entsprechen [8].

Behandlungsdauer: Bei einem Knochenalter von mehr als 14 Jahren ist ein Therapiebeginn nicht sinnvoll, da bereits 98 % der Jugendlichen ihre Endgröße erreicht haben; maximale Therapiedauer 2 Jahre [6]. Die Therapie sollte erst bei geschlossenen Wachstumsfugen (des Handskeletts) beendet werden, sonst muss mit einem posttherapeutischen Wachstumsschub gerechnet werden. Die Kurzzeittherapie (über 6 Monate) wird aus diesem Grund kontrovers diskutiert (CAVE!). Bei einem Knochenalter von mehr als 14 Jahren sollte die Therapie nicht begonnen werden, da hierbei die erreichte Endgröße höher liegen kann als die prognostizierte Endgröße. Kontrolluntersuchungen sollten alle 3 Monate durchgeführt werden.

Therapieerfolg

Der in der Literatur angegebene Therapieerfolg bezüglich der erreichten Endgröße schwankt zwischen –2,6 und –15,8 cm im Vergleich zur prognostizierten Endgröße.

Nebenwirkungen

Vorverlegung der Skelettreifung, Blutungsstörungen, Einfluss auf die sekundären Geschlechtsmerkmale, Verfärbung der Mamillen, Gewichtszunahme, mögliche Bildung von Striae (Streifenbildung), Unwohlsein, Brechreiz in der 1. Behandlungswoche. Eine spätere Beeinflussung der Fruchtbarkeit der Frau ist durch diese Therapie nicht wahrscheinlich.

Den Bedenken über die hohen Dosen an Östrogenen hält Prader [9] entgegen, dass in der Schwangerschaft der weibliche Körper ebenfalls von gewaltigen Östrogenmengen überschwemmt wird, ohne dass eine bleibende Schädigung erfolgt. Trotzdem muss man sagen, dass die Gefährlosigkeit dieser Therapie nicht sicher erwiesen ist.

■ Einsatz von hormonellen Kontrazeptiva bei 12–14-jährigen Mädchen

Generelle Überlegungen für die Verordnung von Hormonpräparaten an 12–14-jährige Mädchen

Strenge Indikationsstellung in dieser Altersgruppe; rechtliche und berufsrechtliche Voraussetzungen (s. u.), Frage nach Menarche und Etablierung des menstruellen Zyklus, Frage nach sexuellen Kontakten (nie, flüchtig, vereinzelt, regelmäßig), Alter des Freundes, Risikofaktoren (u. a. Thrombosen und kardiovaskuläre Erkrankungen bei den Eltern unter 45 Jahren = Familienanamnese in bezug auf KHK), zusätzliche medizinische Indikationen (z. B. Akne vulgaris, Seborrhö, Dysmenorrhö, Blutungsstörungen), Sport und Sportart und Beeinträchtigung von Wettkämpfen bzw. Training durch die Periode; Erwartungen hinsichtlich Größenwachstum und Sportart.

Überlegungen zur Verordnung von hormonellen Kontrazeptiva vor dem Hintergrund des Größenwachstums

Verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Östrogene bei jungen weiblichen Tieren, wenn sie vor dem Schluss der Epiphysenfugen gegeben werden, eine Beschleunigung des Epiphysenschlusses bewirken [10]. Daher könnte generell die Möglichkeit bestehen, dass hormonelle Kontrazeptiva

tiva bei jungen Mädchen, die sich in der Wachstumsphase befinden, dazu führen, dass sie ihre mögliche volle Körpergröße nicht erreichen. Der Gedanke ist naheliegend, da Östrogene zur Behandlung junger Mädchen mit konstitutionellem Großwuchs eingesetzt werden [11].

Die Dosen von Östrogenen, die in Tierversuchen verwendet wurden, sind jedoch hoch und es gibt keinen Anhalt dafür, dass die tägliche Einnahme von 20–50 µg Ethinylestradiol speziell in Kombination mit einem Gestagen eine Wirkung auf Mädchen nach der Pubertät hat. Derzeit liegt zwischen dem Beginn der Menstruation und dem Erreichen der endgültigen Größe und Gewicht eines Erwachsenen eine relativ kurze Zeitspanne und orale hormonelle Kontrazeptiva sollten erst eingesetzt werden, nachdem sich die Menstruationszyklen stabilisiert haben. Über den Einsatz von Kontrazeptiva im jüngeren Alter gibt es noch keine Daten – hier sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Orale hormonelle Kontrazeptiva enthalten derzeit 20–30 µg Ethinylestradiol, maximal 50 µg EE pro Tablette und Tag. Ein Präparat enthält überhaupt kein Ethinylestradiol, da die Gestagendosis deutlich oberhalb der Ovulationshemmdosis liegt (Cerazette, Organon GmbH).

Früher wurden 100–300 µg Ethinylestradiol pro Tag zur Behandlung des Großwuchses gegeben und dies ab dem 11. Lebensjahr. Aufgrund zahlreicher potenzieller Nebenwirkungen werden heutzutage jedoch überwiegend konjugierte equine Östrogene eingesetzt. Die Gestagene, die zyklisch verabreicht wurden, haben keinen negativen Einfluss auf das Knochenwachstum; das Norethisteron als Testosteronabkömmling könnte eher noch günstig beurteilt werden.

Das „American College Obstetrics and Gynecology Committee“ hat bereits 1992 darauf hingewiesen, dass OCs in den damals verfügbaren niedrigen Dosen weder zu einem Schluss der Epiphysenfugen noch zu einer Hemmung des Knochenwachstums führen [12].

Aufgrund der Empfehlungen der verschiedenen Pharmahersteller gibt es keine Hinweise zur Arzneimittelsicherheit – was das Größenwachstum von Jugendlichen anbetrifft – wenn die Pille nach

der Menarche oder Menarche plus 2 Jahre eingesetzt wird. Zum Teil wird auch von einer Etablierung eines regelmäßigen menstruellen Zyklus gesprochen.

Die Pille ist in den USA seit 1959 und in Europa seit 1961 im Handel. Weltweit haben mehr als 250 Millionen Frauen Erfahrung mit der Pille gemacht; zwischen ca. 60 Millionen (World Bank Population Data 2006) und 80 Millionen Frauen (UA Census Bureau) dürften derzeit die Pille einnehmen. Nie waren Fallberichte über den Einfluss der Pille im Bezug auf das Größenwachstum Gegenstand größerer Publikationen oder gar gerichtlicher Auseinandersetzungen. Dies mag damit zusammenhängen, dass bei einem Teil der Jugendlichen eine mögliche Bremsung des Größenwachstums erwünscht gewesen sein könnte; weiterhin wurde die Pille in der Gruppe der 12–14-jährigen Mädchen nur selten eingesetzt (in Deutschland 151.680) [13].

Anders sieht die Situation hinsichtlich der Entwicklung der Knochenmasse und der sog. Peak-Bone-Mass aus, die bis zum 25. Lebensjahr aufgebaut wird (siehe Abschnitt „Risikofaktoren“).

Bei Jugendlichen in der Altersgruppe von 12–14 Jahren müsste eigentlich unterschieden werden:

- (a) Gruppe ohne Menarche; gekennzeichnet durch niedrige Östrogene; meist schon normal hohe Gonadotropine
- (b) Gruppe mit Menarche, aber unregelmäßigen Zyklen; hierbei unzureichende Estradiol-, aber auch Progesteronbildung
- (c) Gruppe nach Menarche und etabliertem Zyklus; hier hat die körpereigene Estradiolbildung bereits den Epiphysenschluss induziert [14].

Hypothese

In der Gruppe a–c wird der Zyklus unterdrückt und die körpereigene Estradiolbildung auf ein Minimum reduziert. Die peripheren Estradiolspiegel sind nahezu unabhängig vom eingesetzten Präparat im venösen Blut gleich hoch. In der Gruppe a und b reichen die exogen zugeführten Mengen von Ethinylestradiol nicht aus, um einen Epiphysenschluss zu induzieren; in der Gruppe c ist dieser bereits eingeleitet worden. Fazit: Wenn die Pille nach Etablierung eines regelmäßigen Zyklus bei Vorliegen einer ent-

sprechenden Indikation – unter Ausschluss bekannter Kontraindikationen – gegeben wird, sollte dies das Größenwachstum nicht beeinflussen.

Diese Aussage trifft sowohl für die klassische Kombinationspille, aber auch für das Hormonpflaster Evra und den hormonhaltigen Kontrazeptionsring NuvaRing zu. Bei Cerazette, einer ovulationshemmenden, reinen Gestagenpille, besteht der Vorteil darin, dass kein Östrogen (Ethinylestradiol) enthalten ist, das das Größenwachstum beeinflussen könnte, aber umgekehrt auch keine Östrogene exogen zugeführt werden, obgleich die endogene Östrogenproduktion und Ovulation supprimiert wird.

Die Anwendung der klassischen Minipillen mit niedrigen Gestagendosen kommt wegen zahlreicher Nachteile (u. a. Blutungsmuster, Zeitkonstanz der Einnahme von 3 Stunden pro Tag) in dieser Altersgruppe nicht in Betracht.

Für die klassische Kombinationspille spricht weiterhin die Möglichkeit, dass bei gleichzeitigem Vorliegen von leichten bis mäßigen Androgenisierungserscheinungen wie Akne vulgaris oder unreiner Haut Präparate mit sog. Antiandrogen eingesetzt werden können – immerhin sollen 70–87 % aller jungen Frauen in Deutschland zwischen 12 und 25 Jahren schon einmal über solche Probleme geklagt haben [15, 16].

Bei der Verordnung der Pille an 12–14-Jährige sind rechtliche und berufsrechtliche Einschränkungen zu beachten. So sollte mindestens ein Elternteil hiervon informiert werden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, wie alt der Freund der Jugendlichen ist. Ist der Freund wesentlich älter, muss die Frage einer möglichen sexuellen Abhängigkeit geprüft werden. Letztlich erscheint aber – was ungewollte Schangerschaften anbetrifft – die Gesundheit des Mädchens das höhere Rechtsgut zu sein, das geschützt werden muss. Neben der Kontrazeption sollte immer auch die Frage des „Safer Sex“, d. h. die zusätzliche Anwendung von Kondomen, angesprochen werden. Immerhin sind derzeit mehr als 1 Million Jugendliche und junge Frauen in Deutschland mit Chlamydien infiziert [17] (http://www.dggg.de/_download/unprotected/g_01_06_rechtsfragen_behandlung_minderjaehriger.pdf).

Überlegungen zur Verordnung hormoneller Kontrazeptiva vor dem Hintergrund des Knochenstrukturwachstums

Epidemiologie

Der Einfluss unterschiedlicher Kontrazeptiva bei Frauen auf den Knochen steht in engem Zusammenhang mit dem Alter. Zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr ist der Aufbau der Gesamtknochenmasse abgeschlossen; danach bleibt die Knochenmasse zunächst erhalten, während sie ab der Menopause durch das Versiegen der Östrogenproduktion kontinuierlich abnimmt. Das heißt, bis zum 30. Lebensjahr könnten steroidale Kontrazeptiva den Knochenaufbau negativ oder positiv beeinflussen; ab dem 30. Lebensjahr geht es um den Erhalt der Knochenmasse. Ethinylestradiol und synthetische Gestagene beeinflussen den Knochen in unterschiedlichem Ausmaß. In einer aktuellen Arbeit befassen sich Ruffing und Mitarbeiter [18] mit der Frage OC und Knochen.

Im Hinblick auf die Entstehung einer Osteoporose und Frakturen im späteren Leben ist es wichtig, dass eine ausreichend hohe Knochendichte, eine belastungsabhängige Knochenarchitektur und Knochengröße, die in der Kindheit erworben wird, auch während der dritten Lebensperiode erhalten bleibt [19–22].

Risikofaktoren

Das Verständnis von Faktoren, die für die Anlage der maximalen Knochenmasse („Peak-Bone-Mass“) verantwortlich sind und das Größenwachstum des Knochens bei Frauen steuern [23–25], ist wichtig zur Prävention eventueller Störungen.

Genetische Faktoren beeinflussen in einem hohen Prozentsatz die „Peak-Bone-Mass“ [24, 25]. Ein nicht optimaler Knochenstoffwechsel durch ungesunde Lebensführung aufgrund des Fehlens ausreichender Bewegung und einer ausgewogenen Ernährung führt bei Frauen häufig dazu, dass die genetisch vorgegebene Anlage der „Peak-Bone-Mass“ nicht erreicht wird.

Die „Peak-Bone-Mass“ wird im Wesentlichen zu 60–70 % genetisch bestimmt (WHO, Technical Consultation Bone Health). Weitere Faktoren, die hierbei eine Rolle spielen, sind Ernährung, Lebensstil (Bewegung, Rauchen, Alkohol), Umweltfaktoren, Hormone und Arzneimittel.

Das Knochenwachstum kann auch durch Essstörungen sowie durch Oligo- und Amenorrhö verzögert werden [26–28].

Orale hormonelle Kontrazeptiva

Datenlage: Mit der Fragestellung eines Einflusses oraler Kontrazeptiva auf den Knochenstoffwechsel sowie der Knochendichte bei Jugendlichen haben sich in den vergangenen Jahren mehrere Studien befasst. Hierbei sind jedoch Effekte von OC auf die Knochenarchitektur sowie die Knochengeometrie, welche beide ebenfalls wichtige Determinanten des Frakturrisikos darstellen, vollkommen unberücksichtigt geblieben. Die Ergebnisse weichen z. T. erheblich voneinander ab. Das kann möglicherweise daran liegen, dass nicht immer die Ethinylestradioldosis in retrospektiven Studien spezifiziert war bzw. unterschiedliche EE-Dosen untersucht wurden. Außerdem sind die untersuchten Gruppen hinsichtlich Lebensalter, Parität, Rauchgewohnheiten, sowie weitere, den Knochenstoffwechsel beeinflussende Risikofaktoren, unterschiedlich zu bewerten (falls diese Daten überhaupt erhoben wurden), desgleichen die Technik der Knochendichtemessung und die untersuchten Knochenregionen.

Polatti und Mitarbeiter [29] konnten in einer offenen, nicht-randomisierten Studie bei OC-Anwenderinnen (20 µg Ethinylestradiol und 0,1 mg Desogestrel) keine Veränderung der Knochendichte nachweisen, während bei den Nichtanwenderinnen ein Anstieg um 7,8 % nach 5 Jahren zu verzeichnen war. Die Autoren vertraten die Auffassung, dass 20 µg EE ausreichend sind, um die Knochenresorption zu hemmen, jedoch die „Peak-Bone-Mass“ damit nicht erreicht bzw. verzögert wird [29]. In einer weiteren Untersuchung der Parameter der Knochenresorption (Pyridinolin, Deoxypyridinolin) unter OCs mit Ethinylestradiol und Gestoden (20 µg und 30 µg EE/75 µg Gestoden) konnte dieselbe Arbeitsgruppe bestätigen, dass im Verlauf des Untersuchungszeitraums von 12 Monaten die Resorptionsmarker signifikant abnahmen [30]. Dies unterstreicht den Eingriff unterschiedlicher OC's auf den Knochenstoffwechsel.

Im Gegensatz dazu beschrieben Lloyd und Mitarbeiter [31] dass das Erreichen der „Peak-Bone-Mass“ bei jungen OC-Anwenderinnen nicht beeinträchtigt war.

In einer prospektiven Studie wurden Frauen mit einem Präparat mit 20 µg EE und 75 µg Gestoden sowie Frauen mit einem noch niedriger dosierten OC mit 15 µg EE/60 µg Gestoden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Nichtanwenderinnen untersucht. In Bezug auf die Knochenresorptionsmarker zeigte sich ein signifikanter Abfall im Vergleich zu Placebo, jedoch kein Unterschied zwischen beiden OCs. In Bezug auf die Knochendichte war nach 12 Monaten kein Unterschied zwischen den 3 Gruppen nachweisbar [32]. Hierbei müssen der kurze Beobachtungszeitraum von nur 12 Monaten sowie das Fehlen von Untersuchungen der Knochenarchitektur bzw. Knochengeometrie bemängelt werden.

Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie zwischen einem Präparat mit 20 µg EE in Kombination mit 100 µg Levonorgestrel und einer Pille mit 30 µg EE/150 µg LNG hat gezeigt, dass beide Präparate über einen Zeitraum von 36 Monaten die Knochendichte junger, fertiler Frauen erhielten. Die biochemischen Marker ergaben keine signifikante Reduktion der Resorptionsmarker [33]. In dieser Studie wurde jedoch keine Placebogruppe mituntersucht. Zwar konnten keine signifikanten Veränderungen der Knochendichte bei den beiden Präparaten nachgewiesen werden, da aber der Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe fehlt, bei der ggf. eine Zunahme der Knochendichte zu erwarten wäre, kann man hieraus keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich des langfristigen Einflusses von 20 µg EE auf den Knochenstoffwechsel ziehen.

Vestergaard et al. [34] beschäftigten sich direkt mit der Fragestellung, welchen Einfluss die Pille auf das Frakturrisiko hat. Im Rahmen einer groß angelegten Studie wurden alle Frauen mit einer Fraktur (n = 64.548) im Jahr 2000 in Dänemark als Probanden aufgenommen. Für jeden Fall wurden 3 altersentsprechende Kontrollen zugeordnet, die zufällig aus der Gesamtpopulation entnommen wurden (n = 193.641). Es wurde die Anwendung von OCs zwischen dem 1. Januar 1996 und dem 31. Dezember 2000 untersucht. In der nicht-adjustierten Analyse wurde die Anwendung niedrig dosierter oraler hormoneller Kontrazeptiva mit einem geringgradigen

Anstieg der Gesamtfrakturrate in Zusammenhang gebracht. Nach Adjustierung der Studie konnte jedoch in keiner Alters- oder Dosisgruppe ein erhöhtes Frakturrisiko gezeigt werden. Die Autoren folgern daraus, dass orale hormonelle Kontrazeptiva nicht mit einem Anstieg oder einem Abfall der Frakturrate in Zusammenhang stehen. Jede Veränderung des Frakturrisikos kann durch andere Risikofaktoren ausgelöst werden.

Ruffing et al. [16] konnten zeigen, dass die Einnahme der Pille bei weiblichen Soldaten in Zusammenhang mit einer erniedrigten Knochendichte steht. Diese Studie untersuchte auch die Auswirkungen des Lebensstils und der Ernährung auf die Knochengesundheit von 107 weiblichen Kadetten der „United States Military Academy“ in Westpoint (USA). Hierbei zeigte sich auch, dass neben oralen Kontrazeptiva, unregelmäßige Menstruationsblutungen einen negativen Einfluss auf die Knochendichte haben.

Metaanalysen

Der Einfluss niedrig dosierter oraler hormoneller Kontrazeptiva auf die Knochendichte (BMD) wurde von Kuohung et al. [35] analysiert. Die Autoren fanden 13 Studien, bei denen unter Gabe von niedrig dosierten oralen hormonellen Kontrazeptiva die Knochendichte gemessen wurde. Neun dieser Studien zeigten eine positive Wirkung der OCs auf die Knochendichte, während in vier Studien kein Zusammenhang gezeigt werden konnte. Die Autoren schätzen den positiven Zusammenhang zwischen der Anwendung von OC und dem Anstieg der Knochendichte als Evidenzstufe II-1. Weiterhin sprechen sie von einer „fair evidence“ (Kategorie B), dass die Pille einen günstigen Effekt auf die Knochendichte hat.

Martins und Kollegen [36] untersuchten in einer Metaanalyse den Einfluss von kombinierten oralen hormonellen Kontrazeptiva auf die Knochengesundheit. Insgesamt wurden von 1966 bis August 2005 in PubMed und EMBASE 86 Artikel gefunden, die sich mit der Frakturrate oder der Knochendichte unter Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva befassten. Die Datenlage zu kombinierten oralen Kontrazeptiva und der Frakturrate ist jedoch nicht schlüssig, da die Ergebnisse der einzelnen Studien widersprüchlich sind. Die

4 identifizierten Studien mit Jugendlichen und jungen erwachsenen Frauen fanden eine geringere Knochendichte unter kombinierten OCs als bei Frauen, die keine OCs anwandten. Bei prämenopausalen Frauen konnte kein Unterschied in der Knochendichte zwischen der Pillengruppe und der Kontrollgruppe gefunden werden. Kombinationspillen führen bei perimenopausalen und postmenopausalen Frauen zu einem Erhalt der Knochenmasse, während beim Kontrollkollektiv eine Abnahme der Knochenmasse beobachtet wurde. Die Knochendichte bei früherer Einnahme der Pille in dieser Altersgruppe war aber identisch mit dem Kontrollkollektiv. Die Datenlage zu anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva ist sehr begrenzt. Eine Studie [37] zeigte keine Wirkung der kombinierten hormonellen Depotspritzen auf die Knochendichte von prämenopausalen Frauen und eine andere Studie fand eine niedrigere Knochendichte bei prämenopausalen Frauen unter Anwendung des NuvaRings im Vergleich zum Kontrollkollektiv [38].

■ Zusammenfassung

Orale hormonelle Kontrazeptiva können das Knochenwachstum beeinflussen, aber ihre Rolle ist bisher unklar. Es gibt einige Hinweise dafür, dass die Pille die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule und der Hüfte geringfügig erhöhen kann. Umgekehrt gibt es zahlreiche Studien, die keine Wirkung oder eine negative Wirkung auf den Knochenstoffwechsel sowie die Knochendichte durch die Pille gezeigt haben. Notwendige Studien zum Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die Knochenstruktur sowie die Knochenarchitektur fehlen bislang völlig.

Die Wirkung der Pille auf die Knochengröße ist ebenfalls weitgehend unklar [31, 39–41]. Die Art der Kontrazeptiva, das Alter der ersten Anwendung und das Ausmaß an sportlichen Aktivitäten sowie die Ernährungsgewohnheiten und weitere Risikofaktoren können die Wirkung der Pille im Hinblick auf die Knochengesundheit beeinflussen [23, 42, 43]. Wichtigster Einflussfaktor bleibt jedoch die genetische Disposition [44].

Beobachtungsstudien zur Pilleneinnahme und zur Knochendichte werden zusätzlich dahingehend verfälscht, dass bei

4–9 % aller Frauen die Indikation zur Pilleneinnahme nicht die Kontrazeption, sondern die Behandlung einer Amenorrhö und Oligomenorrhö ist [45]. Die Knochendichte wird positiv durch ein hohes Maß an körperlicher Betätigung und durch ausreichende Kalziumaufnahme und hohe Vitamin-D-Spiegel durch ausreichende Sonnenexposition beeinflusst [23, 46, 47].

Im Jahr 2006 hat die WHO ein Statement zur Frage hormoneller Kontrazeption und Knochengesundheit abgegeben, das von Catherine d'Arcangues in der Zeitschrift *Contraception* veröffentlicht wurde [44]:

- Es sollten für reine gestagenhaltige kontrazeptive Methoden keine Anwendungseinschränkungen bestehen, wenn die Frauen hierfür in Betracht kommen, einschl. keine Einschränkung bei der Anwendungsdauer.
- Es sollten bei Frauen, die für diese Methode in Betracht kommen, keine Anwendungseinschränkungen für kombinierte hormonelle Kontrazeptiva bestehen, einschließlich keine Einschränkung der Anwendungsdauer.

Das einzige Kontrazeptivum, bei dem eine Diskussion über dessen Einfluss auf die Knochendichte und das Frakturrisiko entstanden ist, sind das Depot-Medroxyprogesteronacetat und das Norethisteronnanthant. Obgleich diese Produkte bei Jugendlichen nicht in Betracht kommen, soll die WHO-Stellungnahme [44] an dieser Stelle ergänzend dargestellt werden:

- Die Anwendung von DMPA und die Dauer der Anwendung sollten nicht eingeschränkt werden bei Frauen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren, wenn sie für die Methode in Betracht kommen.
- Bei Jugendlichen (Menarche < 18) und Frauen > 45 Jahren sollten die Vorteile von DMPA generell die theoretischen Sicherheitsbedenken bezüglich eines Frakturrisikos überwiegen. Da die Daten unzureichend sind, um zu beweisen, dass dies der Fall ist, sollte eine Langzeitanwendung in diesen Altersgruppen im Hinblick auf das Gesamtrisiko und die Vorteile bei der Fortsetzung der Methode mit dem einzelnen Anwender besprochen werden.
- Die Empfehlungen zu DMPA treffen auch für Norethisteronnanthant zu.

Offene Fragen

Bei Jugendlichen führt die Einnahme von OC möglicherweise zu einer geringen Abnahme der Knochendichte. In welchem Verhältnis diese Abnahme unter der Pille zur altersentsprechenden Zunahme der Knochendichte, Knochenarchitektur sowie Knochengeometrie steht, ist zur Zeit noch offen. Auch bleibt ungeklärt, ob die Einnahme einer Pille zu einer erhöhten Frakturrate im Alter führen kann. Diese offenen Fragen müssen für alle zur Zeit auf dem Markt befindlichen Kontrazeptiva und für neue Produkte geklärt werden.

■ Welche Alternativen nicht hormoneller Methoden kommen in Betracht?

In der Altersgruppe der 12–14-jährigen Jugendlichen kommen mechanische Methoden wie das Kondom allein, aufgrund der mangelnden Anwendererfahrung, eigentlich weniger in Betracht. Das heißt nicht, dass Kondome zum Schutz vor STD nicht in Kombination mit der Pille eingesetzt werden sollten. Andere Methoden wie Spermizide und Kondome kommen zwar prinzipiell in Frage, da sie eine höhere kontrazeptive Sicherheit bieten als Kondome allein, aber meist fehlt dann die therapeutische Wirkung der Pille hinsichtlich Akne vulgaris, Dysmenorrhö, Zyklusstörungen etc. Langzeitkontrazeptiva wie Hormonimplantate oder Intrauterinpeessare sind in der Altersgruppe der 12–14-Jährigen nicht geeignet.

Literatur:

- Weedon MN, Lettore G, Freathy RM, Lindgren CM, Voight BF, Perry JR, Elliott KS, Hackett R, Guiducci C, Shields B, Zeggini E, Lango H, Lyssenko V, Timpson NJ, Burnett NP, Rayner NW, Saxena R, Ardlie K, Tobias JH, Ness AR, Ring SM, Palmer CN, Morris AD, Peltonen L, Salomaa V; Diabetes Genetics Initiative; Wellcome Trust Case Control Consortium, Davey Smith G, Groop LC, Hattersley AT, McCarthy MI, Hirschhorn JN, Frayling TM. A common variant of HMG2 is associated with adult and childhood height in the general population. *Nat Genet* 2007; 39: 1245–50.
- Mudd LM, Fornetti W, Pivarnik JM. Bone mineral density in collegiate female athletes: comparisons among sports. *J Athl Train* 2007; 42: 403–8.
- Stier B, Weissenrieder N. Körperliche Entwicklung. In: *Jugendmedizin*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2006.
- Tanner JM. Growth and endocrinology of the adolescent. In: Gardner LI (ed). *Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence*. Saunders, Philadelphia, 1975; 14–64.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity, for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children 1965. *Arch. Dis. Children* 1966; 41: 454.
- Bettendorf M. Persönliche Mitteilung 2008.

■ Fazit für die Praxis

- Bei Jugendlichen ist nach der Etablierung des menstruellen Zyklus durch die Einnahme einer Pille nicht mit einer nachteiligen Wirkung auf das Größenwachstum zu rechnen.
- Ob durch die Einnahme der Pille bei Jugendlichen die maximale „Peak-Bone-Mass“ eines Kontrollkollektivs ohne Pille erreicht wird, muss weiter untersucht werden. Hierbei sind insbesondere die Lebensumstände (z. B. bekannte genetische Disposition, Ernährungszustände) zu berücksichtigen.
- Der möglicherweise geringe negative Effekt der Pille bei Jugendlichen auf die „Peak-Bone-Mass“ muss im Rahmen der üblichen Risiko-Nutzen-Analyse bewertet werden. Hierbei stehen der Vorteil einer sicheren Kontrazeption sowie zahlreiche positive Zusatzeffekte der Pille (u. a. Abnahme der Dysmenorrhö, Abnahme der Acne vulgaris, Normalisierung des Zyklus, Abnahme des prämenstruellen Syndroms, geringeres Risiko für Entzündungen im kleinen Becken, Abnahme des Risikos für das Endometrium- und Ovarialkarzinom, Abnahme der Inzidenz von Ovarialzysten) im Vordergrund. Hierbei überwiegt eindeutig der Nutzen der Pille, zumal nicht bewiesen ist, wie die „Peak-Bone-Mass“ durch die unterschiedlichen Kontrazeptiva beeinflusst wird und wenn dies der Fall sein sollte, ob diese geringere „Peak-Bone-Mass“ mit einem erhöhten Frakturrisiko in Zusammenhang steht.
- Die Anwendung von Depotgestagenen (z. B. Dreimonatsspritze bei Jugendlichen) wird nicht empfohlen, da möglicherweise die Knochendichte und das Frakturrisiko beeinflusst werden könnten.
- Weiterhin ist bei jungen Sportlerinnen eine gesunde Ernährung für den regelrechten Knochenaufbau wichtig.
- Es sei weiterhin darauf hingewiesen, dass durch Untergewicht und Trainingsleistung eine Amenorrhö auftreten kann, die sich aufgrund des Östrogenmangels ungünstig auf den Knochen auswirkt. Bei diesen Patientinnen wirkt sich die Pilleneinnahme günstig im Hinblick auf die Ausbildung einer Osteopenie bzw. einer Osteoporose aus.

- Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40: 423–41.
- Kapelari K. Zu groß – zu klein. Wachstumsstörungen im Schulalter. Medizinische Universität Innsbruck 2007 (http://www.drmark.at/schulartz/?download=Wachstumsstoerungen_Kapelari.pdf)
- Prader A. Wachstum und körperliche Entwicklung in der Adoleszenz. *Monatsschr Kinderhkd* 1975; 123:291–6.
- Aceitero J, Gaytan F, Ranz FB. Effect of neonatal oestrogenisation on rat bone development: a histomorphometric study. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 189–93.
- Svan H, Ritzen EM, Hall K, Johansson L. Estrogen treatment of tall girls: dose-dependency of effects on subsequent growth and IGF-I levels in blood. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 328–32.
- ACOG Committee Opinion: Committee on Adolescent Health care. Safety of oral contraceptives for teenagers. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 37: 309–12.
- www.destatis.de. Anzahl der Mädchen und Jungen in Deutschland (2006) zwischen 11 und 18 Jahre.
- Bolton GC. Adolescent contraception. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24: 977–86.
- Zouboulis CC. Acne: Current aspects on pathology and treatment. *Dermatol Experiences* 1999; 1: 6–37.
- Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, Rosenfield R. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143–52.
- Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht (AGMedR) in der DGGM. Stellungnahme zu Rechtsfragen bei der Behandlung Minderjähriger 2006 (http://www.dggm.de/_download/unprotected/g_01_06_rechtsfragen_behandlung_minderjaehriger.pdf)
- Ruffing JA, Nieves JW, Zion M, Tendy S, Garrett P, Lindsay R, Cosman F. The influence of lifestyle, menstrual function and oral contraceptive use on bone mass and size in female military cadets. *Nutr Metab* 2007; 4: 17.

- Medicine I (ed). *Reducing stress fracture in physically active military women*. Academy Press, Washington, D.C., 1998.
- Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2011–8.
- Melton LJ 3rd, Crowley CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 312–8.
- Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men—the MINOS study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 721–9.
- Bass S, Pearce G, Bradney M, Hendrich E, Delmas PD, Harding A, Seeman E. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 500–7.
- McGuigan FE, Murray L, Gallagher A, Davey-Smith G, Neville CE, Van't Hof R, Boreham C, Ralston SH. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1273–9.
- Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DE. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 633–43.
- Cobb KL, Bachrach LK, Greendale G, Marcus R, Neer RM, Nieves J, Sowers MF, Brown BW, Jr., Gopalakrishnan G, Luetters C, Tanner HK, Ward B, Kelsey JL. Disordered eating, menstrual irregularity, and bone mineral density in female runners. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 711–9.
- Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH 3rd, Bremner WJ, Shainholtz S, Southworth MB. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *N Engl J Med* 1984; 311: 277–81.
- Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA, Klibanski A. Abnormal bone mineral accrual in

- adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4177–85.
29. Polatti F, Perotti F, Filippa N, Gallina D, Nappi RE. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51: 221–4.
30. Paoletti AM, Orrù M, Floris S, Mannias M, Vacca AM, Ajossa S, Guerriero S, Melis GB. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinyl-estradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women. *Contraception* 2000; 61: 259–63.
31. Lloyd T, Taylor DS, Lin HM, Matthews AE, Egli DF, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2000; 74: 734–8.
32. Nappi C, Di Spiezo SA, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, Guida M, Di Carlo C. Effects of low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized trial. *Contraception* 2003; 67: 355–9.
33. Endrikat J, Mih E, Düsterberg B, Land K, Gerlinger C, Schmidt W, Felsenberg D. A 3-year double-blind, randomized, controlled study on the influence of two oral contraceptives containing either 20 microg or 30 microg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density. *Contraception* 2004; 69: 179–87.
34. Vestergaard P, et al. Oral contraceptive use and risk of fracture. *Contraception* 2006; 73: 571–6.
35. Kuohung W, et al. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000; 61: 77–82.
36. Martins SL, et al. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception* 2006; 73: 445–69.
37. von Kesseru E, Etchepareborda JJ, Wikinski R, Beier S. Premenopause contraception with monthly injectable mesigyna with special emphasis on serum lipid and bone density patterns. *Contraception* 2000; 61: 317–22.
38. Massai R, Makarainen L, Kuukankorpi A, Klipping C, Duijkers I, Dieben T. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and bone mineral density in healthy premenopausal women. *Hum Reprod* 2005; 20: 2764–8.
39. Burr DB, Yoshikawa T, Teegarden D, Lyle R, McCabe G, McCabe LD, Weaver CM. Exercise and oral contraceptive use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18–31 years of age. *Bone* 2000; 27: 855–63.
40. Kleerekoper M, Brienza RS, Schultz LR, Johnson CC. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1971–6.
41. Weaver CM, Teegarden D, Lyle RM, McCabe GP, McCabe LD, Proulx W, Kern M, Sedlock D, Anderson DD, Hillberry BM, Peacock M, Johnston CC. Impact of exercise on bone health and contraindication of oral contraceptive use in young women. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 873–80.
42. Cromer BA. Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 353–7.
43. Hartard M, Kleinmond C, Kirchbichler A, Jeschke D, Wiseman M, Weissenbacher ER, Felsenberg D, Erben RG. Age at first oral contraceptive use as a major determinant of vertebral bone mass in female endurance athletes. *Bone* 2004; 35: 836–41.
44. d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006; 73: 443–4.
45. Wegienka G, Baird DD. Potential bias due to excluding oral contraceptive users when estimating menstrual cycle characteristics. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 947–50.
46. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *Br Med J* 1997; 315: 1255–60.
47. Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr* 1995; 126: 551–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)