

Kontrazeption mit Levonorgestrel-haltigen Intrauterinsystemen

Prof. Dr. Thomas Römer

Chefarzt der Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal, Weyertal 76, 50931 Köln

VNR: 2760909008074200017 | Gültigkeitsdauer: 03.09.2018–03.09.2019

1. Einleitung

Levonorgestrel-haltige Intrauterinsysteme (LNG-IUS) zeichnen sich durch eine sehr hohe Verhütungssicherheit aus, die im Gegensatz zur stark adhärenzabhängigen oralen Kontrazeption verhaltensunabhängig ist [Römer 2012].

Ab Mitte Mai 2017 ist in Deutschland ein neues LNG-IUS verfügbar, das bei geringster Rahmengröße und niedrigem Hormongehalt für eine bis zu fünfjährige Anwendungsdauer geeignet ist.

Aktuell werden LNG-IUS vorwiegend von Frauen nach abgeschlossener Familienplanung bzw. postpartal genutzt, obwohl gerade junge Frauen häufig eine sichere,

verhaltensunabhängige Verhütungsmethode suchen und das Interesse an langfristigen Kontrazeptionsmethoden und entsprechender Aufklärung dementsprechend sehr hoch ist [Oppelt et al. 2017]. Die Diskrepanz zwischen Wunsch und tatsächlicher Anwendung beruht zum Teil darauf, dass junge Frauen überwiegend den Verhütungsempfehlungen ihres Arztes vertrauen, doch die Empfehlung von LNG-IUS seltener in dieser Altersgruppe ausgesprochen wird [Oppelt et al. 2017].

Diese CME-Fortbildung gibt einen Überblick über die in Deutschland verfügbaren LNG-IUS, die aktuellen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bei Mädchen und jungen Frauen sowie praktische Tipps für die Einlage.

2. Zusammensetzung von KOK

In Deutschland kann eine Vielzahl von Verhütungsmitteln Anwendung finden. Der größte Teil der Frauen mit Kontrazeptionswunsch nutzt jedoch verhaltensabhängige Verhütungsmethoden, insbesondere kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) (Tab. 1). Verhaltensunabhängige Methoden werden dagegen nur von etwa 10% der Frauen angewendet, wobei LNG-IUS mit ca. 6% nach KOK zu den am häufigsten genutzten Kontrazeptiva zählen [Oppelt et al. 2017].

Umfragen im Rahmen der TANCO-Studie (TANCO: *Think About Needs in Contraception*) als weltweit größte Versorgungsstudie zum Thema Verhütung bei > 18.000 Patientinnen haben ergeben, dass sich fast die Hälfte der verhütenden Frauen mehr Aufklärung über eine reversible Langzeitkontrazeption wünscht, unter KOK-Anwender-

Tabelle 1: Auflistung der Verhütungsmethoden in Deutschland; modifiziert nach [Oppelt et al. 2017].

Verhaltensabhängige Verhütungsmethoden	Anteil der Patientinnen
Kombinierte orale Kontrazeptiva	56%
Gestagenmonopräparat	5%
Verhütungsring	4,7%
Verhütungspflaster	0,2%
Verhaltensunabhängige Verhütungsmethoden	
LNG-IUS	6%
Kupferhaltiges IUP*	2%
Sterilisation	2%
Dreimonatsspritze*,**	1,3%
Subkutanes Hormonimplantat (Verhütungsstäbchen)*	0,7%

* Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten möglich.

** Zur Gewährleistung der Verhütungssicherheit sind rechtzeitige Nachfolgeinjektionen zu beachten.

innen sind es sogar 57 %. Anders als vielleicht gedacht: Gerade bei den verhütungswilligen Jugendlichen und jungen Frauen ist dabei der Anteil besonders groß – 68 % der 14- bis 19-jährigen und 67 % der 20- bis 24-jährigen Patientinnen haben Interesse an einer Langzeitkontrazeption (Abb. 1) und damit signifikant mehr Frauen als von den befragten Ärzten vermutet wurde [Oppelt et al. 2017]. Der Trend hin zur reversiblen Langzeitkontrazeption ist jedoch nicht verwunderlich, da die verhütungssensible

Phase – vom Beginn der sexuellen Aktivität bis zum Kinderwunsch – in unserer Gesellschaft häufig länger ist als die nachfolgende Zeit bis zur Menopause [Statistisches Bundesamt 2012, Statistisches Bundesamt 2016].

Aktuell besteht jedoch eine große Diskrepanz zwischen dem Wunsch nach verhaltensunabhängiger Langzeitverhütung und tatsächlicher Anwendung (Abb. 1).

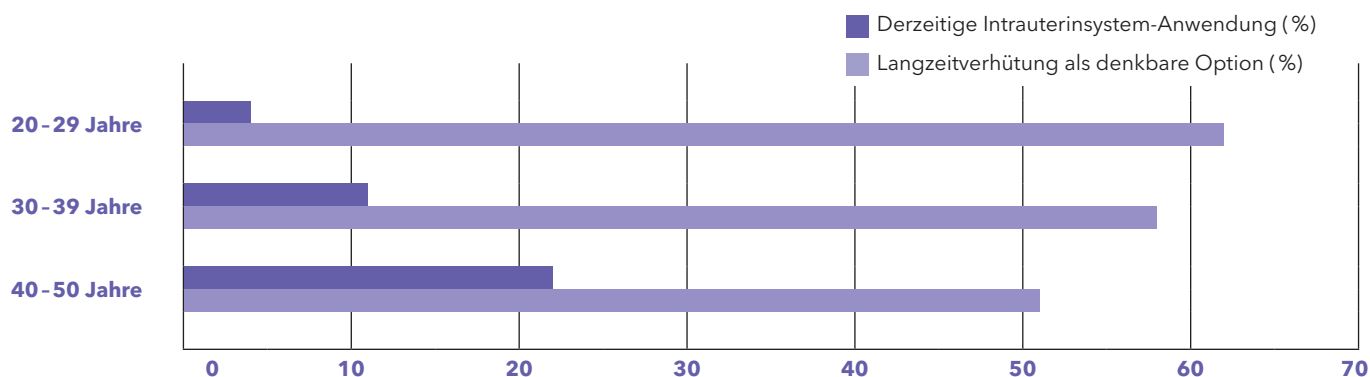


Abbildung 1: Derzeitige Nutzung von Langzeitverhütung und tatsächliches Interesse im Vergleich (nach Altersgruppen); modifiziert nach [Oppelt et al. 2017].

3. Schwangerschaftsverhütung mittels LNG-IUS

Der Wirkmechanismus der drei derzeit auf dem deutschen Markt verfügbaren LNG-IUS ist gleich (siehe 3.1). Es bestehen jedoch Unterschiede in der Höhe der LNG-Freisetzung, der Anwendungsdauer, der Rahmengröße und weiteren Details. Ein Vergleich der Eigenschaften und Abmessungen der verfügbaren LNG-IUS ist in Tabelle 2 dargestellt.

Die kleinste Rahmengröße sowie der dünnste Durchmesser der Insertionsröhrchen des 13,5-mg-LNG-IUS und des 19,5-mg-LNG-IUS bieten insbesondere bei Nulliparae Vorteile: Die Einlage ist einfacher für den Arzt und sanfter für die Patientin. Eine weitere Gemeinsamkeit der beiden kleinsten LNG-IUS ist der Silberring, welcher der besseren Darstellbarkeit im Ultraschall dient [Rote

Tabelle 2: Übersicht über die Eigenschaften und Abmessungen der verfügbaren LNG-IUS; modifiziert nach [Gemzell-Danielsson et al. 2012, Apter et al. 2014, Melvin et al. 2014, Rote Liste 2016].

	13,5-mg-LNG-IUS	19,5-mg-LNG-IUS	52-mg-LNG-IUS
Maximale Nutzungsdauer	3 Jahre	5 Jahre	5 Jahre
Breite x Höhe des T-Rahmens	28 x 30 mm	28 x 30 mm	32 x 32 mm
Insertionsröhrchen (Durchmesser)	3,8 mm	3,8 mm	4,4 mm
Silberring (Ultraschall-Ortung)	Ja	Ja	Nein
Fadenfarbe	Braun	Blau	Braun
Levonorgestrel-Gesamtmenge	13,5 mg	19,5 mg	52 mg
Initiale LNG-Freisetzung	14 µg (24 Tage nach Einlage)	17,5 µg	20 µg (Kalkulationsmodell)
Durchschnittliche Wirkstoffabgabe pro Tag	6 µg pro 24 h über 3 Jahre	9 µg pro 24 h über 5 Jahre	14 µg pro 24 h über 5 Jahre
Amenorrhoeeraten entsprechend der jeweilig gültigen Fachinformationen	11,6%* der Anwenderinnen	22,6%** der Anwenderinnen	20% ** der Anwenderinnen
Zulassung in Deutschland	2014	2017	1997

* Am Ende des 3. Jahres. ** Am Ende des 5. Jahres.

Liste 2016], wobei sich beide durch verschiedene Rückholfadenfarben unterscheiden, sodass eine Zuordnung der Liegedauer auch in situ eindeutig möglich ist.

3.1. Wirkmechanismus von LNG-IUS

Die kontrazeptive Wirkung von LNG-IUS beruht auf einer kontinuierlichen und graduellen Freisetzung von LNG direkt in die Uterushöhle. Dies bewirkt eine Veränderung der Kapazitation und der Motilität der Spermien sowie eine Endometrium-Suppression im Uterus. Als zusätzliche natürliche Barriere für die Spermien, aber auch für aufsteigende Keime dient die Verdickung des Zervixschleims [Apter et al. 2014].

Aufgrund der lokalen verhütenden Wirkung in der Gebärmutter bleibt der natürliche hormonelle Zyklus der Frau langfristig erhalten. Unter LNG-IUS-Anwendung treten daher normalerweise Ovulationen wie im natürlichen Zyklus der Frau ein [Nilsson et al. 1984]. Ein direkter Vergleich der drei LNG-IUS zeigt, dass unter den beiden niedrig dosierten LNG-IUS mehr Ovulationen stattfinden als unter dem 52-mg-LNG-IUS (Tab. 3) [Apter et al. 2014].

Tabelle 3: Anteil der Patientinnen mit Ovulationen unter den verfügbaren LNG-IUS; modifiziert nach [Apter et al. 2014].

Anteil der Patientinnen mit Ovulationen	13,5-mg-LNG-IUS	19,5-mg-LNG-IUS	52-mg-LNG-IUS
1. Anwendungsjahr	97%	89%	77%
2. Anwendungsjahr	96%	95%	85%
3. Anwendungsjahr	100%	100%	91%

Eine systematische Ovulationshemmung erfolgt erst bei einer täglichen intrauterinen Freisetzung von $\geq 50 \mu\text{g}$ LNG. Diese wird jedoch von den zur Verfügung stehenden LNG-IUS langfristig deutlich unterschritten (siehe Tab. 2).

3.2. Verhütungssicherheit

Studien zur kontrazeptiven Sicherheit der verschiedenen LNG-IUS ergaben Pearl-Indizes von 0,2 bis 0,33 [Nelson et al. 2013, Rote Liste 2016]. Im Vergleich dazu beträgt der Pearl-Index für die orale Kontrazeption bei perfekter Anwendung 0,3 und bei praktischer Anwendung ist er deutlich höher [WHO 2015].

Die Verhütungssicherheit von LNG-IUS wird weder durch das Alter der Anwenderinnen noch durch den Paritätsstatus oder das Körpergewicht signifikant beeinflusst [Gemzell-Danielsson et al. 2015]. In Anlehnung an diese Studiendaten konnte zudem gezeigt werden, dass bei

Adoleszentinnen < 18 Jahren und erwachsenen Frauen ab 18 Jahren mit einer vergleichbaren Wirksamkeit zu rechnen ist. So zeigten die Daten der Adolescentinnenstudie mit dem 13,5-mg-LNG-IUS kein anderes Sicherheitsprofil bei Mädchen und jungen Frauen als bei erwachsenen Frauen. Diese Studie war der erste wissenschaftliche Nachweis, dass die intrauterine Verhütung mit LNG-IUS auch bei Adolescentinnen mit einem günstigen Sicherheitsprofil verbunden und eine Insertion auch bei diesem überwiegend nulliparen Patientinnenklientel gut möglich ist. Die Studienergebnisse sind umso bemerkenswerter, da das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen 16,2 Jahre betrug, wobei die jüngste Studienteilnehmerin zwölf Jahre alt war und der Anteil der nulliparen Frauen altersbedingt bei 97,7% lag [Gemzell-Danielsson et al. 2016].

In Abhängigkeit des verwendeten LNG-IUS beträgt die Liegezeit zwischen drei und fünf Jahren, in denen eine hohe kontrazeptive Sicherheit besteht und kein aktives Handeln der Patientin erforderlich ist. Weitere Vorteile der lokalen Wirkweise sind die Unabhängigkeit vom Verhalten der Patientin sowie das Ausbleiben von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln. Ebenso kann die Verhütungssicherheit unter LNG-IUS nicht durch gastrointestinale Störungen herabgesetzt werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt – gerade vor dem Hintergrund vieler junger und damit zumeist nulliparer Frauen – ist, dass die Kontrazeption nach Entfernung schnell reversibel ist: Nach Entfernen des IUS kann eine Schwangerschaft frühzeitig und auch schon im ersten Monat nach der Entfernung eintreten – die Fertilitätswahrscheinlichkeit liegt nach Entfernung eines LNG-IUS auf dem altersentsprechenden Niveau der nicht-verhütenden Normalbevölkerung [WHO 2016].

Eine Studie mit mehr als 16.000 LNG-IUS-Anwenderinnen offenbarte eine hohe Kontinuität – im ersten Jahr lag diese bei 93% (87, 81, 75 und 65% im 2. bis 5. Jahr) [Backman et al. 2000]. Andere Studiendaten deuten auf eine ähnlich hohe Kontinuität nach 12-monatiger LNG-IUS-Anwendung hin (80–87%), die weit über der Kontinuität oraler Kontrazeptiva (46–57%) liegt [Rosenstock et al. 2012].

4. Begleiteffekte von LNG-IUS

4.1. Einfluss von LNG-IUS auf das Blutungsmuster

Insbesondere in den ersten drei bis sechs Monaten nach LNG-IUS-Insertion sind Zyklusunregelmäßigkeiten und Zusatzblutungen möglich. Diese nehmen jedoch in der Regel im weiteren Anwendungsverlauf ab [Labied et al. 2009, Rote Liste 2016] und sind auch bei oralen Kontrazeptiva in der Anfangsphase (z. B. Zusatzblutungen) nicht ungewöhnlich [Göretzlehner et al. 2013]. Über die Zeit wird das Auftreten von Oligo- bzw. Amenorrhoe unter LNG-IUS häufiger beobachtet, was jedoch oftmals von den Anwenderinnen als angenehm empfunden oder sogar erwünscht ist.

Die drei verfügbaren LNG-IUS unterscheiden sich diesbezüglich in ihrem Blutungsmuster und den Blutungstagen sowie in ihren jeweiligen Amenorrhoeeraten (siehe Tab. 2). So liegt das 13,5-mg-LNG-IUS mit einer Amenorrhoeerate von etwa 10% in klinischen Studien signifikant unter dem amenorrhoeischen Niveau des 52-mg-LNG-IUS, wobei die Amenorrhoeeraten beim 19,5- und beim 52-mg-LNG-IUS jeweils um die 20% liegen und sich damit nicht signifikant voneinander unterscheiden [Gemzell-Danielsson et al. 2012].

4.2. Einfluss von LNG-IUS auf Hypermenorrhoe und Dysmenorrhoe

Hypermenorrhoe

Als Zusatzeffekt bietet das 52-mg-LNG-IUS ca. 70% der Patientinnen mit idiopathischer Hypermenorrhoe eine erfolgreiche Therapieoption [Römer 2009] und stellt somit eine Alternative zur Gabe zyklischer oraler Gestagene sowie zur Hysterektomie dar. Auch die S3-Leitlinie zur Hysterektomie verweist im Zusammenhang mit Hypermenorrhoe auf die Vorteile der LNG-IUS-Anwendung [S3-Leitlinie Hysterektomie 2015]. Diese umfassen unter anderem die größere Akzeptanz im Vergleich zur zyklischen oralen Gestagentherapie sowie die Compliance-unabhängige Wirkung des LNG-IUS.

Insbesondere Frauen mit einer operationswürdigen Hypermenorrhoe, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, sollten über die Möglichkeiten systemischer medikamentöser Therapien oder den Einsatz des lokal wirksamen 52-mg-LNG-IUS aufgeklärt werden, da sowohl die Endometriummablation als auch die Hysterektomie irreversible Eingriffe darstellen.

Neben dem 52-mg-LNG-IUS konnte auch für das 19,5-mg-LNG-IUS ein positiver Einfluss auf das Blutungsmuster gezeigt werden: In der Phase-III-Zulassungsstudie hatten

26,4% der Studienteilnehmerinnen zum Ende der fünfjährigen Beobachtungszeit seltenere Blutungen und 22,6% waren amenorrhoeisch [Gemzell-Danielsson et al. 2017, Rote Liste 2017]. Allerdings hat das 19,5-mg-LNG-IUS keine Zulassung für die Therapie der Hypermenorrhoe.

Dysmenorrhoe

Die Anwendung von LNG-IUS reduziert die Dysmenorrhoe deutlich. Der positive Einfluss auf eine Dysmenorrhoe wurde für alle drei verfügbaren LNG-IUS in gleichem Maße nachgewiesen: Initial waren etwa 50 bis 60% der Studienteilnehmerinnen von starken, schmerzhaften Menstruationsblutungen betroffen, nach drei Jahren lediglich noch etwa 10 bis 20% [Gemzell-Danielsson et al. 2012]. So ist u. U. bei Patientinnen, die trotz LNG-IUS über anhaltende dysmenorrhoeische Beschwerden klagen, an die Möglichkeit einer bis dato unerkannten Endometriose zu denken, da LNG-IUS aufgrund ihrer Wirkung in der Gebärmutter keinen Effekt auf Endometriose-Läsionen außerhalb des kleinen Beckens haben können.

4.3. Sicherheitsdaten

Sicherheitsbedenken von Seiten der Ärzte gegenüber LNG-IUS führen häufig zu selteneren Anwendungsempfehlungen. Diese Bedenken umfassen z. B. entzündliche Beckenerkrankungen (*pelvic inflammatory disease*, PID), eingeschränkte Fertilität, vermehrte Extrauterin graviditäten (EUG) und mögliche Expulsionen. Zudem wird die Insertion bisweilen als schwierig angesehen – insbesondere bei Nulliparae. Daher wird eine Anwendungsempfehlung oftmals nur für Multiparae oder nach abgeschlossenem Kinderwunsch ausgesprochen.

Studiendaten zeigten jedoch bei jungen Frauen unter LNG-IUS-Anwendung keine erhöhten Raten von PID oder eingeschränkter Fertilität [Gold und Johnson 2008, Gemzell-Danielsson et al. 2017, Rote Liste 2017]. Die EUG-Rate unter LNG-IUS ist niedriger als unter Kupfer-IUP [Heinemann et al. 2015a, WHO 2015] und mit 0,02 bis 0,2 pro 100 Frauenjahre insgesamt auch deutlich unterhalb der EUG-Rate von Frauen ohne Schwangerschaftsverhütung (1,2 bis 1,6 pro 100 Frauenjahre) [Andersson et al. 1994, Heinemann et al. 2015a]. Allerdings liegt, wenn es zu einer Schwangerschaft unter LNG-IUS kommt, das Risiko einer EUG bei ca. 50% [Rote Liste 2017].

Die Expulsion von LNG-IUS tritt nur sehr selten auf [Suhonen et al. 2004, Marions et al. 2011, Bayer et al. 2012]. So liegt beispielsweise die Wahrscheinlichkeit für eine komplette und partielle Expulsion des 19,5-mg-LNG-IUS

bei maximal 3,7%, wobei die Rate einer vollständigen Expulsion bei 1,3% und die einer partiellen Expulsion bzw. der nicht-fundusnahen Lage bei 2,4% liegt [Gemzell-Danielsson et al. 2017]. Im ersten Jahr nach der Einlage ist das Risiko für eine Expulsion am höchsten und verringert sich im Verlauf. Das Alter der Patientinnen hat dabei keinen Einfluss auf die Expulsionsrate. Allerdings ist die Expulsionsrate bei Primiparae bzw. Multiparae (6,5%) leicht höher als bei Nulliparae (2,6%) [Gemzell-Danielsson et al. 2017].

Eine Perforation tritt gemäß Studiendaten noch seltener auf als eine Expulsion: Nur bei 0,2% der Studienteilnehmerinnen kam es zu einer Perforation [Gemzell-Danielsson et al. 2017]. Bei erfahrenen Ärzten mit mehr als 50 Insertionen pro Jahr ist das Risiko einer Perforation generell geringer [Heinemann et al. 2015b].

Die schon erwähnte prospektive, internationale, multizentrische Studie zur Effektivität und Sicherheit des 13,5-mg-LNG-IUS, die speziell zur Bestimmung des Sicherheitsprofils bei Adolescentinnen (N=304) durchgeführt wurde, bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit auch in diesem sehr jungen und überwiegend nulliparen Patientinnenklientel: Während der einjährigen Studie traten keine PID, Perforationen oder Schwangerschaften auf – auch keine EUG (allerdings ist anzumerken, dass 37% der Patientinnen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Infektionskrankheiten zusätzlich eine Barrieremethode anwendeten). In zehn Fällen (3,3%) wurden Expulsionen beobachtet [Gemzell-Danielsson et al. 2016] und damit zeigten sich bei Adolescentinnen vergleichbare Daten wie im erwachsenen Patientinnenklientel.

Die Datenlage bezüglich des Mammakarzinomrisikos ist uneinheitlich. In einer finnischen Registerstudie mit 93.000 Frauen, die das 52-mg-LNG-IUS zur therapeutischen Anwendung bei Hypermenorrhoe verwendeten, wurde ein auf das 1,2-Fache erhöhtes Brustkrebsrisiko beobachtet. Andere Risikofaktoren (z. B. Familienanamnese, Parität, Lebensstil und Anwendung anderer Hormonpräparate) wurden allerdings im Rahmen dieser Studie nicht untersucht [Soini et al. 2014]. Eine andere retrospektive Registerstudie stellte dagegen keinen Unterschied in der Inzidenz von Mammakarzinomen zwischen Frauen mit LNG-IUS und Kupfer-IUP fest, wobei bei dieser Studie auch andere relevante Risikofaktoren wie z. B. Körpergewicht mit in die Analyse einbezogen wurden [Dinger et al. 2011]. Auch bisherige klinische Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Brustkrebsrisiko und der Anwendung von LNG-IUS weder bestätigen noch ausschließen. Allerdings verwenden gerade Frauen

in der Perimenopause vermehrt LNG-IUS, insbesondere das 52-mg-LNG-IUS bei Hypermenorrhoe. Frauen in dieser Lebensphase sind generell häufiger von Brustkrebskrankungen betroffen als junge Frauen. Bei den vorliegenden geringen LNG-Spiegeln ist ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko jedoch biologisch nicht plausibel.

Laut WHO treten bösartige Erkrankungen (z. B. Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom und Kolorektalkarzinom) unter dem Einsatz von LNG-IUS nicht häufiger auf als unter KOK [WHO 2015]. Ebenso wurde unter LNG-IUS-Anwendung kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien, zerebrovasculären Insulten oder Myokardinfarkten beobachtet [WHO 2015].

Unter LNG-IUS-Anwendung ist das Auftreten funktioneller Ovarialzysten vor allem initial möglich. Je nach verwendetem LNG-IUS treten diese unterschiedlich häufig auf. In der Phase-II-Studie traten Ovarialzysten unter dem 13,5-mg-LNG-IUS mit 5,9% und unter dem 19,5-mg-LNG-IUS mit 8,6% der Anwenderinnen in etwa so häufig auf wie in der Normalbevölkerung mit etwa 7% [Gemzell-Danielsson et al. 2012, Schindler 2005]. In der Phase-III-Studie lag die Rate bei 13,8% nach drei Jahren bzw. 15,7% nach fünf Jahren unter dem 19,5-mg-LNG-IUS [Nelson et al. 2013, Gemzell-Danielsson et al. 2016]. Bei Anwendung des 52-mg-LNG-IUS lag die Rate in der Phase-II-Studie dagegen bei ca. 22% [Gemzell-Danielsson et al. 2012], wobei sich generell die Zysten meist innerhalb von zwei bis drei Monaten spontan zurückbilden [Rote Liste 2016].

4.4. Welches LNG-IUS für welche Frau?

Die Wahl des geeigneten LNG-IUS hängt von individuellen Faktoren ab, z. B. medizinischen Indikationen bzw. Kontraindikationen, dem Lebensalter der Patientinnen und vorhandenen Komorbiditäten, aber auch von den Wünschen der Patientin bezüglich der Anwendungsdauer oder dem Blutungsmuster. Generell bieten LNG-IUS eine gute Alternative für Frauen mit Kontraindikationen gegen orale Kontrazeptiva oder verminderter Compliance.

Insgesamt steht aber die hohe Verhütungssicherheit an Platz 1 der Ansprüche einer Patientin an ihre Verhütungsmethode und ist auch der Hauptgrund für Patientinnen, warum sich diese für eine Langzeitverhütung mit LNG-IUS interessieren [Oppelt et al. 2017]. Und anders als vielleicht oft gedacht, interessieren sich gerade junge Frauen bis 25 signifikant häufiger für eine sichere, verhaltensunabhängige Langzeitverhütung, da die Geburt des ersten Kindes entsprechend aktueller Statistiken auf das 30. Lebensjahr und später verschoben ist [Statistisches

Bundesamt 2016]. Somit ist die Zeit von der Menarche bis zum ersten Kind häufig viel länger als vom letzten Kind bis zur Menopause. Zudem wünschen sich Frauen gerade in jungen Jahren eine sichere Verhütung, die sie nicht vergessen können und die keinem Einfluss von Medikamenten oder Magen-Darm-Problemen unterliegt [Oppelt et al. 2017].

Das 13,5-mg-LNG-IUS ist aufgrund der kleinsten Rahmengröße und des niedrigsten Hormongehalts insbesondere für junge Frauen unter 20 Jahren geeignet. Wegen der maximal dreijährigen Liegedauer kann dieses LNG-IUS auch der temporären Kontrazeption zwischen zwei

Schwangerschaften dienen.

Für Patientinnen, bei denen die kurze Liegedauer nicht entscheidend und eine dem 52-mg-LNG-IUS vergleichbare Amenorrhoeerater erwünscht ist, aber keine Hypermenorrhoe vorliegt, ist das neu auf dem Markt befindliche 19,5-mg-LNG-IUS eine gute Wahl, zumal es aufgrund des ebenso kleinsten T-Körpers bzw. dünnsten Insertionsröhrchens signifikant leichter zu legen ist und daher insbesondere zur Anwendung bei Nulliparae geeignet ist. Liegt eine Hypermenorrhoe vor, ist die Anwendung des 52-mg-LNG-IUS therapeutisch indiziert.

5. Praktische Empfehlungen zur Anwendung von LNG-IUS

5.1. Zeitpunkt der Insertion

Ein LNG-IUS kann zu jedem Zeitpunkt des Zyklus eingesetzt werden - optimalerweise am 2. oder 3. Tag der Menstruation. Bei Einlage in der ersten Woche nach Beginn der Menstruation kann man eine Schwangerschaft sehr sicher ausschließen, andernfalls ist ggf. ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Gleichfalls sollte die Patientin dann über eine sichere Verhütung vor Insertion aufgeklärt werden [WHO 2016]. Die Insertion an bestimmten „Legetagen“ oder vor bzw. zu Beginn der Sprechstunde kann den Praxisablauf erleichtern und ermöglicht bei Bedarf eine zeitweise Beobachtung der Patientin.

5.2. Vorbereitung der Insertion

Eine sorgfältige Anamnese im Vorfeld der LNG-IUS-Insertion sollte neben der Besprechung der Familienplanung auch die gewünschte Kontrazeptionsdauer und die Abfrage relevanter Diagnosen bzw. Symptome (z. B. Hypermenorrhoe) beinhalten. Es ist zudem sinnvoll, die Patientin bereits im Vorfeld einer Insertion auf veränderte Blutungsmuster - insbesondere in den ersten drei bis sechs Monaten - hinzuweisen, um Irritationen der Patientin gerade in der Zeit nach der Einlage vorzubeugen.

Voruntersuchungen

Bei den Voruntersuchungen sollten genitale Infektionen ausgeschlossen bzw. austherapiert werden und der Befund des zytologischen Abstrichs (PAP) nicht länger als zwölf Monate zurückliegen [Römer 2012, Rote Liste 2016]. Zum Ausschluss möglicher anatomisch bedingter Kontraindikationen und zur Bestimmung der Lage ist eine

vaginalsonografische Untersuchung sinnvoll. Neben der Länge des Cavum uteri und der Lage (u. U. Ante-, Retro-, Dextro-, Sinostroverio) lässt sich zudem der Verlauf des Zervikalkanals und dessen Passierfähigkeit mittels Uterussonde bzw. Hegarstiften schon vor Öffnen der Verpackung des LNG-IUS feststellen. In Einzelfällen kann eine Dilatation des Zervikalkanals (maximal Hegar 4 bis 5 zur Insertion des 52-mg-LNG-IUS) die Insertion des LNG-IUS erleichtern. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit ist die Anfeuchtung der Hegarstifte bzw. der Uterussonde mit Desinfektionsflüssigkeit oder Lidocaingel möglich. Alternativ kann zu diesem Zeitpunkt auch noch eine Lokalanästhesie z. B. mittels Einbringen von Lidocaingel in den Zervikalkanal erwogen werden.

Zervixpriming

Das medikamentöse Zervixpriming sollte schwierigen Einzelfällen vorbehalten bleiben - beispielsweise Patientinnen nach operativen Eingriffen (z. B. Konisation, wiederholte Abrasionen) oder Patientinnen mit LNG-IUS-Wechsel (beispielsweise bei Vorliegen einer langjährigen Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe). Für das Zervixpriming wird teilweise Misoprostol (200 µg) in Kombination mit Diclofenac (50 oder 75 mg) angewendet - allerdings sollte die Patientin explizit über die fehlende Zulassung für diese Indikationen aufgeklärt werden [Römer 2012]. Zudem kann Misoprostol eine Hyperkontraktibilität des Uterus auslösen [Rote Liste 2016] und somit nachfolgend die Expulsion des LNG-IUS begünstigen.

In 12 Schritten zum Ziel

1. Entnahme des Inserters
2. Schieber in die höchste Position bringen (Laden des LNG-IUS)
3. Einstellung der Längenmarkierung (entsprechend der zuvor gemessenen Sondenlänge), dabei Fixierung des Schiebers mit Daumen oder Zeigefinger, damit das IUS nicht versehentlich entladen wird
4. Einführen des LNG-IUS in den Uterus bis Portio 1,5 bis 2,0 cm vor der Markierung
5. Freisetzen des LNG-IUS, anschließende Wartezeit von 10 Sekunden zur Entfaltung der Arme
6. Vollständiges Einführen des LNG-IUS bis Portio den Markierungsring berührt
7. Schieber bis ganz nach unten ziehen (Auslösen der Rückholfäden)
8. Herausziehen des Inserters unter leichten Drehbewegungen
9. Kürzen der Fäden auf eine Länge von 2,0 bis 3,0 cm außerhalb der Zervix (lieber etwas länger, da zu kurze Fäden zu einer penilen Irritation während des Geschlechtsverkehr führen können bzw. die Fäden leichter in den Uterus hochgezogen werden)
10. Entfernen der Instrumente
11. Sonografische Kontrolle der korrekten Lage des LNG-IUS
12. Gespräch und Nachbereitung, Vereinbarung des Termins zur Lagekontrolle

Schmerzmanagement

Der überwiegende Teil der Patientinnen spürt kein oder lediglich ein mildes menstruationsähnliches Ziehen oder Drücken bei der Insertion eines IUS [Melvin et al. 2014]. Nach Ermessen des Arztes oder auf Wunsch der Patientin kann eine präventive Begleitmedikation erwogen werden. In einer Studie erhielt nur etwa ein Drittel der Patientinnen bei Einlage des 19,5-mg-LNG-IUS bzw. des 13,5-mg-LNG-IUS eine analgetische Begleitmedikation. In einer Vielzahl der Fälle (32,2%) erfolgte diese prophylaktisch. Lediglich bei 0,1% bzw. 2,3% waren Schwierigkeiten oder Schmerzen während der Prozedur der Grund [Nelson et al. 2013]. Zugelassen für die Schmerztherapie bzw. Prämedikation in der Gynäkologie sind orales Ibuprofen, Metamizol oder Midazolam sowie Lokalanästhetika (z. B. Lidocaingel zum Auftragen auf die Vaginalsonde bzw. zum Einbringen in den Zervikalkanal).

5.3. Insertion

Für die Insertion des 13,5-mg- und des 19,5-mg-LNG-IUS steht der Evolserter™ mit 3,8 mm Durchmesser zur Verfügung. Das 52-mg-LNG-IUS kann mithilfe des seit 2014 verfügbaren Evolserter™ mit 4,4 mm Durchmesser eingesetzt werden. Die Insertion der drei LNG-IUS erfolgt entsprechend den jeweiligen Fachinformationen auf die gleiche Weise in zwölf Schritten (Box 1) [Rote Liste 2016].

5.4. Nachbereitung der Insertion

Eine sonografische Lagekontrolle sollte unmittelbar nach der Einlage des LNG-IUS erfolgen. Bei korrekter Insertion lässt sich das IUS fundusnah im Ultraschall darstellen

[Melvin et al. 2014]. Bei optimaler Lage sind auch die entfalteten Seitenarme darstellbar. Zudem sollte die Dokumentation der vaginalen Sichtbarkeit der Fäden erfolgen. Ein Bildausdruck der sonografischen Kontrolle im Anschluss an die Insertion kann im Falle einer späteren Dislokation als Nachweis der primär korrekten Lage dienen.

Weitere Lagekontrollen sollten nach der ersten Menstruation bzw. vier bis sechs Wochen nach der Insertion erfolgen. Anschließend sind regelmäßige, mindestens jährliche Kontrolluntersuchungen ratsam.

Folge-IUS

Die Insertion eines Folge-IUS ohne ein vorheriges hormonfreies Intervall ist unmittelbar nach der Entfernung des vorherigen LNG-IUS möglich. Bei amenorrhöischen Patientinnen kann ein Zervixpriming hilfreich sein (die Patientin sollte dann explizit über die fehlende Zulassung für diese Indikationen aufgeklärt werden), bei Vorliegen einer Zervikalstenose auch eine Dilatation mit Hegarstiften (siehe 5.2).

5.5. Anwendung postpartal und während der Laktation

Eine LNG-IUS-Einlage kann ab sechs Wochen post partum bzw. nach vollständiger Rückbildung des Uterus erfolgen. Es wird davon ausgegangen, dass LNG-IUS keinen nachteiligen Einfluss auf das Stillen und das Kindeswohl haben [Römer 2016]. Auch nach einer Sectio bestehen keine Kontraindikationen: Das Risiko für – ohnehin sehr

selten auftretende – Perforationen aufgrund von LNG-IUS ist nicht erhöht. Allerdings besteht ein erhöhtes Perforationsrisiko während der Laktation bzw. innerhalb der ersten 36 Wochen nach der Entbindung, unabhängig davon ob ein LNG-IUS oder ein kupferhaltiges Präparat eingelegt wurde. Dabei ging die Insertion eines IUS bzw. Intrauterinpessars (LNG oder Kupfer) während der Stillzeit mit einer 6-fach erhöhten Perforationsrate einher [Heinemann et al. 2015b], vermutlich bedingt durch die erhöhte uterine Kontraktilität unter Laktation oder die noch nicht vollständige Rückbildung des Uterus. Das Perforationsrisiko sinkt im Verlauf der postpartalen Phase ab (von 5,6 Perforationen pro 1.000 Insertionen innerhalb von 36 Wochen nach Entbindung auf 1,6 Perforationen pro 1.000 Insertionen nach der 36. Woche) [Heinemann et al. 2015b].

5.6. Problemmanagement

Vorgehen bei Blutungsstörungen

Initiale Blutungsstörungen unter LNG-IUS sind meist Zwischenblutungen und bedürfen innerhalb der ersten sechs Monate nach Insertion in der Regel keiner Therapie [WHO 2016]. Weiter anhaltende Unregelmäßigkeiten im Blutungsmuster sind selten, sollten jedoch gynäkologisch und sonografisch abgeklärt werden, um organische Ursachen (beispielsweise Myome oder Polypen) oder eine inkorrekte Lage des LNG-IUS abzuklären.

Management von Ovarialzysten

Sofern die unter LNG-IUS-Anwendung auftretenden Zysten nicht symptomatisch oder sonografisch suspekt sind, ist ein abwartendes Verhalten unter sonografischer Kontrolle ausreichend. Andernfalls sind Maßnahmen zur Behandlung der Zysten entsprechend der DGGG-Leitlinie notwendig [S3-Leitlinie der DGGG 2016].

6. Fazit

Die Langzeitverhütung mittels LNG-IUS ist gleichermaßen sicher und wirksam bei Adolescentinnen und bei erwachsenen Frauen. Obwohl die Nachfrage nach dieser Form der reversiblen Langzeitkontrazeption speziell bei Mädchen und jungen Frauen sehr hoch ist, besteht eine große Diskrepanz zur tatsächlichen Anwendung. Durch die Empfehlung von LNG-IUS in der Verhütungsberatung kann ein Paradigmenwechsel unterstützt werden, um dem Wunsch junger Frauen nach sicherer und langfristiger, verhaltensunabhängiger Kontrazeption ohne Fertilitätseinbuße nachzukommen.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an für Vorträge und Advisory Boards Honorare von Bayer AG, Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, Gedeon Richter AG, Hexal AG, Jenapharm GmbH & Co. KG und MSD Deutschland zu erhalten.

Vorgehen bei „Lost LNG-IUS“

In seltenen Fällen kann ein LNG-IUS neben der Expulsion durch den Zervikalkanal auch durch Perforation des Uterus im Bauchraum verloren gehen. Zur Sichtbarmachung des LNG-IUS im Bauchraum ist eine Röntgenuntersuchung notwendig. Im Bauchraum befindliche LNG-IUS können laparoskopisch entfernt werden, wobei eine intraoperative Bildgebung (v. a. mittels Bildwandler) die Lokalisierung erleichtert.

Schwangerschaft unter LNG-IUS

Obwohl LNG-IUS zu den sichersten Kontrazeptionsmethoden gehören, kann in seltenen Fällen eine Schwangerschaft eintreten. Bei liegender intrauteriner Verhütungsmethode sind das Abortrisiko und das Risiko eines Amnioninfektionssyndroms erhöht (die Daten beziehen sich auf Schwangerschaften unter Cu-IUP) [Backman et al. 2004, Brahmi et al. 2012]. Daher sollte das IUS wenn möglich unter hysteroskopischer oder sonografischer Kontrolle – optimalerweise in der achten bis elften Schwangerschaftswoche – entfernt werden.

Wie bereits in Abschnitt 4.3 erläutert, ist das EUG-Risiko unter LNG-IUS gegenüber Frauen mit Kupfer-IUP oder ohne Kontrazeption nicht erhöht. Tritt jedoch unter liegendem LNG-IUS eine Schwangerschaft ein, ist diese mit größerer Wahrscheinlichkeit eine EUG [Rote Liste 2016]. Daher sollte bei Frauen mit liegendem LNG-IUS bei akuten Unterbauchbeschwerden eine mögliche EUG ausgeschlossen werden (Vorsicht: Bei EUG kann das Endometrium im Ultraschall bei liegendem IUS trotz bestehender Schwangerschaft flach erscheinen; im Zweifel sollte immer großzügig ein Schwangerschaftstest mittels Urin- bzw. auch Blutprobe [HCG-Bestimmung] durchgeführt werden). Dies ist insbesondere bei Frauen mit vorangegangener Operation der Tuben oder Infektionen des kleinen Beckens zu bedenken, da in diesen Fällen per se ein höheres Risiko für eine EUG vorliegt.

7. Literatur

- Andersson K, Odland V und Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49(1):56-72
- Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, et al. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril* 2014;101(6):1656-62 e1-4
- Backman T, Huhtala S, Blom T, et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *BJOG* 2000;107(3):335-9
- Backman T, Rauramo I, Huhtala S, et al. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):50-4
- Bayer LL, Jensen JT, Li H, et al. Adolescent experience with intrauterine device insertion and use: a retrospective cohort study. *Contraception* 2012;86(5):443-51
- Brahmi D, Steenland MW, Renner RM, et al. Pregnancy outcomes with an IUD in situ: a systematic review. *Contraception* 2012;85(2):131-9
- Dinger J, Bardenheuer K und Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011;83(3):211-7
- Gemzell-Danielsson K, Apter D, Dermout S, et al. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;210:22-8
- Gemzell-Danielsson K, Apter D, Hauck B, et al. The effect of age, parity and body mass index on the efficacy, safety, placement and user satisfaction associated with two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: Subgroup Analyses of Data From a Phase III Trial. *PLoS One* 2015;10(9):e0135309
- Gemzell-Danielsson K, Buhling KJ, Dermout SM, et al. A Phase III, single-arm study of LNG-IUS 8, a low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system (total content 13.5mg) in postmenarcheal adolescents. *Contraception* 2016;93(6):507-12
- Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I und Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97(3):616-22 e1-3
- Gold MA und Johnson LM. Intrauterine devices and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(5):464-9
- Göretzlehner G, Römer T und Göretzlehner U. Blutungsstörungen: Neugeborenenperiode bis Postmenopause. de Gruyter; 2. Auflage ; ISBN 978-3-11-033135-6. 2013
- Heinemann K, Reed S, Moehner S, et al. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception* 2015a;91(4):280-3
- Heinemann K, Reed S, Moehner S, et al. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015b;91(4):274-9
- Labied S, Galant C, Nisolle M, et al. Differential elevation of matrix metalloproteinase expression in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for a short or prolonged period of time. *Hum Reprod* 2009;24(1):113-21
- Marions L, Lovkvist L, Taube A, et al. Use of the levonorgestrel releasing-intrauterine system in nulliparous women - a non-interventional study in Sweden. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(2):126-34
- Melvin L, Scott J und Craik J. Jaydess® levonorgestrel intrauterine system. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2014;40(3):165-9
- Nelson A, Apter D, Hauck B, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 122(6):1205-13
- Nilsson CG, Lähteenmäki PL und Luukkainen T. Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984;41(1):52-5
- Oppelt PG, Baier F, Fahlbusch C, et al. What do patients want to know about contraception and which method would they prefer? *Arch Gynecol Obstet* 2017;10.1007/s00404-017-4373-1
- Römer T. Operative Hysteroskopie: Ein Wegweiser für die Praxis. 2. Auflage, de Gruyter; ISBN-13: 978-3110190625. 2009
- Römer T. Aktuelles: Intrauterine hormonelle Kontrazeption. *J Gynäkol Endokrin* 2012;22(4):16-22
- Römer T. Postpartale intrauterine Kontrazeption. *Frauenarzt* 2016;57(9): 882-7
- Rosenstock JR, Peipert JF, Madden T, et al. Continuation of reversible contraception in teenagers and young women. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1298-305
- Rote Liste. Rote Liste Service GmbH (Herausgeber und Verlag) - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte), 978-3-946057-00-0 (ISBN). 2016

- Rote Liste. Rote Liste Service GmbH (Herausgeber und Verlag) - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, 978-3-946057-10-9 (ISBN-13). 2017
- S3-Leitlinie Hysterektomie. Indication and techniques of hysterectomy for benign diseases. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AWMF Registry No. 015/077). www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-070L_S3_Indikation_Methodik_Hysterektomie_2016-11.pdf; abgerufen am 06.03.2017. Stand 2015
- S3-Leitlinie der DGGG. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL; http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdnloader/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_2.0.pdf; abgerufen am 01.03.2017. Stand 2016
- Schindler A. Ovarialzysten - Diagnostik und Therapie. *Frauenarzt* 2005;46:32-4
- Soini T, Hurskainen R, Grenman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1):292-9
- Statistisches Bundesamt. Geburtentrends und Familiensituation in Deutschland; www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/Geburtentrends5122203129004.pdf?__blob=publicationFile; abgerufen am 01.03.2017. Stand 2012
- Statistisches Bundesamt. Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes 2009-2015; www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutteralter.html; abgerufen am 01.03.2017. Stand 2016
- Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, et al. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 2004;69(5):407-12
- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition. Geneva: World Health Organization. 2015
- WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use, 3rd edition. Geneva: World Health Organization. ISBN-13: 978-92-4-156540-0. 2016

Impressum

Autoren:

Prof. Dr. med. Thomas Römer
Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal, Köln

Redaktion:

Dr. Martina Reitz
KW medipoint, Bonn

Layout:

Susanna Mokroß
KW medipoint, Bonn

Veranstalter:

MedLearning, München

Mit freundlicher Unterstützung der Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena.
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.
Freigabenr.: L.JPH.MKT.WH.06.2017.0677