

Langzeitkontrazeption mit Levonorgestrel-abgebenden IUS

Anwendung bei niedrigen Serumferritinwerten

Vor dem Hintergrund der Problematik, dass viele fertile Frauen an einem Eisenmangelsyndrom leiden, wird erwartet, dass sich die Langzeitanwendung des Levonorgestrel-abgebenden intrauterinen Systems (LNG-IUS = Mirena®) in der Antikonzepktion prophylaktisch auswirkt. Interessant wird ferner sein, ob Eisenmangelpatientinnen nach einer intravenösen Eisenbehandlung auf weitere Infusionen verzichten können, wenn sie sich für die LNG-IUS-Antikonzepktion entscheiden.

DANIEL BRÜGGER, BEAT S. SCHAUB

Bei fertilen Frauen sind verhältnismässig tiefe Serumferritinwerte (durchschnittlich $< 40 \mu\text{g/l}$ [1]) im Vergleich zu postmenopausalen Frauen (ca. $70 \mu\text{g/l}$ [1]) und Männern (ca. $100 \mu\text{g/l}$ [2]) bekannt. Ferritinwerte < 40 bis $50 \mu\text{g/l}$ (3) können im Sinne eines Eisenmangelsyndroms respektive Iron Deficiency Syndrome (IDS) (4) symptomatisch werden. Zusätzlich zum monatlichen Blutverlust (MBL) können allfällige Blutspenden bei fertilen Frauen einen Eisenmangel akzentuieren (1, 2, 5). Demgegenüber kann durch LNG-IUS (Mirena®) der MBL deutlich vermindert werden (6): Wie nachgewiesen, steigt der Ferritinwert im Durchschnitt auf $83 \mu\text{g/l}$ nach einer Therapiedauer von mindestens zwei Jahren (7).

Ziel dieser firmenunabhängigen Praxisbeobachtung auf eigene Initiative der Autoren besteht in der Beantwortung folgender Fragen:

1. Ist es möglich, durch eine Therapieverlängerung den Ferritinwert noch weiter anzuheben?
2. Wie wirken sich Blutspenden auf den Ferritinverlauf aus?

In diesem Praxisbeobachtungsbericht (PB) werden die subjektiven Patientendaten (Befindlichkeit) noch nicht berücksichtigt. Für eine geplante Folgestudie steht die Korrelation zwischen Häufigkeit von IDS-Symptomen und den gemessenen Ferritinwerten unter LNG-IUS respektive ohne das Intrauterinsystem im Mittelpunkt.

Patientinnen und Methode

Für die Praxisbeobachtung wurde ein Kollektiv von 163 Patientinnen (< 45 -

jährig) mit einer ununterbrochenen LNG-IUS-Anwendungszeit von > 5 Jahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 34 (20–45) Jahren. Der PB wurde in einer ländlichen gynäkologischen Praxis in der Westschweiz zwischen April 2006 und Dezember 2007 durchgeführt. Ausschlusskriterien waren grössere Blutverluste durch operative Eingriffe oder Krankheiten mit einem möglichen Einfluss auf den Ferritinwert. Der Ausgangswert des Serumferritins bei Beginn der Antikonzepktion mit dem LNG-IUS wurde leider damals noch nicht bestimmt.

60% der Patientinnen berichteten unter dieser Antikonzepktion über eine abgeschwächte und verkürzte Regelblutung, die anderen 40% waren vollständig amenorrhöisch. Die Liegedauer des Intrauterinsystems wurde bei keiner der Patientinnen unterbrochen. Bei einem notwendigen Wechsel fand die Neuinsertion in der gleichen Konsultation wie die Entfernung statt. Die Liegedauer des LNG-

IUS aller Patientinnen (inkl. Blutspendergruppe) ist in *Abbildung 1* gezeigt.

Resultate

Die Hämoglobinwerte betragen $13,2 \pm 0,7 \text{ g/dl}$ (= Durchschnitt \pm SD), der Hämatokrit lag bei $41,1 \pm 2,4\%$ (= Durchschnitt \pm SD). Der durchschnittliche Serumferritinwert der Patientinnen ohne Blutspende ($n = 146$) betrug $85 \pm 42 \mu\text{g/l}$ und hat innerhalb der 5- bis 11-jährigen Anwendungsdauer nicht weiter zugenommen (*Abbildung 2*).

Der durchschnittliche Ferritinwert lag bei Frauen unter 30 Jahren bei $73 \mu\text{g/l}$, bei den älteren bei $91 \mu\text{g/l}$.

Die Regressionsanalyse (*Abbildung 3*) weist auf eine interessante Hypothese hin: Der Ferritinwert steigt nach Beginn einer LNG-IUS-Antikonzepktion von $< 40 \mu\text{g/l}$ innerhalb von zwei Jahren auf durchschnittlich $83 \mu\text{g/l}$. Der Anstieg scheint dabei auf eine altersbezogene Grenze zu stossen: Mit zunehmendem Alter scheint

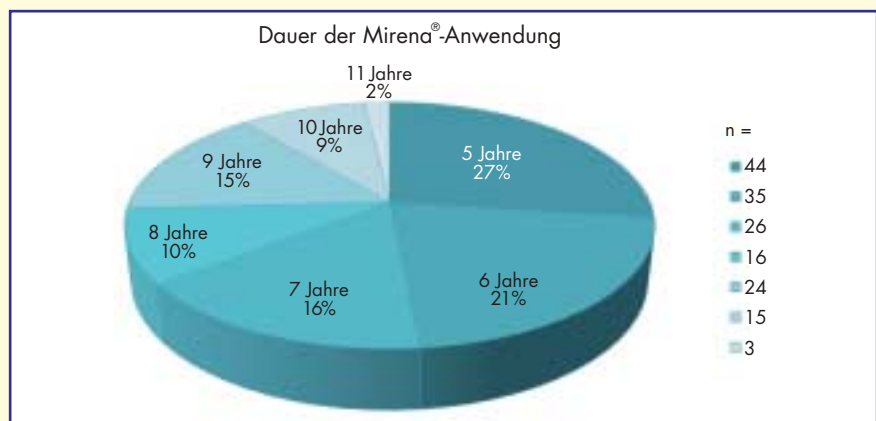


Abbildung 1: Durchschnittliche Liegedauer des LNG-IUS in dieser Praxisbeobachtung: 7,0 Jahre \pm 1,8 SD ($n = 163$)

die Grenze von etwa 70 µg/l auf knapp 100 µg/l zu steigen.

Bei den nichtblutspendenden Patientinnen betrug der Anteil derjenigen mit einem sehr niedrigen Serumferritinwert < 15 µg/l nur 0,7%. Der Anteil der Frauen mit möglichem IDS (< 40–50 µg/l) lag bei 9,6%. 11 unserer Patientinnen (8%) erreichten einen Serumferritinwert von > 150 µg/l; es kam zu einem Maximalwert von 199 µg/l (Abbildung 4).

Blutspendergruppe

17 Patientinnen (10%) spendeten in den letzten drei Beobachtungsjahren mindestens einmal Blut. Die Ferritinwerte dieser Blutspendergruppe wurden getrennt ausgewertet.

Der Effekt einer oder mehrerer Blutspenden in den letzten drei Jahren der LNG-IUS-Anwendungszeit ist deutlich sichtbar: 25% weisen einen Ferritinwert < 15 µg/l im Vergleich zu 0,7% bei Nichtspenderinnen auf. 75% der Patientinnen fallen theoretisch in den Bereich des IDS (< 40–50 µg/l) – im Gegensatz zu den Nichtspenderinnen mit 9,6%. Dementsprechend ist der durchschnittliche Serumferritinwert unter der Langzeitanwendung mit 30 ± 10 µg/l nach geleisteter Blutspende signifikant tiefer als nach einer Langzeitbeobachtung ohne Blutspende mit 85 ± 3 µg/l ($p < 0,001$) (Abbildung 4).

Vergleich mit anderen Studien

Die in der Literatur gefundenen Daten zum Ferritinwert unter der Antikonzep­tion mit dem LNG-IUS beziehen sich auf Frauen aus Schweden (6), China (7), Finnland (8) und der Schweiz (eigene Daten). Die Studien sind unterschiedlich angelegt, die Selektionskriterien sind nicht einheitlich: Ausschlusskriterien wie Blutspenden oder perorale Eisentherapie sind ebenso unterschiedlich gewichtet wie Einschlusskriterien, etwa die Diagnose Hypermenorrhö (MBL > 80 ml). Trotzdem kann zusammengefasst werden: In allen Publikationen wurde nachgewiesen, dass unter der LNG-IUS-Antikonzep­tion die Ferritinwerte zuverlässig ansteigen (Tabelle 1).

Die Eisenhomöostase (Selbstregulation) wird von drei Faktoren beeinflusst:

1. Input (Nahrung oder andere Zufuhr)
2. Output (z.B. Menstruation)

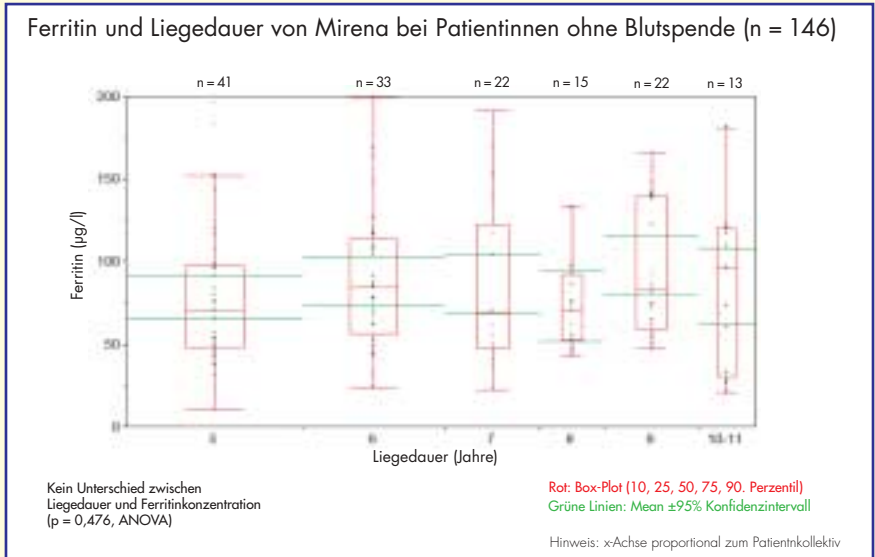


Abbildung 2: Durchschnittlicher Serumferritinwert der Patientinnen ohne Blutspende

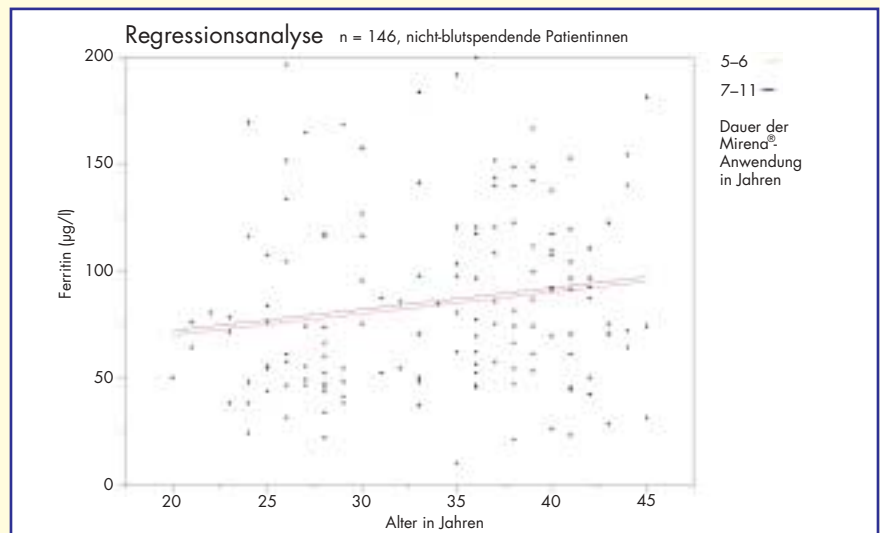


Abbildung 3: Regressionsanalyse: Veränderungen des Ferritinwerts im Verlauf der 5- bis 11-jährigen Anwendung des LNG-IUS (Der Wert für das Patientinnenalter ist $p = 0,07$ und für die Liegedauer $p = 0,78$)

3. individueller Eisenbedarf (z.B. erhöht bei Sportlerinnen).

Der untere Normbereich für Ferritin ist in den letzten Jahren stark im Wandel begriffen (4). So wurde als Grenzwert für ein mögliches IDS ein Serumferritinwert von 50 µg/l zur Diskussion gestellt. Von Interesse sind Literaturangaben zu durchschnittlichen Ferritinwerten fertiler und postmenopausaler Frauen sowie zu Männern nach Blutspende, verglichen mit NichtspenderInnen (Tabelle 2).

Diese Vergleichszahlen lassen den Schluss zu, dass im Durchschnitt normale Ferritinwerte (> 50 µg/l) nur von Männern und nichtblutspendenden postmenopausalen Frauen sowie von nicht blut-

spendenden fertilen Frauen unter einer Langzeitantikonzep­tion mit dem LNG-IUS (ab dem dritten Jahr der Anwendung) erreicht werden.

Bei Frauen und Männern können Blutspenden – ähnlich wie der regelmässige Blutverlust durch die Periodenblutung bei Frauen – zu einem erhöhten Prozentsatz (> 5%) an leeren Eisenspeichern (Serumferritin < 15 µg/l) führen (Tabelle 3).

Diskussion

Aufgrund verschiedener Studien und eigener Daten kann festgestellt werden, dass viele fertile Frauen einen Ferritinwert < 50 µg/l aufweisen. Wie viele davon unter Eisenmangelsymptomen lei-

den, kann durch diese Studie nicht beantwortet werden. Die Beurteilung der Laboranalysen zeigt aber eindeutig: Nur Männer, Frauen nach der Menopause oder fertile Frauen

mit einer LNG-IUS-Langzeitantikonzeption erreichen in der Regel einen Ferritinwert > 50 µg/l. Die Serumferritinwerte steigen unter einer Antikonzeption mit dem LNG-IUS an.

Unsere Daten zeigen, dass die nach einer zweijährigen Anwendung erreichten Ferritinwerte von durchschnittlich 83 µg/l (7) ein Plateau erreichen. Anschliessend steigt der Ferritinspiegel nur noch in Korrelation zum Patientinnenalter leicht gegen 100 µg/l an. Es scheint fast, als ob ein Ferritinwert um 100 µg/l in Richtung Optimalbereich weisen würde.

Somit ist nachgewiesen, dass eine Langzeitantikonzeption mit LNG-IUS den Frauen einen Ferritinwert > 50 µg/l garantiert – eine bemerkenswerte Tatsache vor dem Hintergrund eines soeben veröffentlichten Praxiserfahrungsberichts über das Eisenmangelsyndrom (9). Aufgrund der Analyse von 873 dokumentierten Therapieverläufen von Eisenmangelpatientinnen mit Eiseninfusionen zeigte sich, dass 88% der Betroffenen einen Ferritinwert < 50 µg/l aufwiesen. Zwei Drittel der Behandelten profitierten von einer raschen Aufsättigung mit Eiseninfusionen, das heisst, sie fühlten sich deutlich besser oder wurden beschwerdefrei. Dies lässt darauf schliessen, dass diese zwei Drittel wegen Eisenmangels an Symptomen gelitten hatten (Eisenmangelsyndrom). Vor diesem Hintergrund scheint eine Langzeitantikonzeption mit LNG-IUS ein sehr geeignetes

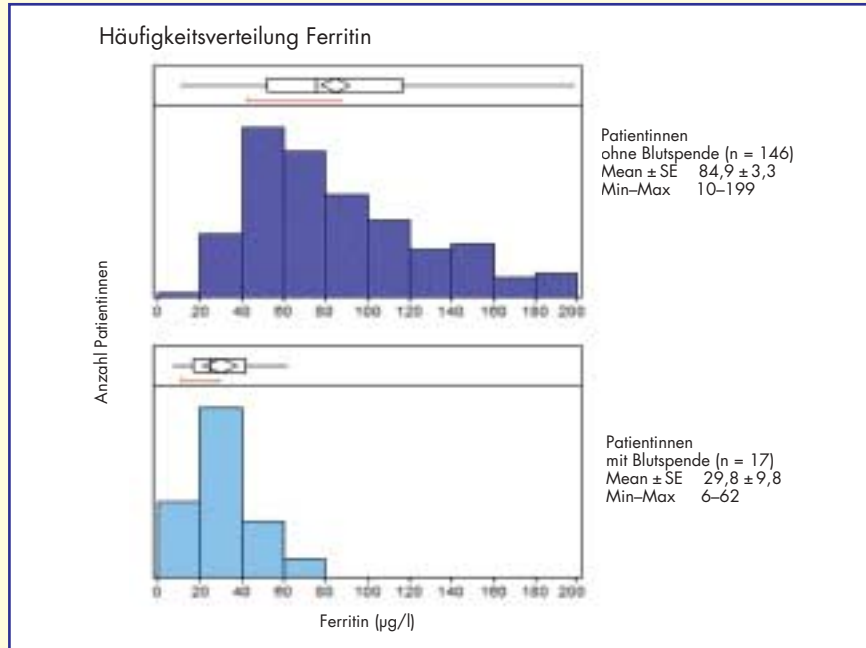


Abbildung 4: Höhe der Ferritinwerte (Häufigkeitsverteilung) im Patientinnenkollektiv

oben: Selbst unter Ausschluss eines grösseren Blutverlustes (Operation, Blutspende, Hypermenorrhö) zeigt sich eine heterogene Häufigkeitsverteilung der Ferritinwerte: Mittelwert 85 µg/l, SD 42 µg/l.
unten: Der Einfluss des Eisenverlustes durch Blutspende widerspiegelt sich in der Entleerung der Eisenspeicher: Der Ferritinwert liegt im Durchschnitt deutlich tiefer: Mittelwert 30 µg/l, Standardabweichung 16 µg/l.

Tabelle 1:

Ferritinwerte vor und nach Anwendung der LNG-IUS-Antikonzeption in mehreren Studien

Mirena® - Anwendung (Jahre)	Nur Patientinnen mit Hypermenorrhö	Keine perorale Fe-Therapie	Anamnestisch Blutspende ausgeschlossen	Nation	Ferritinwert vor Mirena® - Einlage	Ferritinwert am Ende der Beobachtung	n (Anzahl Patientinnen)
1 Jahr	+	+	–	Schweden (6)	15	29	16
1 Jahr	+	–	–	China* (7)	22	53	28
2 Jahre	+	–	–	China* (7)	22	83	25
3 Jahre	+	–	–	China* (7)	22	93	23
4 Jahre	–	+	–	Finnland (8)	38	97	19
5–6 Jahre	–	–	+	Schweiz**	–	83	74
7–11 Jahre	–	–	+	Schweiz**	–	87	72

* Daten aus derselben Publikation, gleiche Patientinnengruppe

** Eigene Daten aus derselben Publikation, unterschiedliche Patientinnengruppen

Tabelle 2:

Serumferritinwerte ohne und nach Blutspende bei verschiedenen Personengruppen

	menstruierende Frauen	fertile Frauen mit Mirena®	postmenopausale Frauen	18- bis 65-jährige Frauen	18- bis 65-jährige Männer	18- bis 50-jährige Frauen
Ferritin (µg/l) nach Blutspende	31 (n = 123)	30 (n = 17)	47 (n = 57)	27 (n = 204)	86 (n = 296)	25 (n = 138)
Ferritin (µg/l) ohne Blutspende	39 (n = 686)	85 (n = 146)	72 (n = 493)	34 (n = 100)	99 (n = 100)	30 (n = 78)
Studienpopulation	Dänemark (1)	Schweiz (eigene Daten)	Dänemark (1)	Spanien (2)	Spanien (2)	Norwegen (5)

Tabelle 3:

Anteil und Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigen Ferritinwerten in Studien

Patienten	Anteil Patienten mit Ferritin <15 µg/l	n	Studienpopulation
Fertil mit Mirena ohne Blutspende	0,7%	146	Schweiz (eigene Daten)
Postmenopausal ohne Blutspende	3%	493	Dänemark (1)
Fertil ohne Blutspende	15%	686	Dänemark (1)
Männer + Blutspende	7%	100	Spanien (2)
Postmenopausal + Blutspende	7%	57	Dänemark (1)
Fertil mit Mirena + Blutspende	24%	17	Schweiz
Fertile Frauen + Blutspende	12%	138	Spanien (2)
Ovulationshemmer + Blutspende	29%	93	Dänemark (1)
Fertil ohne Ovulationshemmer + Blutspende	39%	30	Dänemark (1)

Instrument in der Prävention des Eisenmangelsyndroms zu sein.

Dieser PB weist auf ein weiteres aus der Literatur (1, 2, 5) bekanntes Problem hin: Die Ferritinwerte von Blutspenderinnen lagen deutlich unter denjenigen der Nichtspenderinnen. Allerdings ist die Zahl der untersuchten Patientinnen zu gering, um daraus Konsequenzen zu ziehen. Daher scheinen sich entsprechende Folgestudien aufzudrängen.

Schlussfolgerung

Unter einer Langzeitantikonzeption mit dem LNG-IUS können ab dem dritten Jahr Serumferritinwerte um 83 µg/l erwartet werden. Bei einer Beobachtungsdauer von bis zu elf Jahren ununterbrochener Verhütung mit LNG-IUS steigt der Ferritinwert bei den > 35-Jährigen nur noch langsam gegen 100 µg/l an.

10% der Frauen wiesen trotzdem einen Ferritinwert < 40 µg/l und 1% einen solchen von < 15 µg/l auf. Entweder war bei diesen Patientinnen die perorale Eisenzufuhr oder aber die Eisenresorption ungenügend – oder beides zusammen. Nur in ganz seltenen Fällen sind weitere Blutungsquellen die Ursache.

Mittels einer Blutentnahme sollten deshalb spätestens nach einer Anwendungszeit von > 2 Jahren diejenigen Patientinnen erfasst werden, welche weiterhin tiefe Serumferritinwerte aufweisen. Ideal wäre eine Ferritinbestimmung zum Zeitpunkt der Insertion sowie sechs Monate später. Bei einem persistierenden IDS wäre eine einmalige intravenöse Eisensubstitution in Betracht zu ziehen. Inwieweit die LNG-IUS-Anwendung ein IDS-Rezidiv nach erfolgter intravenöser Aufsättigung vermeiden kann, sollte in

prospektiven Studien untersucht werden.

Das langfristig verwendete LNG-IUS hat keinen gesicherten protektiven Einfluss auf den Eisenmangel infolge einer oder mehrerer Blutspenden. Der Ferritinwert bleibt mit durchschnittlich 30 µg/l im Bereich des möglichen IDS. Vielleicht drängt es sich künftig auf, fertilen Blutspenderinnen mit Ferritinwerten < 50 µg/l nach dem Aderlass eine Eiseninfusion anzubieten.

Der Vorschlag von Verdon, Universität Lausanne (3), sowie der Swiss Iron Health Organisation SIHO, den unteren Normwert für das Serumferritin auf 50 µg/l anzuheben, verdient vor dem Hintergrund unserer Erkenntnisse immer mehr an Bedeutung.

Zusammenfassung

Die Langzeitanwendung (5–11 Jahre) des LNG-IUS in der Antikonzeption bestätigt: Nach einer zweijährigen Anwendung steigt der Ferritinwert auf etwa 83 µg/l. Im Gegensatz dazu liegt der natürliche Ferritinwert fertiler, menstruierender Frauen bei < 40 µg/l.

Vor dem Hintergrund, dass viele fertile Frauen mit einem Ferritinwert < 50 µg/l an einem Eisenmangelsyndrom (IDS) leiden, besteht mit LNG-IUS die berechtigte Hoffnung auf eine wirksame Prophylaxe gegen diese Volkskrankheit. Insbesondere wird es von Interesse sein, ob Eisenmangelpatientinnen nach einer intravenösen Eisenbehandlung auf weitere Infusionen verzichten können, wenn sie sich für eine LNG-IUS-Langzeitantikonzeption entscheiden.



Dr. med. Daniel Brügger
(Korrespondenzadresse)
FMH Gynäkologie
und Geburtshilfe
Bahnweg 55
3177 Laupen
E-Mail: daniel.bruegger@hin.ch



Dr. med. Beat Schaub
FMH Innere Medizin
Bottmingerstrasse 50
4102 Binningen

Es besteht kein Interessenskonflikt seitens der Autoren.

Quellen:

- Milman N., Kirchoff M.: The influence of blood donation on iron stores assessed by serum ferritin and hemoglobin in a population survey of 1359 Danish women. *Ann Hematol* 1991; 63: 27–32.
- Hernández Lamas M.C. et al.: Determination of serum ferritin: ideas for avoiding induced ferropenia in blood donors. *Sangre* 1994; 39: 9–14.
- Verdon F. et al.: Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 1124.
- Schaub B.S.: Das Eisenmangelsyndrom. *Ars medici* 2006; 1: 18–22.
- Halvorsen R., et al: Iron status in blood donors evaluated by serum ferritin. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1990; 110: 189–219.
- Andersson J.K., Rybo G.: Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 690–694.
- Xiao B.L. et al.: Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003; 79: 963–969.
- Ratsula K., Toivonen J., Allonen H.: Patterns of bleeding and body iron stores during the use of a levonorgestrel-releasing intracervical device *Contraception* 1988; 38: 333–340.
- Schaub B.S.: Das Eisenmangelsyndrom, multizentrischer PEB. *Ars Medici* 2008; 9: 387–392.