

Silverlily/Goldlily: Ergebnisse nach zehn Jahren

Human IV. Phase, Auswertung des klinischen Vergleichs (1990 - 2005)

Dr. István Batár

Universität Debrecen, Ungarn, Zentrum für Medizin und Gesundheitspflege, Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Zentrum für Familienplanung

Wir begannen die klinische Untersuchung des Silverlily-IUPs, das zu der Zeit die einzige Spirale mit Silber-Kupfer-Legierung war, am 17. Mai 1990 an der Medizinischen Universität Debrecen, Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Zentrum für Familienplanung. Die Untersuchung des Goldlily-IUPs mit Gold-Kupfer-Legierung begann am 25. Februar 1993. Bis zum Tage der Auswertung (30. April 2005) waren insgesamt 7.502 IUPs gelegt worden, von denen 3.387 Silverlilys und 4.116 Goldlilys waren. Die untersuchten Fälle waren vom Typ „Human IV“ Post-Marketing.

I. MATERIAL UND METHODE

Die Spiralen wurden nicht wahllos ausgesucht, d.h. die Auswahl war nicht zufällig. Vor dem Legen der IUPs wurden den Patientinnen umfassende Informationen über diese und andere IUPs gegeben, einschließlich der möglichen Nebenwirkungen. Die Wahl wurde von der Patientin getroffen. Sie wurde dabei von persönlichen Motiven (Gold wurde als wertvolleres Metall bevorzugt) und objektiven Umständen (höherer Preis des Gold-Kupfer-IUPs) beeinflusst.

Während in der Vergangenheit die Anzahl der Patientinnen in beiden Gruppen annähernd identisch war, wuchs die Anzahl der Frauen, die das Gold-Kupfer-IUP trugen in den letzten sechs bis sieben Jahren bedeutsam an: im Moment betragen die Prozentanteile jeweils 45,1% für die Silverlily und 54,9% für die Goldlily. Die statistische Auswertung liefert die Grundlage für fundierte Schlussfolgerungen. In diesem Bericht über 7.502 Fälle wurde sowohl für die Silverlily-Gruppe mit 3.387 Patientinnen als auch für die Goldlily-Gruppe mit 4.116 Patientinnen die *Life-Table*-Analyse (LT) als eine geeignete Methode zur Auswertung befunden [1]. Die maximale Verweilzeit der IUPs beträgt 179 Monate für die Silverlily und 135 Monate für die Goldlily. Zwar verringert sich nach neun Jahren die Anzahl der Patientinnen auf unter 100. Doch ist die LT-Methode für die Analyse der beobachteten Fälle am Ende des 120. Monats (jeweils 63 Patientinnen in beiden Gruppen) geeignet, wenn auch nur in begrenztem Umfang (vgl. Tietze [2]).

Die demographischen und gynäkologischen Charakteristika der beiden Gruppen sind wie folgt (Tabelle 1):

Demographische und gynäkologische Charakteristika	Silverlily			Goldlily		
	Minimum (n)	Maximum (n)	Durchschnitt	Minimum (n)	Maximum (n)	Durchschnitt
Alter (Jahre)	15	51	31,49	15	51	32,42
Anzahl von Geburten	0	9	2,05	0	8	1,96
Lebende Kinder	0	9	2,02	0	7	1,95
Induzierte Abtreibung	0	8	0,94	0	8	0,84
Fehlgeburt	0	7	0,25	0	7	0,23
Extrauterine Schwangerschaft	0	1	0,02	0	2	0,01

Tabelle 1: Demographische und gynäkologische Charakteristika der Patientinnen in beiden Gruppen

Gewöhnlich wurden die IUPs innerhalb der ersten Tage des Menstruationszyklusses gelegt. Zu diesem Zeitpunkt wurden auch gynäkologische Untersuchungen (kolposkopisch und onkologisch) durchgeführt. In einigen Fällen, nach 1996, wurden die IUPs direkt nach einer Abtreibung gelegt. Nachuntersuchungen erfolgten nach einem, sechs und zwölf Monaten und im Anschluss jährlich.

Charakteristika	Silver lily		Gold lily	
	n	%	n	%
Anzahl der Ärzte	60	n.a.	58	n.a.
Anzahl der gelegten IUPs				
a) gesamt	3386	100,00	4116	100,00
b) von einem Arzt gelegtes IUP				
- Durchschnitt	55	n.a.	69	n.a.
- Mittelwert	32	n.a.	51	n.a.
- Minimum	1	0,18	1	0,12
- Maximum	276	8,15	334	8,11

Tabelle 2: Anzahl der von verschiedenen Ärzten gelegten IUPs

Die IUPs wurden von unterschiedlichen Ärzten gelegt (vgl. Tabelle 2). So können die erzielten Ergebnisse allgemeingültige Eigenschaften aufzeigen.

Zusätzlich zu den üblichen *prozentualen*, *durchschnittlichen* und *mittleren* Kalkulationen, wurde die *Life-Table* Methode (ausgearbeitet von *Potter* [3], weiterentwickelt und vorgeschlagen von *Tietze* und *Lewit* [1, 2]) gemäß der neuesten Ausgabe des Computerprogramms *Lifetab* [4] angewandt. Die statistischen Unterschiede wurden per χ^2 -Test errechnet. Für Vergleiche, die auf anderen als der *Life-Table*-Methode basieren, wurden auch die *Pearl Indices* (PI) errechnet [6]. Hierbei wurden die Daten für 100 Frauen bei einer Verweildauer von einem Jahr auf der Basis der gesamten Verweildauer (179 bzw. 135 Monate) errechnet.

II. ERGEBNISSE

2.020 und 63 Silverlily-Fälle sowie 2.294 und 63 Goldlily-Fälle konnten jeweils am Ende des ersten und des zehnten Jahres in Betracht gezogen werden. Die Gesamtzahl der Monate, während der die IUPs lagen, betrug 103.836 bzw. 115.158. Tabelle 3 zeigt die für das Ende des ersten und des zehnten Jahres errechneten Daten. Die Fortsetzungsrate ist hoch. All diese Daten machen in Verbindung mit der Tatsache, dass mehr als 65 anerkannte Spezialisten das Legen der IUPs übernahmen, statistische Kalkulationen möglich.

Charakteristika	Silverlily		Goldlily	
	12 Monate	120 Monate	12 Monate	120 Monate
Verweildauer (Monate)	28.664	102.725	33.170	114.840
Anzahl der Fälle	2.020	63	2.294	6
				3
Rate der typischen Abbrüche ¹	13,9 ²	79,9 ³	11,82	72,63
Fortsetzungsrate	86,12	20,13	88,22	27,43

Tabelle 3: Hauptcharakteristika im ersten und in den drei Folgejahren

Bis zum Ende des ersten Jahres wurden 348 Silber-Kupfer-IUPs (10,3%) und 336 Gold-Kupfer-IUPs (8,2%) aus verschiedenen Gründen gezogen. Die entsprechenden Daten für die ersten 120 Monate sind jeweils 1.238 (36,6%) und 1.206 (29,3%). Tabelle 4 zeigt die gesamte kumulative *Life-Table*-Rate sowie die *Pearl Indices* (PI) für die gesamte Verweildauer.

¹ Gesamte kumulative *Life-Table*-Rate, errechnet für 100 Patientinnen (Typische Abbrüche: Schwangerschaft, Abstoßung, Entfernen wegen Blutung(en)/Schmerzen, andere medizinische Gründe, geplante Schwangerschaft und andere persönliche Gründe)

² Statistisch signifikante Unterschiede ($\chi^2 = 5,1724$; $p < 0,025$)

³ statistisch signifikante Unterschiede ($\chi^2 = 10,9533$; $p < 0,005$)

Abbrüche	Silverlily							Goldlily						
	1-12 Monate			1-120 Monate			1-179	1-12 Monate			1-120 Monate			1-135
	n	Rate ⁴	PI	n	Rate ⁴	PI	PI	n	Rate ⁴	PI	n	Rate ⁴	PI	PI
Schwangerschaft	15	0,65	0,63	93	9,79	1,09	1,09	19	0,73	0,69	118	9,68	1,23	1,24
Abstoßung	46	1,87	1,93	114	12,90	1,33	1,34	55	1,94	1,99	145	12,37	1,52	1,51
Entfernen														
Blutung(en)/Schmerzen	146	6,11	6,11	410	37,13	4,79	4,81	146	5,34	5,28	406	33,71	4,24	4,25
Andere med. Gründe	52	2,17	2,18	206	27,03	2,41	2,44	60	2,20	2,17	197	19,21	2,06	2,07
Gepl. Schwangerschaft	59	2,65 ⁵	2,47	281	26,98 ⁶	3,28	3,26	34	1,325	1,23	208	17,686	2,17	2,18
Andere pers. Gründe	30	1,23	1,26	134	23,51	1,57	1,61	22	0,84	0,80	132	21,60	1,38	1,41
Gesamt	348	13,90 ⁷	14,57	1.238	79,87 ⁸	14,46	14,54	336	11,817	12,16	1.206	72,648	12,60	12,66

Tabelle 4: Gesamte kumulative Life-Table-Rate sowie Pearl Indices (PI) für die gesamte Verweildauer

Die Entfernungsraten am Ende des ersten Jahres sind in beiden Gruppen annähernd gleich, außer in den Fällen geplanter Schwangerschaften; insgesamt gab es jedoch weniger Abbrüche in der größeren Goldlily-Gruppe (1.026) als in der Silverlily-Gruppe (1.238)

Obwohl die Zahlen an sich beachtenswert sind, genügt deren Veröffentlichung und die reine Errechnung von Prozentanteilen nicht für objektive Vergleiche. Bedeutsamere Information kann erst von der Errechnung der Pearl Indices (basierend auf 100 Patientinnen und einem Jahr Verweildauer) und der gesamten kumulativen Life-Table-Raten abgeleitet werden

Die Rate der ungewollten *Schwangerschaften* ist bei der Errechnung sowohl per LT- als auch per PI-Methode sehr niedrig. Die Daten am Ende des ersten Jahres betragen 0,65 und 0,63 für die Silverlily- sowie 0,73 und 0,69 für die Goldlily-Gruppe, was bedeutet, dass beide IUPs so sicher wie oder unter bestimmten Umständen sicherer als hormonale Verhütungsmittel sind. Am Ende des zehnten Jahres sind die LT-Ergebnisse ebenfalls positiv (Silverlily: 9,79; Goldlily: 9,68); die PI-Ergebnisse wurden auch für 120 Monate errechnet und betragen jeweils 1,09 und 1,23. Obwohl die Ergebnisse der Silverlily-Gruppe nach einem und nach zehn Jahren etwas positiver sind, gibt es keine statistischen Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Die für die gesamte Verweildauer (103.836 bzw. 115.158 Monate) kalkulierten Pearl Indices sind 1,09 für das Silverlily-IUP und 1,24 für das Goldlily-IUP. Diese Daten belegen, dass beide Typen zu den wirkungsvollsten Verhütungsmitteln gehören.

In vorangegangenen Berichten war die *Abstoßungsrate* der Goldlily, errechnet durch die LT-Methode, bedeutend besser als die der Silverlily. Dies wird hier nicht bestätigt. Am Ende des ersten Jahres sind die LT-Rate und der PI der Silverlily 1,87 bzw. 1,93, wohingegen die entsprechenden Raten der Goldlily 1,94 bzw. 1,99 betragen. Am Ende des zehnten Jahres betragen die LT-Raten 12,90 für die Silverlily und 12,37 für die Goldlily. Der PI, kalkuliert für den gesamten Zeitraum der Studie, beträgt 1,34 bzw. 1,53 (cf. Tabelle 4). Dies bedeutet, dass jährlich eine Abstoßungsrate von 1,3% - 1,5% erwartet werden muss.

In vorangegangenen Berichten war die *Entfernungsraten* der Goldlily auf Grund von *Blutung(en)/Schmerzen*, errechnet durch die LT-Methode, bedeutend besser als die der Silverlily. Dies wird hier nicht bestätigt. Am Ende des ersten Jahres liegen sowohl die LT-Rate und der PI der Silverlily bei 6,11, wohingegen die entsprechenden Raten der Goldlily 5,34 bzw. 5,28 betragen. Am Ende des zehnten Jahres betragen die gleichen Parameter 33,13 bzw. 4,79 für die Silverlily und 33,71 bzw. 4,24 für die Goldlily. Der PI, kalkuliert für den gesamten Zeitraum der Studie, beträgt 4,81 bzw. 4,25. Diese Daten sind im Vergleich mit Daten in der internationalen Fachliteratur recht positiv; beide IUPs gehören zu den besten Spiralen.

Entfernungen wegen *anderer medizinischer Gründe* hatten eine Vielzahl von Ursachen, die nicht unbedingt direkt mit der liegenden Spirale zu tun hatten (z.B. Entfernen während einer Operation nach einem Unfall). Es gibt, was die LT-Daten angeht, weder nach einem (2,17 gegenüber 2,20) noch nach zehn Jahren (27,03 gegenüber 19,21) statistische Unterschiede zwischen den beiden IUP-Typen. Nach Ende der verbleibenden Zeit betragen die PI 2,44 für die Silverlily und 2,07 für die Goldlily. Zusammenfassend: die Ergebnisse sind niedrig, was die gute Qualität der in beiden Gruppen gelegten IUPs belegt.

Geplante Schwangerschaften und *andere persönliche Gründe* gehören bei der Beurteilung der Spiralen nicht zu den ausschlaggebenden Aspekten. Es ist jedoch erwähnenswert, dass sowohl nach einem als auch nach zehn Jahren weniger Patientinnen aus der Goldlily-Gruppe um ein Entfernen des IUPs auf Grund einer geplanten Schwangerschaft baten ($p < 0,005$). Praktisch keine Unterschiede konnten in irgendeinem Monat während der Untersuchungszeit bei Abbrüchen wegen *anderer persönlicher*

4 Gesamte kumulative Life-Table-Rate, errechnet für 100 Patientinnen

5 $\chi^2 = 9,8573$; $p < 0,005$

6 $\chi^2 = 19,7921$; $p < 0,005$

7 $\chi^2 = 5,1724$; $p < 0,025$

8 $\chi^2 = 10,9533$; $p < 0,005$

Gründe beobachtet werden.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Gesamtzahl der *Abbrüche* am Ende des ersten Jahres 13,90 für die Silverlily und 11,81 für die Goldlily betrug. Die entsprechenden Daten nach 120 Monaten sind 79,97 bzw. 72,64. Zu beiden Zeitpunkten ist der Unterschied ($p < 0,025$ and $p < 0,005$) wegen der größeren Anzahl an geplanten Schwangerschaften in der Silverlily-Gruppe statistisch signifikant. Der PI, errechnet auf Grundlage der gesamten Verweildauer (179 und 135 Monate), beträgt 14,54 für das Silverlily- und 12,66 für das Goldlily-IUP.

Die *Fortsetzungsrate* für die Silverlily betrug am Ende des ersten Jahres 86,10 und am Ende des zehnten 20,13, während für die Goldlily die entsprechenden Daten 88,19 bzw. 27,36 sind. Die Unterschiede – so wie die bei den Daten zu geplanten Schwangerschaften – sind signifikant.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl das Legen der IUPs nicht wahllos geschah, sind die demographischen und gynäkologischen Charakteristika in beiden Gruppen aus allen Perspektiven sehr ähnlich und daher vergleichbar. Auf Grund der großen Anzahl an untersuchten Fällen sind statistische Schlussfolgerungen möglich. Die Analyse der zehnjährigen *Human-IV*-Untersuchungen belegen, dass sowohl die Silverlily als auch die Goldlily wirkungsvolle und sichere Verhütungsmittel sind. Was das *Entfernen* der IUPs angeht, so gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Typen.

Die Gesamtergebnisse (gesamte Entfernungs- und Fortführungsrate) sind für die Gold-Kupfer-Spirale bedeutend besser als für die Silber-Kupfer-Spirale. Dies beruht nur auf dem Wunsch der Patientinnen in der Silverlily-Gruppe um Abbruch auf Grund von geplanten Schwangerschaften; dies liegt eventuell daran, dass die meisten Patientinnen, die sich für das teurere Goldlily-IUP entschieden hatten, das sie wohl für wirkungsvoller hielten, ihre Familienplanung bereits abgeschlossen hatten.

Im Bericht über die ersten vier Jahre der Studie fanden wir bedeutend niedrigere Daten über Abbrüche auf Grund von *Abstoßungen* und *Blutung(en)/Schmerzen* für die Goldlily. Dies wird hier nach der Analyse von mehr Fällen über einen viel längeren Zeitraum nicht bestätigt. Es wird jedoch bestätigt, dass sowohl die Silverlily als auch die Goldlily wirkungsvolle und sichere Verhütungsmittel sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse nach zehn Jahren der Studie kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass beide IUPs für länger als die ursprünglich vorgeschlagenen sieben Jahre Sicherheit vor einer ungewollten Schwangerschaft bieten. Sie sind unter klinischen Gesichtspunkten über einen Zeitraum von zehn Jahren sicher. Da in dieser Untersuchung die Zahl der erreichbaren Patientinnen bis zum Ende des zehnten Jahres unter 100 fiel, können endgültige Ergebnisse über dieses und die Folgejahre nur in einer Studie, die auf einer höheren Anzahl von Fällen beruht, erzielt werden.

IV. LITERATUR

1. Tietze, C./Lewit, S. (1973). "Recommended Procedures for the Statistical Evaluation of Intrauterine Contraception." In: *Studies in Family Planning* Feb. 4(2): 35-42.
2. Tietze, C. (1967). "Intra-uterine Contraception: Recommended Procedures for Data Analysis." In: *Studies in Family Planning* 1/18, Supplement: 1-6.
3. Potter, R.G. (1966). "Application of life table techniques to measurement of contraceptive effectiveness." In: *Demography* 3(2): 297-304.
4. Lifetab v7, International Fertility Research Program, Research Triangle Park, North Carolina, USA, 1978.
5. Lifetables 2000 v 1.45: <www.raylor.com/lt2000>.
6. Pearl, R. (1939). *The natural history of population*. Oxford University Press. London.

Debrecen, 5. März 2006 Dr. István Batár