

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Hormonimplantate zur Kontrazeption bei der Frau

Rabe T, Ahrendt HJ, Merkle E, Peters K, Albring C

Bitzer J, Bühling KJ, Egarter C, König K, Ludwig M

Merki G, Mueck AO

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2013; 10 (3), 168-180

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



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Hormonimplantate zur Kontrazeption bei der Frau*

T. Rabe¹, H.-J. Ahrendt², E. Merkle³, K. Peters⁴ und der Arbeitskreis „Kontrazeption bei der Frau“: C. Albring⁵, J. Bitzer⁶, K. J. Bühling⁷, C. Egarter⁸, K. König⁹, M. Ludwig¹⁰, G. Merki¹¹, A. O. Mueck¹²

Hormonimplantate sind Kontrazeptiva, die, subdermal implantiert, über einen längeren Zeitraum eine zuverlässige Kontrazeption bieten. Als Träger werden inerte oder biologisch abbaubare Stäbchen oder Kapseln verwendet, die das jeweilige Steroid kontinuierlich über einen längeren Zeitraum freisetzen.

Seit 1966 forscht das Population Council in New York an der Langzeitkontrazeption mit subdermalen Hormonimplantaten. Diese bestehen aus einem oder mehreren kleinen, flexiblen Stäbchen oder aus einer Kapsel, die unter die Haut des Oberarmes eingesetzt werden. Sie setzen dort je nach Produkt die Gestagene Megestrolacetat, Norethindron, Norgestrinon oder Etonogestrel über einen Zeitraum von 1–5 Jahren frei.

Norplant® bestand aus 6 Stäbchen. Jedes dieser Stäbchen enthält 36 mg Levonorgestrel. Die Wirkdauer dieser 6 Stäbchen betrug insgesamt 5 Jahre; seit 2008 wird es nicht mehr vermarktet.

Norplant II® (Jadelle®), das Nachfolgeprodukt von Norplant®, besteht aus 2 flexiblen Silikonstäbchen (43 mm × 2,5 mm) mit jeweils 75 mg Levonorgestrel und hat ebenfalls eine Wirkdauer von 5 Jahren. In China ist das gleiche Produkt unter dem Namen Sinoplant im Handel.

Implanon® ist ein etonogestrelfreisetzendes Hormonimplantat, das im Jahr 2000 von Organon (jetzt MSD) zugelassen wurde. Das Stäbchen von 4 cm Länge und 2 mm Durchmesser besteht aus 40 % Ethylvinylacetat (EVA) und 60 % 68-mg-Etonogestrel (3-Keto-Desogestrel). Die Wirkdauer beträgt nach subdermalen Implantation 3 Jahre. Der Pearl-Index liegt nach Herstellerangaben unter 0,1. Insofern zählt es zu den sicheren Verhütungsmethoden. Der Wirkspiegel sinkt in Abhängigkeit vom Körpergewicht mit der Zeit ab. Klinische Erfahrungen mit Implanon® bei adipösen Frauen im 3. Jahr der Anwendung sind beschränkt. Eine Voraussetzung für die Zuverlässigkeit ist die korrekte Einlage. Unter Implanon® gibt es Fälle, in denen das Stäbchen nicht korrekt eingelegt wurde. Dies kann dazu führen, dass das Verhütungsstäbchen nicht ertastet werden kann und schwer auffindbar ist. Um eine sichere Anwendung zu vereinfachen und die Lokalisation zu erleichtern, wurde mit Implanon NXT® das System weiterentwickelt. Als sehr häufige Nebenwirkungen werden Akne, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Mastalgie, vaginale Infektionen und Blutungsstörungen beschrieben. Wechselwirkungen mit Breitbandantibiotika, Johanniskraut, einigen Antiepileptika und Psychopharmaka sind bekannt. Hormonimplantate können auch angewandt werden, wenn Frauen aus bestimmten gesundheitlichen Gründen keine östrogenhaltigen Kontrazeptiva anwenden dürfen oder diese nicht vertragen.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Implanon® auch gegen starke Dysmenorrhoe wirksam ist. Das Präparat ist dafür jedoch nicht zugelassen. Eine Anwendung aus dieser Indikation stellt einen Off-Label-Use dar und schließt eine Kostenübernahme/-erstattung durch die gesetzliche Krankenkasse meist aus.

Schlüsselwörter: Hormonimplantat, subdermal, Kontrazeption, Einlage, Entfernung, Nebenwirkungen

Hormonal Implants and Female Contraception. Hormonal implants are subdermally inserted contraceptives that provide reliable contraception for a lengthy period of time. The matrices are inert or biologically degradable rods or capsules which release the respective steroid continuously over a lengthy period of time. The Population Council in New York has studied long-term contraception with subdermal hormonal implants since 1966. The hormone implants consist of one or several small flexible rods or a capsule inserted under the skin of the upper arm. Depending on the product, they release the progestins megestrol acetate, norethindrone, norgestrinone or etonogestrel for a period of 1 year to 5 years.

Norplant® was composed of six rods. Each rod contains 36 mg of levonorgestrel. The total duration of action of these 6 rods was 5 years. The product has not been marketed since 2008.

Norplant II® (Jadelle®), Norplant®'s successor product, is composed of two flexible silicone rods (43 mm × 2.5 mm) each containing 75 mg of levonorgestrel and also has a duration of action of 5 years. The same product is commercially available in China under the name Sinoplant.

Implanon® is an etonogestrel-releasing hormonal implant launched by Organon (now MSD) in 2000. The rod is 4 cm long and 2 mm in diameter and is composed of 40% ethylene vinyl acetate (EVA) and 60% (68 mg) etonogestrel (3-keto-desogestrel). The duration of action after subdermal implantation is 3 years. The Pearl Index is below 0.1 according to information supplied by the manufacturer, making it a reliable contraceptive method. The concentration falls over time at a rate that depends on body weight. Clinical efficacy data with Implanon® in obese women in the third year of use is scarce. Accurate placement is crucial to the product's reliability. There are reports of incorrect insertion of the Implanon® rod, possibly making the contraceptive rod impossible to palpate and difficult to find. To make the product easier to use safely and simpler to locate, the system was upgraded with Implanon NXT®. Very common side effects are acne, headache, weight gain, mastalgia, vaginal infections and bleeding disorders. Interactions with broad-spectrum antibiotics, St. John's wort, a number of antiepileptic agents and mood-altering drugs have been documented. Hormonal implants can also be used by women unable to use estrogen-containing contraceptives for particular health reasons or due to intolerance.

Clinical studies have shown that Implanon® is also effective in treating heavy dysmenorrhea. However, the product is not approved for that purpose. Its use in this therapeutic indication is an off-label use and will in most cases not be paid for or reimbursed by statutory health insurance providers.

J Reproduktionsmed Endokrinol 2013; 10 (3): 168–80.

Key words: hormonal implants, subdermal, contraception, placement, displacement, adverse reaction

* Dieser Beitrag ist Bestandteil der Leitlinie „Empfängnisverhütung“ aus: T. Rabe et al. Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie; 2012 (s. www.seminarbuch-gyn-endo.de).

Alle Links zuletzt gesehen: 15. März 2013.

Eingegangen: 28.01.2013; akzeptiert nach Revision: 08.03.2013

Aus: ¹Universitäts-Frauenklinik Heidelberg; ²Praxis für Frauenheilkunde, Klinische Forschung und Weiterbildung, Magdeburg; ³Bad Reichenhall; ⁴Hamburg; ⁵Berufsverband der Frauenärzte e.V., Hannover; ⁶Basel; ⁷Hormonsprechstunde, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ⁸Universitäts-Frauenklinik Wien, Österreich; ⁹Berufsverband der Frauenärzte, Steinbach; ¹⁰Amadeus, Zentrum für Endokrinologie – Kinderwunsch – Pränatale Medizin im Barkhof, Hamburg; ¹¹Universitätsspital Zürich, Schweiz; ¹²Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 440; E-Mail: thomas_rabe@yahoo.de

■ Einleitung

Von Juni 2000 bis 2011 gab es in Deutschland das subdermale Implantat Implanon®, seit 2010 gibt es das Implanon NXT® zur Langzeitkontrazeption. Es setzt über 3 Jahre kontinuierlich Etonogestrel (3-Keto-Desogestrel, ENG) frei.

■ Entwicklung

Seit 1966 forscht das Population Council in New York an der Langzeitkontrazeption mit subdermalen Hormonimplantaten. Diese bestehen aus einem oder mehreren kleinen, flexiblen Stäbchen oder aus einer Kapsel, die unter die Haut des Oberarmes eingesetzt werden. Sie setzen dort je nach Produkt die Gestagene Megestrolazetat, Norethindron, Norgestrinon oder Etonogestrel über einen Zeitraum von 1–5 Jahren frei [1, 2].

1986 wurde mit Norplant® in Finnland das erste subdermale Implantat zugelassen. Inzwischen wenden weltweit mehr als 11 Millionen Frauen subdermale Implantate zur Schwangerschaftsverhütung an [3]. Norplant® besteht aus 6 Stäbchen. Jedes dieser Stäbchen enthält 36 mg Levonorgestrel. Die Wirkdauer dieser 6 Stäbchen beträgt insgesamt 5 Jahre (Tab. 1; Abb. 1).

Norplant II® (Jadelle®) besteht aus 2 flexiblen Silikonstäbchen (43 mm × 2,5 mm) mit jeweils 75 mg Levonorgestrel und hat ebenfalls eine Wirkdauer von 5 Jahren. Es ist das Nachfolgeprodukt von Norplant® [4, 5] (Tab. 1; Abb. 1).

Beide Implantate unterscheiden sich bei 5-jähriger Anwendung nicht wesentlich in der Medikamentenfreisetzung, in der Schwangerschaftsrate und in den Nebenwirkungen.

■ Desogestrelhaltige Hormonimplantate

Implanon® ist ein subdermales Langzeitkontrazeptivum mit einer Wirkdauer von 3 Jahren. Das Stäbchen von 4 cm Länge und 2 mm Durchmesser besteht aus 40 % Ethylvinylacetat (EVA) und 60 % 68 mg Etonogestrel (3-Keto-Desogestrel). Unter Implanon® gibt es Fälle, in denen das Stäbchen nicht korrekt eingelegt wurde. Dies kann dazu führen, dass

Tabelle 1: Hormonimplantate im Vergleich. In Deutschland sind nur Implanon® und Implanon NXT® (MSD) zugelassen.

	Implanon NXT®	Jadelle®	Sino-implant (II)
Hersteller	MSD	Bayer HealthCare	Shanghai Dahua, Pharmaceutical, China
Formulation	1 Stäbchen mit 68 mg Etonogestrel	2 Stäbchen mit je 75 mg Levonorgestrel	2 Stäbchen mit je 75 mg Levonorgestrel
Wirkdauer nach Produktinformation	3 Jahre	5 Jahre	4 Jahre
Trokare	Einmalartikel; bereits vorgeladener Inserter	Einmalartikel; auto-klavierbar	Einmalartikel

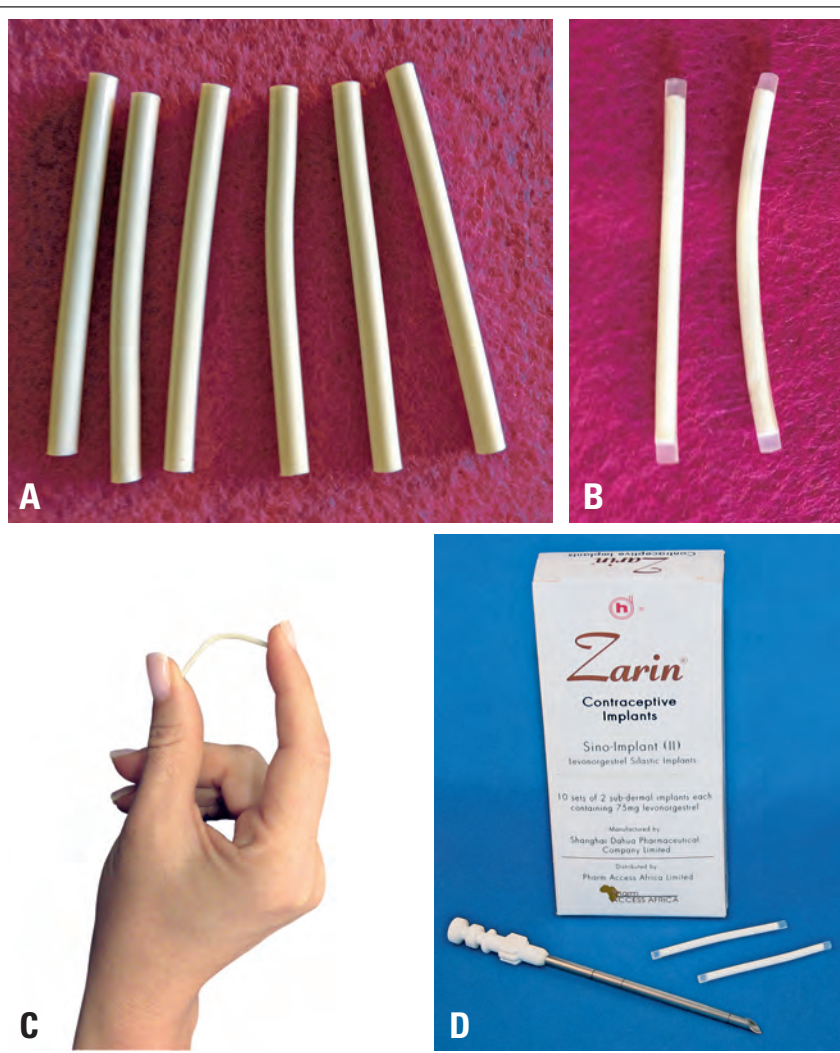


Abbildung 1: Hormonimplantate. (a) Norplant (Pfizer, früher Wyeth Pharmaceuticals, USA; 1991–2002 auf dem Markt); (b) Norplant II, identisch mit Jadelle (Pfizer, früher Wyeth Pharmaceuticals, USA); (c) Implanon NXT® (© MSD); (d) Sino-Implant II (© Shanghai Dahua Pharmaceutical Co. Ltd.). Alle Abbildungen: Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

das Verhütungsstäbchen nicht ertastet werden kann und schwer auffindbar ist. Um eine sichere Anwendung zu vereinfachen und die Lokalisation zu erleichtern, wurde mit Implanon NXT® das System weiterentwickelt (Tab. 1; Abb. 1, 2).

Implanon NXT® hat als subkutanen Langzeitkontrazeptivum eine Wirkdauer

von 3 Jahren. Das Verhütungsstäbchen hat die gleiche Farbe und Maße (4 cm Länge und 2 mm Durchmesser) und Inhaltsstoffe (37 % Ethylvinylacetat [EVA] Copolymer, 60 % kristallines disperses Etonogestrel [68 mg 3-Keto-Desogestrel]) wie Implanon®, enthält aber zusätzlich 3 % Bariumsulfat. Damit ist das Stäbchen röntgenologisch dar-

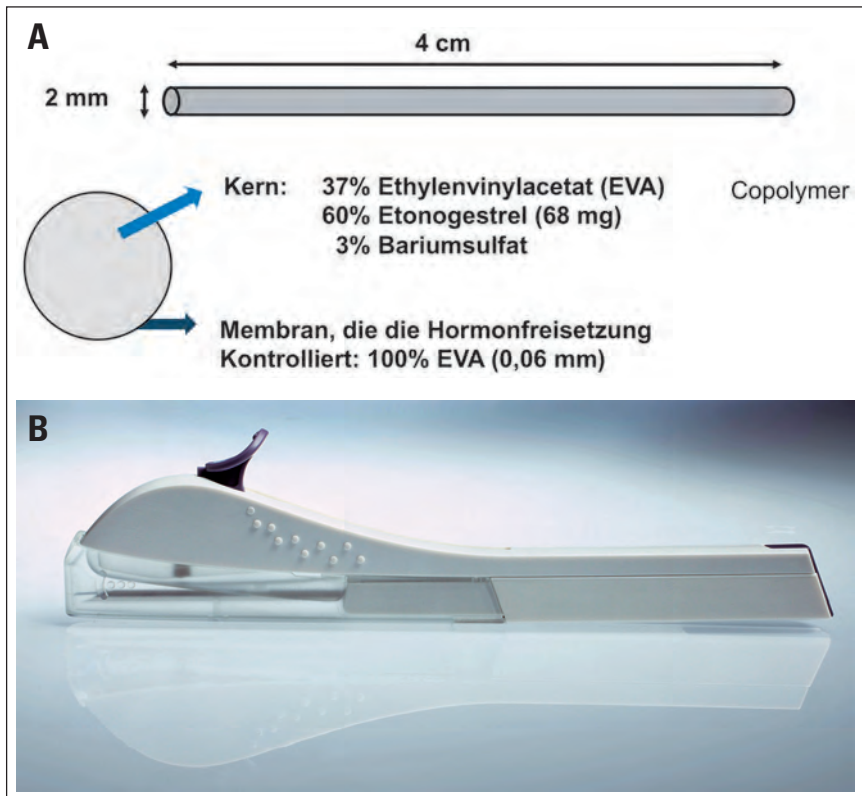


Abbildung 2: Implanon NXT® (MSD). (a): Aufbau von Implanon NXT®; (b): Implanon NXT® Insertor. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von MSD.

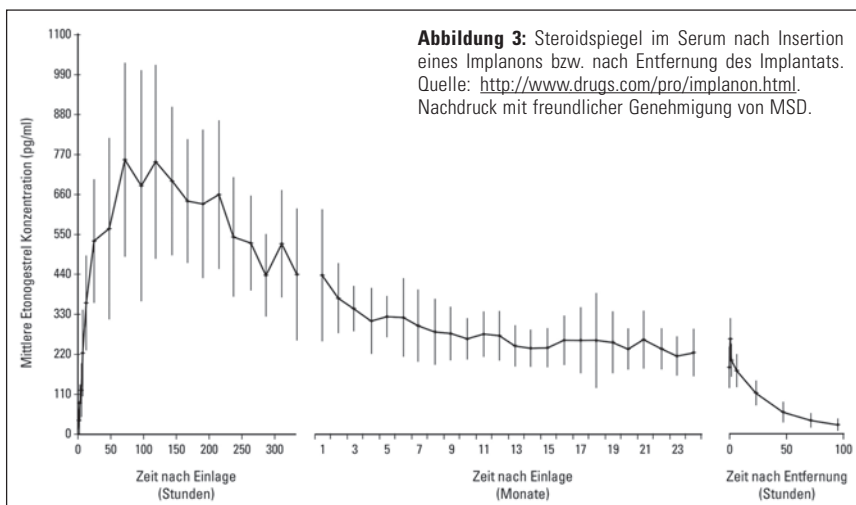


Abbildung 3: Steroidspiegel im Serum nach Insertion eines Implanons bzw. nach Entfernung des Implantats. Quelle: <http://www.drugs.com/pro/implanon.html>. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von MSD.

stellbar. Zusätzlich wurde ein neuer Einwegapplikator entwickelt, der ein zu tiefes Einlegen des Implantates weitgehend verhindert.

Implanon NXT® setzt wie Implanon® in den ersten Wochen täglich 60–70 µg/Tag Etonogestrel (ENG) frei [6]. Am Ende des ersten Jahres sinkt die Freisetzungsrate auf ca. 35–45 µg/Tag, bis zum Ende des zweiten Jahres auf 30–40 µg/Tag und bis zum Ende des dritten Jahres auf 25–30 µg/Tag.

Wirkungsweise

Die kontrazeptive Wirkung des Implantats wird durch die zentrale Hemmung der Ovulation und die periphere Beeinflussung des Zervixschleims erzielt. Etonogestrel ist der aktive Metabolit des Desogestrels und besitzt bei höheren Dosierungen eine schwache androgene Partialwirkung. Es besteht eine schnelle Reversibilität, 100 Stunden nach Entfernung des Implantates ist ENG im Serum nicht mehr nachweisbar (Abb. 3).

Kontrazeptive Sicherheit

Implanon® hat eine kontrazeptive Sicherheit von mehr als 99 %. In klinischen Studien wurden nie Schwangerschaften beobachtet [7]. Der ermittelte Pearl-Index von Implanon® beträgt somit 0,00 (95 %-CI: 0,00–0,14), basierend auf 35.057 Zyklen [8].

Pearl-Index von Implanon NXTR®: 0,031 (0,00–0,14), basierend auf Post-Marketing-Erfahrungen über 9 Jahre. Pearl-Index im 1. Jahr: 0,021, im 2. Jahr 0,034 und im 3. Jahr 0,054 [7]. Review von 11 Studien von 1998–2007 bei 24.100 Zyklen. Es ist jedoch festzustellen, dass in der Praxis keine Methode eine 100%ige Wirksamkeit aufweist.

Nebenwirkungen (nach Fachinformation)

Sehr häufig (> 10 %): Brustspannen und -schmerzen, Infektionen der Vagina, irreguläre Blutungen, Akne, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme.

Häufig (< 1/10, ≥ 1/100): Schwindel, depressive Zustände, emotionale Labilität, Nervosität, verminderte Libido, Appetitzunahme, abdominale Schmerzen, Ovarialzysten, Nausea, Flatulenz, Gewichtsabnahme, Dysmenorrhoe, grippeähnliche Symptome, Schmerzen, Müdigkeit, Hitzewallungen, Alopezie, Schmerzen oder Reizung an der Injektionsstelle.

Gelegentlich (< 1/100, ≥ 1/1000): Anaphylaktische Reaktionen, Pharyngitis, Rhinitis, Arthralgien, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Dysurie, Harnwegsinfektionen, Leukorrhoe, vaginale Beschwerden, Pruritus, genitaler Pruritus, Hautausschlag, Hypertrichosis, Angioödem, Migräne, Angstzustände, Brustvergrößerung, Galactorrhoe, Rückenschmerzen, Fieber, Ödeme, Myalgien, Gelenk- und Knochenschmerzen, Hypertonie.

Die Einlage oder das Entfernen von Implanon® kann Hämatome, leichte lokale Infektionen, Schmerz oder Jucken hervorrufen. Es können Fibrosen oder Narbenbildung an der Implantationsstelle vorkommen.

Gegenanzeigen

– Aktive venöse thromboembolische Erkrankungen (nach Fachinformation von Implanon NXT®). Bei Auf-

treten einer Thrombose sollte das Präparat entfernt werden.

- Schwere Lebererkrankungen bis zur Normalisierung der Leberfunktionswerte, Lebertumoren (benigne oder maligne),
- Sexualhormonabhängige Tumoren (auch Brustkrebs in der Anamnese)
- Vorliegen oder Verdacht auf eine Schwangerschaft
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, insbesondere solchen, die hepatische Cytochrom-P450-Enzyme induzieren, können zu erhöhter Clearance von Sexualhormonen führen. Zwischenblutungen und/oder Versagen des Konzeptionsschutzes können die Folge sein. Dazu gehören u. a. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und Arzneimitteln zur HIV-Therapie (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Nevirapin, Efavirenz) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Griseofulvin und das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut. Die Anwendung einer nicht-hormonellen Verhütungsmethode soll während der gesamten Dauer und 28 Tage nach Ende der Behandlung erfolgen.

Vorteile von Implanon® und Implanon NXT®

- Langzeitkontrazeption über 3 Jahre
- Vermeidung von östrogenbedingten Nebenwirkungen
- Reduzierung zyklusabhängiger Symptome
- Möglichkeit der Anwendung bei Kontraindikationen für Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate
- hohe kontrazeptive Sicherheit
- niedrige und gleichmäßige Gestagendosierung
- deutliche Linderung zyklusbedingter Beschwerden (zyklische Migräne, Dysmenorrhoe, u. a.)
- sonstige Vorteile der herkömmlichen östrogenfreien Pille (z. B. Anwendung während der Stillzeit)
- schnelle Reversibilität
- Compliance-Unabhängigkeit.

Nachteile

- Nichtvorhersagbarkeit von Spottings und Durchbruchblutungen
- Verschlechterung einer bestehenden Akne ist möglich.

■ Die Beratung der Patientin

Die klinische Praxis von 10 Jahren Erfahrung hat gezeigt, dass die vorbereitende Beratung der Patientin entscheidend für die Compliance und Liegedauer des Implantates ist [9].

Folgende Faktoren sind in die Entscheidung des Legens eines Implantates mit einzubeziehen:

- Ausschluss gynäkologischer Erkrankungen
- Ausschluss von irregulären Blutungen und submukösen Myomen
- Beurteilung des Menstruationszyklus mit und ohne hormonale Kontrazeptiva: Blutungsstärke, Blutungsdauer, Zusatzblutungen
- Beurteilung des Hautbildes mit und ohne hormonale Kontrazeptiva
- Implanon NXT® ist für die subkutan hormonale Kontrazeption zugelassen und sollte ausschließlich für diese Indikation eingesetzt werden
- Implanon NXT® ist nicht indiziert bei Frauen mit irregulären Blutungen in der Anamnese
- Implanon NXT® hat im Gegensatz zum LNG-Intrauterinsystem keine Zusatzindikation zur therapeutischen Anwendung bei Frauen mit Hypermenorrhoeen und Zusatzblutungen.

Eine 3-monatige Anwendung der östrogenfreien Pille oder Minipille vor Einsetzen des Implanon® scheint sich vorteilhaft auf mögliche spätere Zusatzblutungen auszuwirken.

■ Einlage von Implanon NXT® (nach Fachinformation)

Voraussetzung

Für eine erfolgreiche Anwendung und spätere Entfernung von Implanon NXT® ist eine gemäß den Anweisungen korrekt und sorgfältig durchgeführte Einlage des Implantats unter die Haut, in den weniger beanspruchten Arm, erforderlich. Die Implantation sollte daher nur von Ärzten durchgeführt werden, die mit der Technik des Einlegens und Entfernens von Implanon NXT® vertraut sind. Sowohl der Arzt als auch die Anwenderin sollten nach Einlage das Implantat unter der Haut der Anwenderin fühlen können.

Einlageort

Das Implantat sollte subkutan direkt unter die Haut auf der Innenseite des weniger beanspruchten Oberarms eingelegt werden. Wird das Implantat zu tief eingelegt, könnte es zu Nerven- oder Gefäßverletzungen kommen. Zu tiefe oder inkorrekte Einlagen sind verbunden mit Parästhesien (durch Nervenschädigung) und Wanderungen des Implantats (durch Einlage in den Muskel oder die Faszie) sowie in seltenen Fällen mit Einlage in einem Blutgefäß. Darüber hinaus könnte das Implantat nicht tastbar sein, wenn es zu tief eingelegt wurde, und die Lokalisation und/oder die Entfernung könnte(n) Schwierigkeiten bereiten.

Die Einlage von Implanon NXT® soll unter aseptischen Bedingungen und ausschließlich von einem mit dieser Technik vertrauten qualifizierten Arzt durchgeführt werden. Die Einlage des Implantats darf nur mit dem vorgeladenen Applikator durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, dass der Arzt während des gesamten Einlageverfahrens sitzt.

Bei der Einlage sollte sich die Anwenderin mit dem Rücken auf die Untersuchungsliege legen und den weniger beanspruchten Arm am Ellenbogen nach außen abwinkeln, sodass ihr Handgelenk parallel zum Ohr oder ihre Hand nahe am Kopf liegt (Abb. 4a).

Die Insertionsstelle sollte an der Innenseite des weniger beanspruchten Oberarms, ca. 8–10 cm (3–4 Inches) oberhalb des medialen Epikondylus des Oberarmknochens liegen.

Setzen von 2 Markierungen mit einem sterilen Marker: Zuerst wird der Punkt markiert, an dem das Implantat eingelegt wird, dann folgt eine weitere Markierung einige Zentimeter proximal von der ersten Markierung (Abb. 4b). Diese zweite Markierung dient später als Orientierungshilfe beim Einlegen.

Reinigen der Insertionsstelle mit einem Desinfektionsmittel.

Betäuben der Fläche rund um die Insertionsstelle (z. B. mit 2 ml Lidocain [1 %], das direkt unter die Haut entlang des vorgesehenen Insertionskanals gespritzt wird).

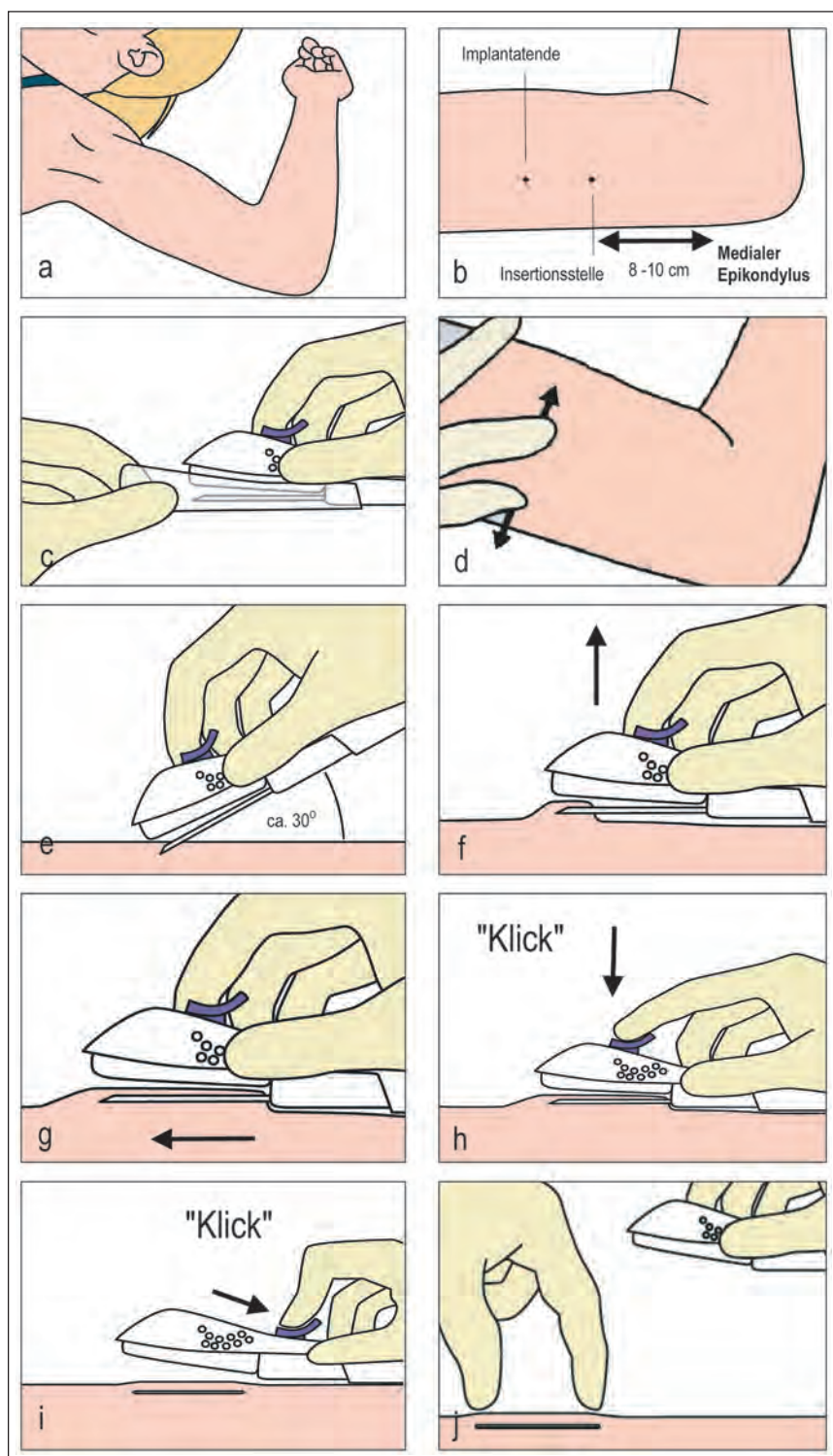


Abbildung 4: Einlage eines Implanon NXT® (nach Fachinformation). (a): Oberarmmuskulatur des nicht-dominanten Arms; (b): Implantationsstelle, ca. 8–10 cm oberhalb des Ellenbogengelenks an der Oberarmmuskulatur; (c): Vorbereiten des Implanon NXT®; (d): Anspannen der Haut an der geplanten Insertionsstelle; (e): Einführen der Insertionsnadel im Winkel von 30 Grad; (f): Senken des Applikators in eine horizontale Position. Während der Insertion vorgeschoben wird, wird die Haut angehoben; (g): Einführen der Nadel in ihrer gesamten Länge; (h): Entriegeln des lila Schiebers durch leichten Druck nach unten; (i): Bewegen des lila Schiebers bis zum Anschlag nach hinten, dabei wird der Applikator (falls notwendig) mit der freien Hand festgehalten; (j): Rückziehen des Applikators und Tasten des Implantats. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von MSD.

Entnehmen des sterilen, vorgeladenen Implanon NXT® Einmalapplikators, der das Implantat enthält, aus der Blisterpackung.

Der Applikator wird genau oberhalb der Nadel an der strukturierten Oberfläche angefasst. Danach wird die transparente Schutzkappe von der Nadel, die das Imp-

lantat enthält, entfernt (Abb. 4e). Sollte sich die Schutzkappe nicht mühelos entfernen lassen, sollte der Applikator nicht verwendet werden. Bei einem Blick in die Nadelspitze kann man jetzt das weiße Implantat sehen. Der lila Schieber darf nicht berührt werden, bis die Nadel gänzlich unter die Haut eingeführt wurde, da dieser die Nadel zurückzieht und das Implantat aus dem Applikator freisetzt.

Anspannen der Haut um die Insertionsstelle mit dem Daumen und Zeigefinger der freien Hand (Abb. 4d).

Durchstechen der Haut mit der Nadelspitze in einem Winkel von ca. 30° (Abb. 4e).

Senken des Applikators in eine horizontale Position. Während mit der Nadelspitze die Haut angehoben wird, führt man die Nadel in ihrer gesamten Länge ein. Hierbei kann man einen leichten Widerstand spüren, jedoch sollte kein überhöhter Kraftaufwand angewandt werden (Abb. 4f). Wenn die Nadel nicht in ihrer vollen Länge eingeführt wird, wird das Implantat nicht richtig eingelegt.

Während der Applikator in seiner Position gehalten wird und die Nadel in ihrer vollen Länge eingeführt bleibt, entriegelt man den lila Schieber durch einen leichten Druck nach unten. Der Schieber wird bis zum Anschlag nach hinten geschoben, wodurch das Implantat nun in der endgültigen subkutanen Position verbleibt und die Nadel in den Hohlraum des Applikators eingeschlossen wird (Abb. 4g). Verbleibt der Applikator nicht in seiner Position oder wird der Schieber nicht gänzlich zum Anschlag zurückgeschoben, wird das Implantat nicht richtig eingelegt. Der Applikator kann nun entfernt werden.

Unmittelbar nach Einlage wird durch Tasten überprüft, ob sich das Implantat im Arm der Anwenderin befindet. Durch Tasten der beiden Enden des Implantats sollte es möglich sein, zu bestätigen, dass das 4 cm lange Stäbchen vorhanden ist (Abb. 4h). Solange nicht bestätigt werden kann, dass das Implantat vorhanden ist, soll eine Barriere-Verhütungsmethode verwendet werden.

Ein Pflasterverband wird über die Insertionsstelle angebracht. Anschließend soll die Anwenderin gefordert werden, das Implantat selber zu tasten.

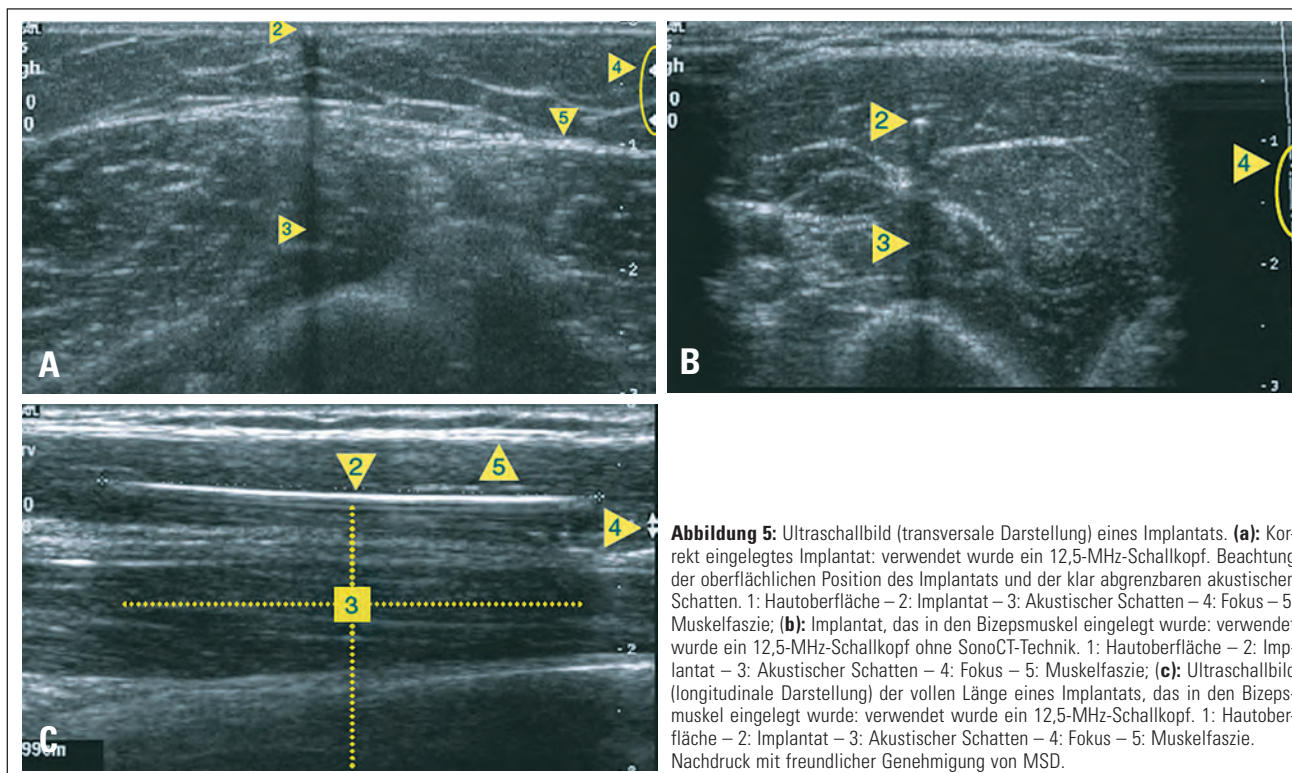


Abbildung 5: Ultraschallbild (transversale Darstellung) eines Implantats. (a): Korrekt eingelegetes Implantat: verwendet wurde ein 12,5-MHz-Schallkopf. Beachtung der oberflächlichen Position des Implantats und der klar abgrenzbaren akustischen Schatten. 1: Hautoberfläche – 2: Implantat – 3: Akustischer Schatten – 4: Fokus – 5: Muskelfaszie; (b): Implantat, das in den Bizepsmuskel eingeleget wurde: verwendet wurde ein 12,5-MHz-Schallkopf ohne SonoCT-Technik. 1: Hautoberfläche – 2: Implantat – 3: Akustischer Schatten – 4: Fokus – 5: Muskelfaszie; (c): Ultraschallbild (longitudinale Darstellung) der vollen Länge eines Implantats, das in den Bizepsmuskel eingeleget wurde: verwendet wurde ein 12,5-MHz-Schallkopf. 1: Hautoberfläche – 2: Implantat – 3: Akustischer Schatten – 4: Fokus – 5: Muskelfaszie. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von MSD.

Mit steriler Gaze wird ein Druckverband angelegt, um Blutergüsse zu vermeiden. Die Anwenderin kann den Druckverband nach 24 Stunden und den kleinen Verband nach 3–5 Tagen entfernen.

Kosten

Die Kosten der Hormonimplantate einschließlich der Einlage liegen zwischen € 300,- und € 350,-. Eine Kostenübernahme/Erstattung steht gesetzlich krankenversicherten Frauen in Deutschland nach § 24 SGB V bis zum vollendeten 20. Lebensjahr zu. Sofern die Liegezeit des Implantats den Zeitraum bis zum 20. Geburtstag überschreitet, wird von der Gesetzlichen Krankenkasse nur anteilig bezahlt (Einlage komplett; Materialkosten teilweise). In diesem Fall Privat Rezept und teilweise Erstattung durch KK vor Einlage. Bei sozialhilfeberechtigten Frauen zahlt nach § 49 SGB XII der zuständige Sozialhilfeträger. Die Kostenübernahme wird jedoch nach dem GKV-Modernisierungsgesetz oft nicht mehr gewährt.

■ Vorgehen bei nicht tastbarem Implantat nach der Einlage

Wenn man das Implantat nicht fühlen kann oder man daran zweifelt, dass es vorhanden ist, sollte man wie folgt vorgehen:

Überprüfen des Applikators

Die Nadel sollte vollständig eingezogen und nur die lila Spitze des Obturators sichtbar sein.

Diagnostische Methoden

Folgende diagnostische Methoden sind geeignet, um zu bestätigen, dass das Implantat vorhanden ist:

- Ultraschalluntersuchung (US) mit einem hochfrequenten Linear-Array-Schallkopf (10 MHz oder höher)
- Zweidimensionales Röntgen
- Röntgencomputertomographie (CT-Scan)
- Kernspintomographie (MRT).

Ist das Implantat unmittelbar nach der „Einlage“ nicht palpabel oder mit anderen Methoden auffindbar, muss eine Meldung an den örtlichen Vertreter erfolgen. Bis zu einer entsprechenden Klärung ist eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden.

■ Techniken zur Lokalisation von Implanon NXT®

Im Normalfall ist das Implantat mit den Fingerkuppen zu ertasten. Sollte dies nicht möglich sein, gibt es eine Reihe weiterer Techniken, um das Verhütungstäbchen zu lokalisieren. Vorrangig kommt zunächst die Sonographie als

nicht-invasive Methode zur Lokalisation des Implantats in Frage. Ultraschall ist für das Auffinden des Stäbchens die geeignete Methode und es wird verhindert, dass die Anwenderin Röntgenstrahlung ausgesetzt wird. Außerdem kann mittels Sonographie die genaue Lage in 3D bestimmt und das Implantat unter Ultraschallkontrolle entfernt werden. Auf den folgenden Seiten werden alle verfügbaren Methoden zur Lokalisation des Implantats beschrieben.

Palpation

Das Ertasten ist die erste und wichtigste Methode, um sich zu vergewissern, dass das Implantat korrekt eingeleget wurde. Das Ertasten des Implantats muss stets als Teil der korrekten Implantationstechnik durchgeführt werden. Dabei sind beide Enden des Implantats eindeutig und ohne großen Druckaufwand mit den Fingerkuppen zu ertasten. Falls das Implantat nicht ertastet werden kann und die Nadel nach Betätigung des Schiebers vollständig in das Gehäuse des Applikators zurückgezogen wurde, sollte eine andere Lokalisationstechnik verwendet werden. Die Lokalisation des Implantats ist ein wichtiger Aspekt sowohl bei der Implantation als auch beim Entfernen von Implanon NXT®. Eine Lokalisation ist stets unmittelbar nach der Implan-

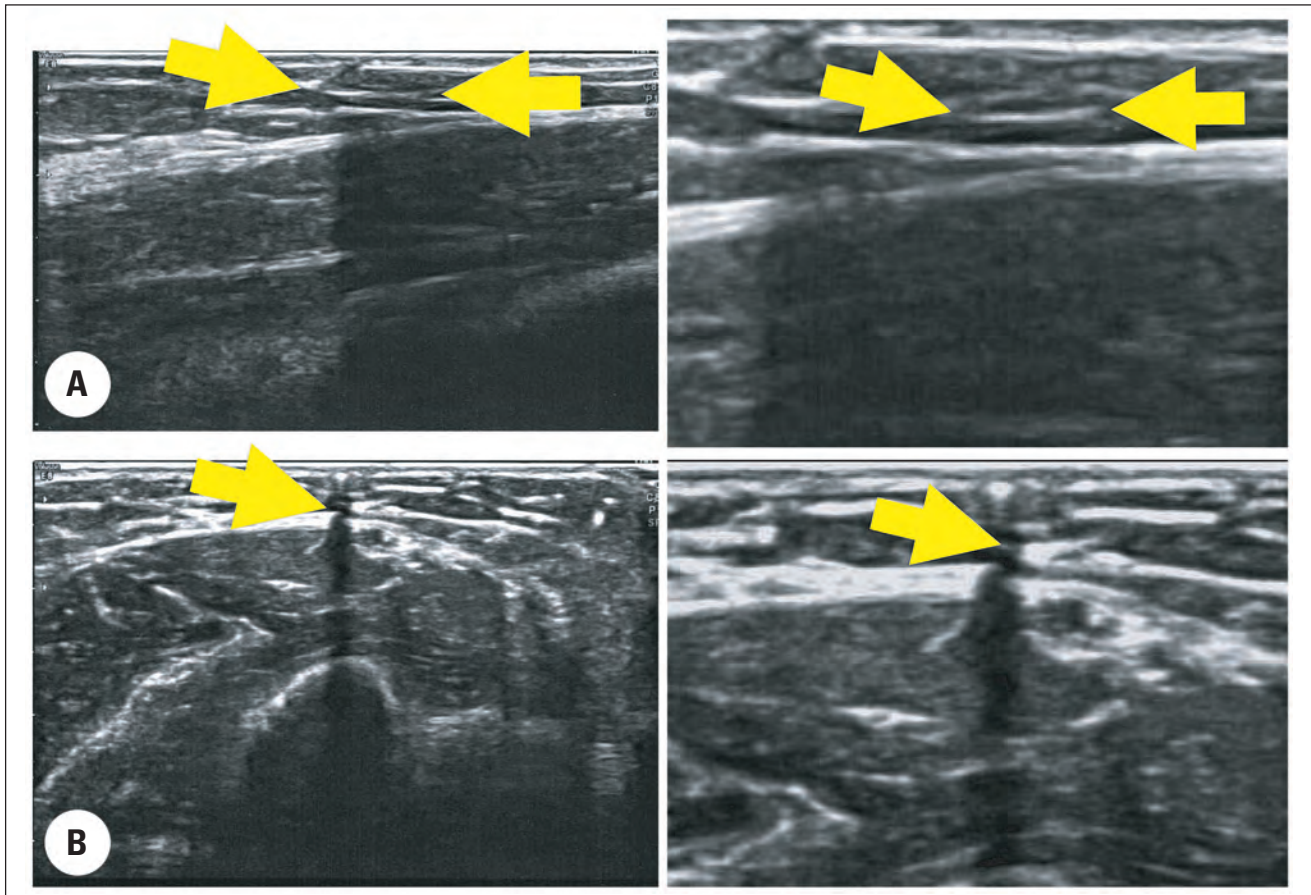


Abbildung 6: Ultraschallbilder eines Implanon® bzw. Implanon NXT®. (a): Links: Implanon® längs mit Schallschatten (gelbe Pfeile), Rechts: Implanon® längs im Muskel (gelbe Pfeile); (b) Links: Implanon® quer mit Schallschatten (gelber Pfeil), Rechts: Implanon® quer mit Schallschatten (gelber Pfeil). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von K. Peters/Hamburg).

tion bzw. vor der Entfernung des Implantats mittels Palpation notwendig. Bis zur Bestätigung der Implantation sollte der Anwenderin geraten werden, eine andere (Barriere-)Methode der Kontrazeption anzuwenden.

Ultraschalluntersuchung (US)

Implanon® sowie Implanon NXT® können mittels Ultraschall anhand des Schallschattens idealerweise unter Verwendung von hochfrequenten Schallköpfen, hochfrequenten Linear-Array-Schallköpfen (z. B. 12,5 MHz) und hochfrequenten Kompakt-Linear-Schallköpfen (15,7 MHz) dargestellt werden. Das Implantat selbst wird als kleine, jedoch klar abgrenzbare echogene Stelle (4 cm lang und 2 mm im Durchmesser) sichtbar (Abb. 5).

Die Untersuchungen zum Auffinden und für eine exakte Lokalisation von „Lost Implanons“ (Abb. 6) wurden hier mit einem Gerät der Firma General Electric vom Typ E8 durchgeführt. Als Sonde diente eine Matrix-Mammasonde (ML6-15-D), die mit einer Frequenz von 13 MHz

arbeitet. Bei der Einstellung ist es wichtig, dass alle sogenannten Enhancer-Programme (hier XBeam genannt) ausgeschaltet werden, da sonst der Schatten, den das Implanon erzeugt, elektronisch gelöscht würde. Es ist auch wichtig, den Fokus so nahe wie möglich an die Oberfläche zu setzen. Es wurde ein verhältnismäßig hoher Kontrast gewählt. Die entsprechende Einstellung kann auf dem o. g. Ultraschallgerät als „Preset“ unter z. B. „Implanon“ abgespeichert werden [Peters, persönliche Mitteilung, 2013] (Abb. 6).

Hinweise zur Ultraschalluntersuchung?

1. Die Untersuchung wird in einem 90°-Winkel quer zur vermuteten Längsrichtung des Implantats begonnen. Hierbei kann die oft sichtbare Insertionsstelle als Ausgangspunkt herangezogen werden. Zunächst sollte von hier beginnend nach proximal geschallt werden. Sollte das Implantat nicht gefunden werden, empfiehlt sich ein Schall lateral und distal der Insertionsstelle.

2. Beginn mit einer oberflächlichen Fokussierung (Fokus dicht unter die Haut legen). Wird das Implantat in dieser Einstellung nicht gefunden, wird der Fokus sukzessive immer tiefer gebracht.
3. Wenn der akustische Schatten des Implantats identifiziert ist, wird nach dem tatsächlichen Implantat gesucht. Dieser ist als heller (echogener) Punkt oberhalb des akustischen Schattens zu sehen. Der Schallkopf wird nun um 90° gedreht, um zu versuchen, eine Längsdarstellung des Implantats zu erhalten. Dann kann die Richtung des Implantats markiert werden. Falls eine Längsdarstellung des Implantats nicht möglich ist, wird die Haut an der Stelle, an der der Schallschatten in der transversalen Darstellung auftaucht und verschwindet, markiert. Das Stäbchen ist daran zu erkennen, dass es sich über eine Strecke von 40 mm verfolgen lässt.
4. Die Haut wird an beiden Enden des Implantats markiert.

Durch eine Ultraschalluntersuchung kann das Implantat normalerweise sehr gut

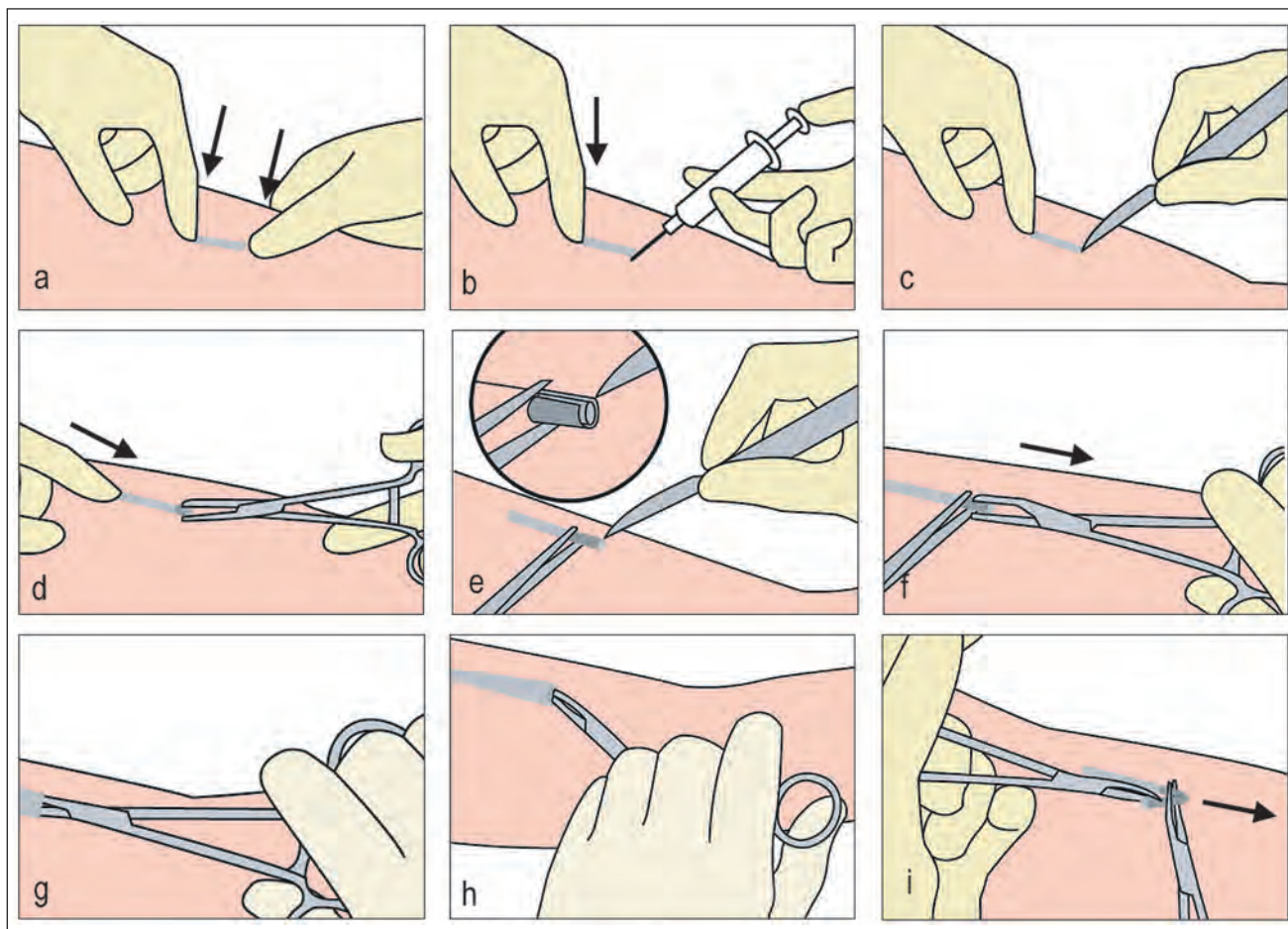


Abbildung 7: Entfernung eines Implanon NXT® (nach Fachinformation). (a): Tasten der beiden Implantatenden; (b): Lokalanästhesie mit 1 % Lidocain unter dem getasteten distalen Ende des Implantats; (c): Anlegen eines kleinen (0,2 cm langen Hautschnitts längs zum Implantat) und knapp unterhalb vom Implantatende, um das Implantat nicht zu beschädigen; (d): Eingehen mit einer Klemme („Mosquito-Klemme“). Zunächst Spreizen der Haut und danach Fassen des Implantats; (e): Spaltung der Implantatkapsel; (f): Weiteres Herausziehen des Implantats mit einer Klemme und Fixieren der Kapsel mit der Pinzette; (g): Wenn das Implantat nicht einfach gefasst werden kann, Eingehen mit der Klemme, Spreizen und Versuch, das Implantat zu fassen und vorzuluxieren; (h): Bei Vorluxieren schwenkartige Bewegungen, um die Implantatkapsel zu lockern; (i): Entfernen des Implantats mit der Klemme und Sicherung mit einer weiteren Fassung. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von MSD.

identifiziert und lokalisiert werden. Implanon® und Implanon NXT® sind jeweils auch bei Frauen mit nicht korrekt eingelegten Implantaten deutlich erkennbar, wie Abbildung 5 zeigt. Da Ultraschallgeräte allgemein verfügbar sind und es sich hierbei um eine nicht-invasive Untersuchung handelt, ist die Ultraschalluntersuchung die Methode der Wahl zur Lokalisation nicht ertastbarer Implantate.

■ Ultraschalldiagnostik bei normaler Lage bzw. beim „lost“ Implanon®

Entfernung von Implanon® und Implanon NXT®

Ein Implantat kann nur dann entfernt werden, wenn es zweifelsfrei lokalisiert werden kann.

Lokalisation des Implantats: Bevor mit der Entfernung begonnen wird, soll-

te sich der Arzt anhand der Besitzerkarte vergewissern, in welchem Arm sich das Implantat befindet. Durch Tasten wird die genaue Lage des Implantats im Arm festgestellt.

Ein nicht tastbares Implantat muss vor Entfernung immer lokalisiert werden. Von explorativen Eingriffen bei Unkenntnis der genauen Lage des Implantats wird dringend abgeraten.

Praktisches Vorgehen

- Reinigung und Desinfektion der Inzisionsstelle. Lokalisieren des Implantats durch Palpation und Markieren des distalen Endes (das dem Ellbogen am nächsten gelegene Ende), zum Beispiel mit einem sterilen Marker (Abb. 7).
- Örtliche Betäubung z. B. mit 0,5–1 ml Lidocain (1 %) an der markierten Inzisionsstelle (Abb. 7). Hierbei sollte das Lokalanästhetikum unterhalb des

Implantats appliziert werden, damit das Implantat nahe der Hautoberfläche verbleibt.

- Das proximale Ende des Implantats wird jetzt nach unten gedrückt, um es zu stabilisieren (Abb. 7b); es kann eine Wölbung erscheinen, die das distale Ende des Implantats markiert. Beginnend an der distalen Spitze des Implantats, wird ein Längsschnitt von 2 mm auf das Implantat zu gesetzt.
- Das Implantat wird vorsichtig zur Inzisionsstelle geschoben, bis seine Spitze sichtbar ist. Fassen des Implantats mit einer Klemme (möglichst gebogene „Mosquito-Klemme“) und Herausziehen des Implantats (Abb. 7c, d).
- Sofern das Implantat eingekapselt ist, muss die Gewebeshülle aufgeschnitten werden, bevor das Implantat mit der Klemme herausgezogen werden kann (Abb. 7e, f).
- Falls die Spitze des Implantats nicht bei der Inzision zu sehen ist, wird eine

Klemme in die Inzision eingeführt. Fassen des Implantats. Übernehmen der Klemme mit der anderen Hand (Abb. 7e, g, h). Mit einer zweiten Klemme wird vorsichtig das Gewebe um das Implantat gespalten und anschließend das Implantat gefasst (Abb. 7f, i). Dann kann das Implantat herausgezogen werden.

- Überprüfung der kompletten Entfernung des 4 cm langen Stäbchens durch Längenmessung.
- Falls eine Fortsetzung der Implanon NXT®-Anwendung erwünscht ist, kann unmittelbar nach Entfernung des alten Implantats durch die gleiche Inzision ein neues Implantat eingelegt werden.
- Nach Entfernung des Implantats Verschießen der Inzision mit einem Steri-Strip und Anlegen eines Pflasterverbandes.

Dokumentation der Aufklärung und der Einlage und Entfernung [9]

- Aufklärungsgespräch über Wirkung, mögliche Nebenwirkungen und Risiken sowie Alternativen und Einwilligung zur Einlage des Implantats mit Dokumentation
- Aufklärungsgespräch und Einwilligung zur Entfernung des Implantats mit Dokumentation
- Einlageprotokoll
- Entfernungsprotokoll
- Unmittelbar nach der Einlage sollten sich sowohl der Arzt/Ärztin als auch die Patientin durch Palpation vom korrekt gelegten Implantat überzeugen (Dokumentation!).

■ Management von Nebenwirkungen bei liegendem Implanon®

Lost Implanon®

Eine „Wanderung“ eines Implantats vom Einlageort weg ist nur dann möglich, wenn dieses in nicht korrekter Weise unterhalb der Muskelfaszie appliziert wurde. Dies kann gelegentlich dann eintreten, wenn bei der Insertion die Einlegeanweisungen missachtet wurden. Hinweise zur Lokalisation eines nicht palpablen Implanon® durch Ultraschall und MRT finden sich bei Merki et al. (www.implanonlocalization.com/files/Merki-Feld%202001.pdf).

Zur Verbesserung der Auffindbarkeit tief liegender Implantate erfolgte 2010 die

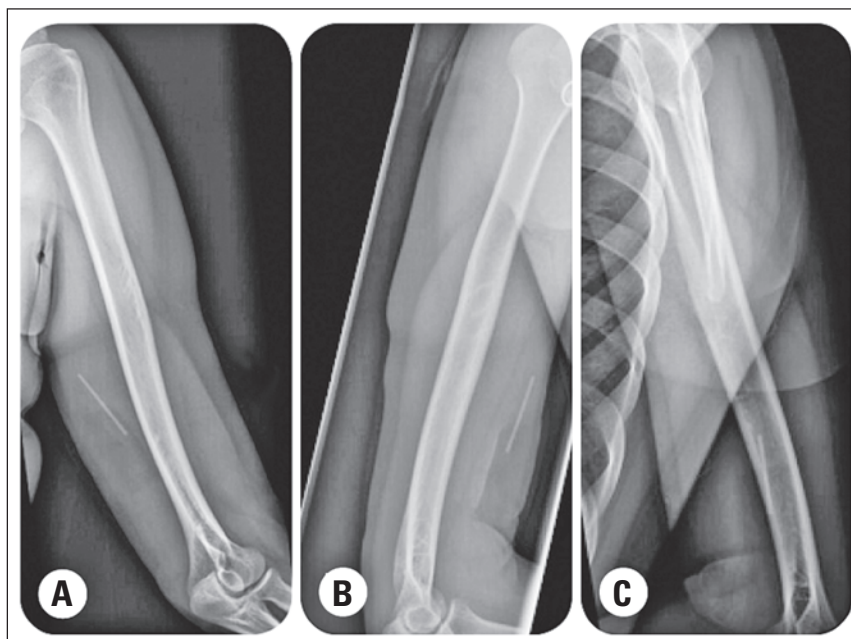


Abbildung 8: Röntgen-Lokalisation von Implanon NXT®. Die Röntgenbilder zeigen ein richtig gelegtes, subkutanes Implantat. Je nach Projektionswinkel hat es den Anschein, als ob sich das Implantat im Muskel (a) und (b) oder am/im Knochen (c) befindet. Die Unterschiede kommen durch die unterschiedlichen Einfallswinkel der Röntgenstrahlen zustande. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von MSD.

Markteinführung des weiterentwickelten Implantats, des Implanon NXT®. Dieses enthält 3 % Bariumsulfat und ist dadurch röntgenologisch darstellbar. Um Fehleinlagen zu reduzieren, wurde gleichzeitig ein neuer Applikator entwickelt [9–13].

Vorgehen bei nicht tastbarem Implantat

Versuch der Lokalisation des Implantats mit folgender Technik:

- Eine Ultraschalluntersuchung (US) mit einem hochfrequenten Linear-Array-Schallkopf (10 MHz oder höher) ist in jeder Praxis unmittelbar ausführbar.
- Intramuskuläre Einlage: Die Ultraschallbilder Abbildung 5b und c zeigen Bilder eines Implantats (transversale bzw. longitudinale Darstellung), das in den Bizepsmuskel eingelegt wurde; verwendet wurde ein 12,5-MHz-Schallkopf ohne SonoCT-Technik.
- Röntgenuntersuchung: Implanon NXT®, das 3 % Bariumsulfat enthält, kann im Gegensatz zu Implanon® im Röntgen dargestellt werden. So kann es auf Röntgenaufnahmen als helles Stäbchen lokalisiert werden. Das Bild kann in Abhängigkeit vom Einfallswinkel der Röntgenstrahlen variieren. Bereits im eindimensionalen Röntgenbild kann das Vorhandensein des röntgendichten Implantats im Arm

nachgewiesen werden. Jedoch ist zu beachten, dass dann zwar die Lage des Stäbchens in Bezug auf die Höhe des Oberarmknochens (proximal – zentral – distal) gut ermittelt, aber die Tiefe der Einlage nicht eindeutig festgestellt werden kann. Beispiele: Die Röntgenbilder zeigen ein richtig gelegtes, subkutanes Implantat. Je nach Projektionswinkel hat es den Anschein, als ob sich das Implantat im Muskel (Abb. 8a, b) oder am/im Knochen (Abb. 8c) befindet.

- Die Röntgenaufnahme als einzige präoperative Maßnahme bei nicht tastbarem Implanon NXT® ist nicht zu empfehlen. Ultraschall bringt zusätzliche entscheidende Informationen über die Tiefe und genaue Lokalisation des Implantats. Dies ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Entfernung.
- Computertomographie (CT): Implanon NXT® kann im Gegensatz zu Implanon® auch mithilfe der Computertomographie dargestellt werden. CT ist eine nicht-invasive Technik, jedoch im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung wesentlich aufwendiger, die Anwenderin wird Strahlenbelastung ausgesetzt. Die Methode der Wahl sollte die Ultraschalluntersuchung sein. Im CT stellt sich das Implantat echoreich dar. Das Stäbchen ist daran zu erkennen, dass es

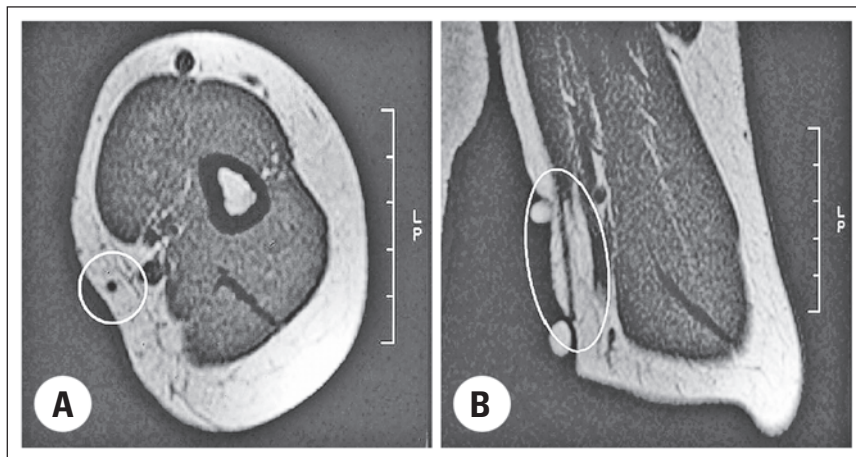


Abbildung 9: MRT-Bilder von Implanon®, das subdermal in den Sulcus bicipitalis des Oberarms eingesetzt wurde; transversale (a) und longitudinale Ebene (b). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von MSD.

sich über eine Strecke von 4 cm in den Bildern verfolgen lässt.

- Kernspintomographie (MRT): Bei nicht darstellbaren Implantaten kann eine Lokalisation mittels MRT erfolgen (Abb. 9). Bevor mit Implanon NXT® ein röntgendichtes Implantat eingeführt wurde, stellte die Kernspintomographie die einzige weiterführende bildgebende Maßnahme dar. Mit Implanon NXT® bringt die Computertomographie die gleichen Informationen wie die Kernspintomographie. Weiterhin gilt aber, dass zuvor eine Ultraschalluntersuchung durch einen erfahrenen Arzt durchgeführt werden sollte. Nähere Einzelheiten zur MRT-Lokalisation von Implanon NXT® siehe die Broschüre von MSD zur Lokalisation und Entfernung von Implanon® und Implanon NXT®, die über die Hotline von MSD angefordert werden kann. (Tel. der Hotline 0800 673 58 38, Mo–Do von 8–18 Uhr, Fr von 8–17 Uhr).
- Bestimmung von Etonogestrel: Sollten Tasten und bildgebende Verfahren zu keiner Klärung führen, kann eine Etonogestrel-Bestimmung dem Nachweis des Vorhandenseins des Implanon® dienen. Die entsprechenden laborchemischen Untersuchungen werden von MSD durchgeführt.
- Ein nicht palpables, aber mittels Sonographie, Röntgen oder MRT lokalisiertes Implantat sollte dem pharmazeutischen Unternehmen gemeldet werden. Das Entfernen nicht korrekt eingesetzter Implantate kann erschwert sein. Im Fall einer subfazialen oder intramuskulären Position des Implantats sollte die Patientin an einen mit der Entfernung von nicht kor-

rekt gelegten Implantaten vertrauten Frauenarzt überwiesen werden.

Operative Entfernung eines subfaszialen Implanon®

Durchführung des Eingriffs in Lokalanästhesie zusammen mit einem oder durch einen auf dem Gebiet der Handchirurgie versierten Chirurgen. Als Lokalanästhesie wird eine 1 % Meaverinlösung (ohne Adrenalin) verwendet. Die entsprechenden operativen Schritte sind in Abbildung 10 dargestellt. Bei Implantaten, die unter der Faszie liegen, ist es wichtig, diese nicht mit dem N. medianus zu verwechseln. Die vorsichtige Faszienspaltung erfolgt immer längs. Beim Wundverschluss wird für die Fettgewebsadaptierung Vicryl 5-0 (Ethicon) verwendet. Die Hautnaht erfolgt mit 3-0 Prolene [Peters, persönliche Mitteilung, 2013].

Management von Blutungsstörungen unter Implanon® und Implanon NXT®

Wie bei allen reinen Gestagenpräparaten zur hormonalen Kontrazeption, die kontinuierlich ohne jede Pause angewendet werden, ist auch beim subdermalen Implantat mit nicht planbaren Zusatzblutungen, insbesondere in den ersten 3 Monaten der Anwendung, zu rechnen. Diese können nicht selten auch zu einem Behandlungsabbruch führen [14, 15].

■ Häufigkeit von Blutungsstörungen

Entsprechend der Empfehlung der WHO werden die Blutungsmuster insbesondere die Häufigkeit von Blutungsereignissen bei Gestagen-Monopräparaten in-

nerhalb von 90-Tage-Referenz-Perioden beurteilt [16, 17].

Da im ersten Monat der Anwendung bei allen hormonalen Kontrazeptiva gehäuft Zusatzblutungen auftreten, wird zusätzlich eine „verschobene Referenzperiode“ (RP 1, Tag 29 bis Tag 118) eingeschoben. Die Beurteilung erfolgt dann wie folgt: Amenorrhoe, seltene Blutungen/Spotting: 1 oder 2 B/S Episoden, weniger häufige: 3–5 B/S Episoden, häufige: 6 oder mehr B/S Episoden.

In einem Review werteten Mansour et al. 11 Studien mit Implanon® in Europa, Chile, den USA und Südafrika hinsichtlich des Blutungsgeschehens aus. Die mittlere Zahl von Blutungen und Spotting betrug 13 bis 16 Tage pro Referenzperiode im Zeitraum von 3 Jahren [10].

In der verschobenen Referenzperiode (RP 1.1) wurde folgende Häufigkeit an Blutungsepisoden (Blutungen/Spotting) (entsprechend WHO) ermittelt:

0–14 Tage:	38 %
15–28 Tage:	22 %
29–49 Tage:	21 %
≥ 50 Tage:	20 %

In einer Postmarketingstudie fanden Edwards und Moore [18] bei mehr als 50 % der Frauen irreguläre Blutungen innerhalb der ersten 3 Monate. Diese Häufigkeit sank nach 6 Monaten auf 30 % ab. Bei etwa 30 % der Frauen treten unter Implanon® aber auch Amenorrhoeen über unterschiedlich lange Zeiträume auf [18].

In den Studien von Affandi [19] und Zeng et al. [20] traten unter Implanon® im Vergleich zu Norplant® häufiger Amenorrhoeen auf. Dagegen war die Zahl der Zusatzblutungen in beiden Implantatsystemen gleich groß.

Ursachen für irreguläre Blutungen unter Implanon® und Implanon NXT®

Die Ursachen für irreguläre Blutungen unter Implanon® sind bisher noch nicht hinreichend bekannt. Sie scheinen das Ergebnis der Fluktuation der ovariellen Östradiolsekretion und der kontinuierlichen Einwirkung des Gestagens auf die endometrialen Drüsen, das Stroma und das Gefäßsystem zu sein [11, 21, 22].

Durchbruchblutungen entstehen durch abnorme endometriale Blutgefäße, ein-

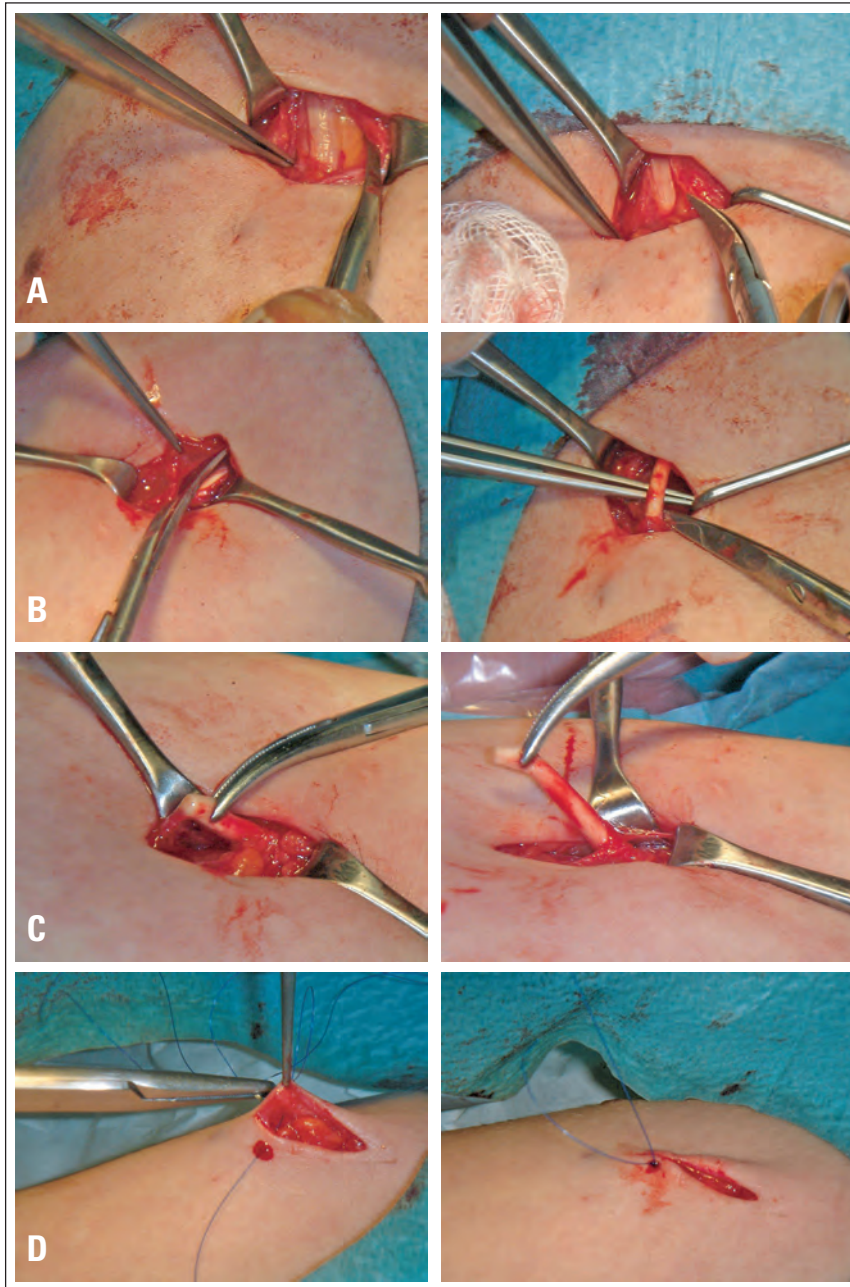


Abbildung 10: Entfernung eines nicht exakt eingelegten Implanon®. (a): Links: Nach dem Längsspalten der Muskelfaszie sieht man den N. medianus durchschimmern; Rechts: Zeigt wie man operativ neben dem N. medianus in die Tiefe des Muskels vorpräpariert, um das Implantat freizulegen; (b): Links: Hier erkennt man, wie bei der Präparation das Implantat im Muskel auftaucht; Rechts: Das Implantat wird in der Mitte gefasst; (c): Links: Freipräparation des Implantatendes; Rechts: Extraktion des Implantats; (d): Links: Wundverschluss mit Prolene 3-0, nachdem die Faszie und das Fettgewebe mit Vicryl 5-0 adaptiert wurden; Rechts: Hautverschluss durch Rückstichnaht mit Prolene 3-0. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. K. Peters und Dr. R. Klein, Hamburg.

gebettet in einem abnormalen endometrialen Umfeld. Obwohl im normalen Menstruationszyklus die Blutungen von Spiralarterien stammen, kommen die Durchbruchblutungen während der kontinuierlichen Gestagen-Anwendung von einem dichten Netzwerk von kleinen, dünnwandigen, dilatierten superfizialen Venen und Kapillaren. Dies führt zu einer gestörten endometrialen Angiogenese mit fragilen, dünnwandigen Blutgefäßen, einem Mangel an Perizyten,

einer fehlerhaften Basalmembran, einer erhöhten Freisetzung von Zytokinen und Matrixmetalloproteinasen (MMP) sowie erhöhten Leukozytenzahlen im Endometrium. Dies bedingt einen Verlust der extrazellulären Matrix [21–23].

Implanon®-Anwenderinnen haben letztlich nach 1–2 Jahren der Anwendung ein schmales und inaktives Endometrium von meist weniger als 4 mm Dicke [24].

Die Immunhistologie für Progesteron-Rezeptoren (PR), für Östrogen-Rezeptoren (ER) und vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) zeigt in Endometriumbiopsien bei Anwenderinnen von Implanon® eine Reduktion in den glandulären VEGF ohne eine Änderung der Endothelzelldichte und einen Anstieg des PR in den Drüsen [25].

Behandlung von Blutungsstörungen unter Implanon® und Implanon NXT®

Um Zusatzblutungen von vornherein zu minimieren, ist die richtige Auswahl der Implanon®-Patientin wichtig. Patientinnen mit Hypermenorrhoeen und Zusatzblutungen in der Anamnese sollten kein Implanon® erhalten. Zur Downregulierung des Endometriums hat sich auch eine 3-monatige vorherige Gabe von Cerazette® bzw. Generika in der Praxis bewährt [Ahrendt 2013; pers. Mitteilung]. Vaginalsonographisch sollten intrauterine Prozesse, die Zusatzblutungen bedingen können, ausgeschlossen werden [15].

Über Behandlungsoptionen irregulärer Blutungen unter dem Etonogestrel abgebenden Implantat Implanon® liegen nur 2 Studien vor [14, 26]. Die Behandlungen zielen dabei auf [15]

- ein Anheben der vaskulären Stabilität,
- eine Reduktion der vaskulär destabilisierenden Substanzen sowie auf
- ein Verbessern der epithelialen Integrität ab.

Weisberg und Kollegen haben 2006 in einer Pilotstudie [26] und 2009 in der Hauptstudie [14] die Effektivität verschiedener Präparate und Wirkstoffkombinationen zur Behandlung von irregulären Blutungen unter dem Etonogestrel abgebenden subdermalen Implantat Implanon® überprüft.

In der Hauptstudie 2009 wurden 5 Gruppen gebildet [14]:

- Gruppe 1: Doxycyclin 100 mg über 5 Tage
- Gruppe 2: Doxycyclin 100 mg + EE 20 µg über 5 Tage
- Gruppe 3: Placebo über 5 Tage
- Gruppe 4: Mifepriston 25mg 1 Tag, danach EE 20 µg 4 Tage
- Gruppe 5: Mifepriston 25 mg + 1 Tag Doxycyclin 200 mg, danach Doxycyclin 100 mg 4 Tage.

Die Behandlungsphase verlief über eine 90-Tage-Referenzperiode:

- Beginn der Behandlung: 2. Blutungstag
- erneute Behandlung: 28.–32.Tag
- erneute Behandlung: 56.–60.Tag.

In dieser Studie waren die Behandlungen mit Mifepriston plus Ethinylestradiol (EE) (Gruppe 4) und Mifepriston plus Doxycyclin 100 mg (Gruppe 5) am effektivsten. Unter der Therapie mit Mifepriston plus EE trat nach durchschnittlich 4 Tagen ein Stoppen der Blutungen ein. Nach 8 Tagen waren 100 % dieser Patientinnen blutungsfrei. In der Gruppe mit Mifepriston plus Doxycyclin sistierten die Blutungen nach durchschnittlich 4,4 Tagen, nach 8 Tagen waren 97 % der Patientinnen blutungsfrei.

Darüber hinaus wurden folgende präventive und therapeutische Optionen bei Zusatzblutungen unter Norplant® und Implanon® geprüft [27]:

1. Östrogene
2. Gestagene
3. Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate (KOK)
4. Antigestagene
5. Nicht-Steroidale Antirheumatika (NSAR)
6. Prostaglandin-Synthese-Hemmer
7. Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)
8. Antifibrinolytika
9. Matrixmetalloprotease- (MMP-) Hemmer

Da Mifepriston in Deutschland für diese Therapie nicht zur Verfügung steht, können folgende Optionen zur Behandlung von Zusatzblutungen unter Implanon® für die klinische Praxis empfohlen werden [15]:

- Bei hohem Endometrium (≥ 8 mm): 1 Tabl. Chlormadinonacetat (2 mg) über 10 Tage zusätzlich
- Bei niedrigem Endometrium (< 8 mm):
 - Option 1: Estradiol 2 mg 1 $\times$ 1 Tabl. über 21 Tage (ausschließlich bei Blutungen innerhalb der ersten 3 Monate)
 - Option 2: Tranexamsäure (Cyklokapron®, Deutschland, Österreich) 2 $\times$ 1 Tabl. über 5 Tage
 - Option 3: Mefenaminsäure 500 mg (Ponstan®, Schweiz; Parkemed® Österreich) 2 $\times$ 1 Tabl. über 5 Tage
 - Option 4: Oral Ibuprofen 800 mg 3 $\times$ 1 Tabl. über 5 Tage

- Option 5: Kombination von Doxycyclin 100 1 $\times$ 1 Tabl. über 10 Tage plus Estradiol 2 mg 1 $\times$ 1 Tabl. über 21 Tage
- Option 6: Kombination von 100 mg Doxycyclin 1 $\times$ 1 Tabl. über 10 Tage plus Tranexamsäure (Cyklokapron®, Deutschland, Österreich), 2 $\times$ 1 Tabl. über 5 Tage
- Option 7: Kombination von 100 mg Doxycyclin 1 $\times$ 1 Tabl. über 10 Tage plus Mefenaminsäure 500 mg (Ponstan®, Schweiz; Parkemed® Österreich) 2 $\times$ 1 Tabl. über 5 Tage

Die Patientinnen sind darüber aufzuklären, dass die Präparate für diese Indikation nicht zugelassen sind (off label).

Trends

In China wird derzeit ein Levonorgestrel-freisetzendes Implantat Sinoimplant (II) (vergleichbar mit Jadelle) (Inhalt: 150 mg Levonorgestrel, Wirkdauer 4 Jahre im Vergleich zu Jadelle 5 Jahre) klinisch geprüft [28].

Neue Hormonimplantate zur Kontrazeption wie Uniplant® oder Surplant® (ein Stäbchen, Wirkdauer 1 Jahr), das Norgestrolazetat freisetzt, sowie ein weiteres Implantat mit Elcometrin (1 Kapsel, Wirkdauer 6 Monate, bzw. 1 Stäbchen, Wirkdauer 2 Jahre) befinden sich in Entwicklung, bzw. sind in einigen Ländern der Welt bereits auf dem Markt.

Neue biologisch abbaubare Implantate (Kapseln oder Stäbchen) sowie Implantate mit neuen Steroiden werden schon seit mehreren Jahren getestet.

Wichtige Internetlinks

National

- Homepage des Herstellers: www.msd.de/produkte/home.html?request_url=/produkte/secure/pdf/implanon.pdf (Hotline für Fragen zu Implanon®: Tel. 0800 673 58 38)
- Rote Liste: www.roteliste.de (Passwort über DocCheck erforderlich)
- Fachinformation: www.fachinfo.de (Passwort über DocCheck erforderlich)
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: „Allgemeine Materialien Familienplanung“ www.bzga.de/

infomaterialien/familienplanung/?addinfo=1

- ProFamilia: *Verhütung*: www.profamilia.de/erwachsene/verhuetung.html
Hormonimplantat: www.profamilia.de/erwachsene/verhuetung/hormonimplantat.html
- Selbsthilfegruppen: keine

International (Wichtigste Leitlinien)

- WHO Reproductive Library: apps.who.int/rhl/fertility/contraception/CD001326_bahamondesl_com/en/index.html
- Amerikanische Fachinformationen: RxList (The Internet Drug Index for prescription drugs, medications) www.rxlist.com
- Population Reports (John Hopkins University Baltimore): <http://www.k4health.org/>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK): www.rcog.org.uk
- Leitlinien: www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance
- The Cochrane Library: Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001326.pub2/abstract
- WHO Reproductive Health Library: Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy [2008]: apps.who.int/rhl/fertility/contraception/CD001326_bahamondesl_com/en/index.html
- MSD (Merck) international: www.implanon.com/index.asp

Interessenkonflikt

H.-J. Ahrendt hält Vorträge für folgende Firmen: Jenapharm, Bayer-Schering Pharma, HRA, MSD, Gedeon Richter und Pfizer.

C. Albring hat keinen Interessenkonflikt.

J. Bitzer war Mitglied in Advisory Boards und eingeladener Redner sowie Empfänger von Forschungsgeldern von Bayer Health Care, MSD, Lilly, Abbott, Pfizer, Gedeon Richter.

K. Bühling ist als Referent für MSD tätig.

C. Egarter erhielt von MSD und Bayer/Schering Honorare für Studien, Vorträge sowie Expertentreffen.

K. König hat keinen Interessenkonflikt.

M. Ludwig hat keinen Interessenkonflikt.

G. Merki war während der vergangenen 5 Jahre u. a. als Lektor, Mitglied des Advisory Boards und/oder Gutachter für Bayer-Schering Pharma, Merck Sharp and Dohme und Amgen AG tätig.

E. Merkle erhielt in den letzten Jahren Vortragshonorare und Reisekosten von der Firma MSD sowie von Omega Pharma; Mitglied in Advisory Boards der Fa. MSD.

A. O. Mueck war Advisor und erhielt Honorare und Reisekosten für Meetings und Vorträge sowie auch Forschungsgelder von Abbott, Bayer, Hexal, HRA, Jenapharm, MSD und Novartis.

K. Peters hat Vorträge für Bayer, Jenapharm, GSK, MSD und Preglem gehalten.

T. Rabe hat von Bayer AG, HRA Pharma, MSD und Teva für nationale und internationale Vorträge, Advisory Boards und Beratung Rednerhonorare und Erstattung von Reisekosten erhalten.

Literatur:

1. Croxatto HB, Diaz S, Vera R, et al. Fertility control in women with a progestogen released in micro quantities from subcutaneous capsules. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 1135–8.
2. Croxatto HB. Clinical profile of Implanon: a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (Suppl 2): 21–8.
3. Bongaarts J, Johansson E. Future Trends in contraception in the Developing World: Prevalence and Method Mix. *Police Research Division Working Papers No 141*. Population Council New York, NY, 2000. www.popcouncil.org/pdfs/wp/141.pdf.
4. USAID Delivery Project. Contraceptive Fact Sheets, March 2007, United States Agency for International Development; www.deliverjsi.com
5. Jacobstein R. Long-Acting and Permanent Contraception. An International Development, Service Delivery Perspective. *J Midwifery Women's Health* 2007; 52: 361–7.
6. Olsson SE, Odland V, Johansson E. Clinical results with subcutaneous implants containing 3-ketodesogestrel. *Contraception* 1990; 42: 1–11.
7. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon®: A review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13 (Suppl 1): 4–12.
8. Croxatto HB, Mäkräinen L. Pharmacodynamik und Wirksamkeit von Implanon®. *Contraception* 1998; 58: 915–75.
9. Thauer HM. Implanon NXT®: Die Evolution subdermalen Verhütungsimplantate. *Frauenarzt* 2011; 52: 682–94.
10. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13: 13–28.
11. Mansour D, Fraser IS, Walling M, et al. Methods of accurate localisation of non-palpable subdermal contraceptive implants. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008; 34: 9–12.
12. Mansour D, Walling M, Glenn D, et al. Removal of non-palpable etonogestrel implants. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008; 34: 89–91.
13. Mansour D, Mommers E, Teede H, et al. Clinician satisfaction and insertion characteristics of a new applicator to insert radiopaque Implanon: an open-label, noncontrolled, multicenter trial. *Contraception* 2010; 82: 243–9.
14. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod* 2009; 24: 1852–61.

15. Ahrendt HJ, Egarter C. Menstruation und Zusatzblutungen und seine beeinflussenden Faktoren. *Frauenarzt* 2011; 52: 376–82.

16. Belsey EM. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception* 1988; 38: 181–206.

17. Collaborative Study Group on the Desogestrel-Containing Progestogen-Only Pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3: 169–78.

18. Edwards JE, Moore A. Implanon. A review of clinical studies. *Br J Fam Plann* 1999; 24 (Suppl 4): 3–16.

19. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998; 58 (Suppl): 99S–107S.

20. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, et al. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception* 1999; 60: 1–8.

21. Livingston M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Human Reprod Update* 2002; 8: 60–7.

22. Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception* 2002; 65: 75–84.

23. Vincent AJ, Salamonsen LA. The role of matrix metalloproteinases and leucocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. *Hum Reprod* 2000; 15: 135–43.

24. Mascarenhas L, van Beck A, Bennink HC, et al. A 2-year comparative study of endometrial histology and cervical cytology of contraceptive implant users in Birmingham UK. *Hum Reprod* 1998; 13: 3057–43.

25. Charnock-Jones DS, Macpherson AM, Archer DF, et al. The effect of progestin on vascularendothelial growth factor, estrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. *Hum Reprod* 2000; 15: 85–95.

26. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on frequent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon. *Hum Reprod* 2006; 21: 295–302.

27. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsohn KK, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4): CD003449.

28. Steiner MJ, Lopez LM, Grimes DA, et al. Sino-implant (II) – a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception* 2010; 81: 197–201.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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