

# Implanon NXT: Die Evolution subdermaler Verhütungsimplantate

Heinz-Michael Thauer

**Im September 2010 wurde mit Implanon NXT der Nachfolger des Langzeitverhütungsimplantats Implanon auf dem deutschen Markt eingeführt. Es handelt sich um das bewährte, nunmehr röntgendichte Etonogestrel-Implantat, dessen Applikatorsystem in Bezug auf Handhabung und Insertionsicherheit optimiert wurde. Resultat ist eine hohe Zufriedenheit der Anwender mit und ohne Erfahrung mit dem alten Applikator. Eine Übersicht des Stellenwerts der Implantat-Antikonzeption im Armamentum aktueller kontrazeptiver Strategien in Deutschland.**

Langzeitverhütungsimplantate waren zum Zeitpunkt der Einführung des *Implanon* in Deutschland im Juni 2000 für den deutschen Markt ein Novum, wobei die kontrazeptive Methodik subdermaler Progesteron-only-Implantate pharmakologisch dargestellt, wissenschaftlich evaluiert und in vielen Ländern der Welt bereits in den 80er- und 90er-Jahren in Verwendung war (1, 2).

## Historisches

Die erste wissenschaftliche Publikation eines progesteronfreisetzen Implantats erfolgte 1969 von Croxatto et al. (3). 1983 wurde *Norplant* als erstes Implantat in Finnland zugelassen. Seit dieser Zeit wurden mehrere Implantate entwickelt und registriert. Verhütungsimplantate sind nunmehr in mehr als 60 Ländern zugelassen und wurden Stand 2000 von über 11 Millionen Frauen weltweit verwendet (4).

*Norplant*, ein Levonorgestrel(LNG)-Implantat, bestehend aus einem Set von sechs Silikon-Stäbchen (2,4 mm × 34 mm) – jedes gefüllt mit 36 mg LNG – mit einer Wirkdauer von fünf Jahren, wurde nach Erstzulassung 1983 in Finnland 1990 in den USA und 1993 in Großbritannien zugelassen. Der Vertrieb in den USA endete

2002, in Großbritannien bereits 1999.

Dessen Nachfolger *Norplant II/Jadelle* bestand aus zwei 2,5 × 43 mm großen Silikon-Stäbchen, von denen jedes 75 mg Levonorgestrel in einer Polymer-Matrix enthielt. Es wurde von der FDA im Mai 1996 zunächst für eine Wirkdauer von drei Jahren zugelassen. Später, im November 2002, erteilte die FDA die Zulassung für eine Wirkdauer von fünf Jahren. *Jadelle* wurde in den USA nie vermarktet, war jedoch Bestandteil von gesundheitspolitischen Programmen der United States Agency for International Development (USAID), vor allem in afrikanischen Staaten ab Januar 2007 (5).

Sowohl *Norplant* als auch *Jadelle* wurden vom Population Council (6) entwickelt, in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie von der präklinischen Phase bis hin zur FDA-Zulassung geführt und in der Folge zur Vermarktung lizenziert. Ungeachtet der Einstellung des Vertriebs in den USA und der westlichen Welt hat *Norplant* weiterhin eine große Verbreitung in Entwicklungsländern.

Weitere Implantate mit den synthetischen Gestagenen Nestoron und

Nomegestrolacetat wurden entwickelt und teilweise vermarktet (7).

*Implanon* ist ein 4 cm langes und 2 mm im Durchmesser messendes Implantat, das auf der Basis des in vivo inerten Copolymers Ethylenvinylacetat (EVA) aufgebaut ist und als wirksamen Bestandteil 68 mg Etonogestrel (3-keto-Desogestrel, ENG), den biologisch aktiven Metaboliten des Desogestrels, enthält. Eine 0,06 mm dünne EVA-Membran kontrolliert die Freisetzungsrates des Etonogestrels, die 60–70 µg pro Tag beträgt. Der zur Ovulationshemmung erforderliche Plasmaspiegel wird sehr schnell erreicht, maximale Serumspiegel finden sich an Tag 4 nach der Insertion und nehmen dann langsam über die nächsten drei Jahre ab, wobei nach dem anfänglichen Anstieg der Plasmaspiegel relativ konstant bleibt.

Die kontrazeptive Wirkung setzt sich aus einer sicheren Ovulationshemmung (8) sowie einer gesteigerten Viskosität des Zervixschleims zusammen, sodass ein Pearl-Index von 0,05 über die Gesamtdauer von drei Jahren resultiert (9).

Innerhalb einer Woche nach Entfernung des Implantats ist kein Etonogestrel mehr im Blutkreislauf nachweisbar, sodass die meisten Frauen nach drei Wochen bereits wieder ovulieren und eine rasche Rückkehr des Menstruationszyklus resultiert (9).

*Implanon* wurde 1998 in den Niederlanden und bald darauf in vielen anderen europäischen Ländern und Asien eingeführt. Nach Herstellerangaben wurden bis 2007 mehr als 3,3 Millionen Implantate in mehr als 35

Ländern weltweit verkauft. Gegenwärtig ist das Etonogestrel-Implantat in mehr als 45 Ländern weltweit verfügbar, inklusive den USA (10, 11).

### **Implanon in Deutschland**

*Implanon* wurde im Juni 2000 von Nourypharma auf dem deutschen Markt eingeführt.

Bundesweit angelegte Fortbildungsmaßnahmen des Herstellers in Kooperation mit der Frauenärztlichen Bundesakademie (FBA) somit dem Berufsverband der Frauenärzte (BVF) ab der Markteinführung führten zu einer intensiven Schulung von mehreren Tausend Gynäkologinnen und Gynäkologen in Deutschland. Bis 2006 wurden in Deutschland 400.000 Implantate gelegt, zu diesem Zeitpunkt waren 130.000 Anwenderinnen zu verzeichnen.

Auch die Laien- und ärztliche Presse reflektierte mit der Markteinführung ein hohes Interesse an dieser für Deutschland neuen Antikonzeptionsmethode, jedoch mit zum Teil konträrproduktiven, weil fachlich inkorrekten Statements, z.B. „Wie jede Frau sicher verhüten kann“ (bella, Heft 13/23. März 2000), „Stäbchen statt Pille“ (journal MED, Zeitschrift für Ärzte, Heft 5/Mai 2001), „Zusatzeffekt Amenorrhoe wird immer beliebter“ (Gynecol Tribune, Heft 12/Juni 2001) usw. Dies führte in der Folge zu Begehrlichkeiten sowohl seitens der Frauen als auch der Gynäkologinnen und Gynäkologen mit konsekutiv unzureichender Selektion der für das Etonogestrel-Implantat geeigneten Patientinnen und mithin mangelnder Zufriedenheit mit Blutungsmuster und Hautbild.

### **Der erste Applikator**

*Implanon* wurde von Juni 2000 bis September 2010 mit einem Applikator ausgeliefert, der technisch einfach, jedoch unter Beachtung der Gebrauchsinformation des Herstellers sicher und zielführend zur Insertion

des Implantats an der Innenseite des nicht dominanten Oberarms verwendet werden konnte. Trotz der oben genannten Schulungsmaßnahmen kam es – vorwiegend bei Einlegern mit geringeren diesbezüglichen Fallzahlen – zu Handhabungsproblemen mit dem Resultat zu proximaler oder zu tiefer Einlagen, die zum Entfernungszeitpunkt zu Lokalisations- respektive Entfernungsproblemen führten. Dies kommunizierte sich überproportional in Laienpresse und Internetforen, insbesondere auch wegen teils frustrierender, explorativer Entfernungsversuche ohne vorausgehende sachgerechte Lokalisation des Implantats. Seitens des Herstellers wurde mit bundesweiten Ultraschalllokalisations- und Entfernungstrainings nochmals geschult und parallel ab 2004 das *„Implanon-Advisory-Board Deutschland“* inauguriert, das – bestehend aus einem kleinen Kreis langjährig erfahrener *Implanon*-Trainer – seit dieser Zeit bei Lokalisations- und Entfernungsthematiken über den Hersteller zur Verfügung steht.

Die Anwenderevaluationen ab der Markteinführung des *Implanon* mit dem ersten Applikator zeigten, dass offenbar insbesondere ein Handhabungsmerkmal potenzielle Probleme mit sich bringen konnte: Die Insertion des Implantats erfolgt mechanisch nach dem umgekehrten „Spritzenprinzip“ (12), wobei der Einleger nach Einbringen der Nadel in die korrekte subdermale Position den „Stempel“ der klassischen Spritze, in der *Implanon*-Terminologie „Obturator“ genannt, in situ beließ und die Nadel nach distal zurückzog, damit das Implantat in der Lokalisation verblieb, die zuvor die Nadel einnahm. Offenbar ist aus handwerklich tradierten Gründen das klassische Spritzenprinzip ärztlicherseits derart engrammiert, dass es in einigen Fällen zu „Injektionen“ anstatt „Insertionen“ des *Implanon* kam. Folge war, dass das Implantat weit proximal positioniert wurde, d.h. der distale Implantatpol fand sich in mehr

als doppeltem Implantatlängenabstand zur Punktionsstelle der Haut. Wurde aus handwerklichen Defiziten heraus ein zu steiler primärer Punktionswinkel gewählt, kam es zu tiefen Insertionen, je nach gegebener Anatomie tief subkutan, oder – nach Primärpenetration der Faszie mit der Nadel – zu subfaszialen oder intramuskulären Endpositionen des Implantats. Folge davon waren klinisch nonpalpable Implantate, die zu Lokalisations- und somit Explantationschwierigkeiten führten. Wurden dann explorative Entfernungsversuche vorgenommen oder – in Unkenntnis der hervorragenden sonographischen Lokalisationsmöglichkeit mittels Linearschallkopf 12–14 MHz im transversalen Durchmesser – Magnetresonanztomographien des Armes angefertigt, resultierten vermeidbare frustrierte Lokalisations- und Entfernungsversuche (13).

Diese Sachlage begründete auch das angebliche Phänomen der „Wanderung“ des Implantats. Aus umfangreichen Kasuistiken wird deutlich, dass sich innerhalb kürzester Zeit post insertionem eine Fibrinhülle um das Implantat bildet, die eine Bewegung des subdermal liegenden Implantats in Longitudinalrichtung des Armes nur sehr bedingt ermöglicht (14). „Wanderungsphänomene“ sind allenfalls bei primär subfaszialer oder intramuskulärer (Fehl-)Insertion durch Muskelfibrillationseffekte akademisch herleitbar, wobei sich auch in diesen Lokalisationen Fibrinhüllen konstituieren (14). Somit sind lediglich Frühst-Dislokationen nachvollziehbar, meist ist jedoch das vermeintlich „gewanderte“ Implantat primär in die nicht korrekte Position verbracht worden. Eine deutsche Kasuistik beschrieb den Verdacht einer primär intravasalen Insertion (15).

### **Der neue Applikator mit jetzt röntgendichtem Implantat**

Vor dem Hintergrund der oben dargelegten potenziellen Handhabungs-

schwierigkeiten mit dem ersten Applikator wurde bereits ab dem frühen 21. Jahrhundert am Design eines neuen Applikatorsystems gearbeitet. Ziel war es, eine größtmögliche Vereinfachung der Handhabung und maximale Applikationssicherheit für den Anwender zu erreichen.

Mit der Markteinführung des *Implanon NXT* im September 2010 ist dieses NGA(Next-Generation Applicator)-System in Deutschland verfügbar.

Der Aufbau des Implantats selbst ist dem Grunde nach unverändert beibehalten worden (s. Abb. 1). Es besteht weiterhin aus einem Kern von 37% Ethylvinylacetat (EVA), 60% Etonogestrel (68 mg) sowie als einzige Veränderung 3% Bariumsulfat als Kontrastmittel für die konventionelle zweidimensionale Röntgendarstellung. Die Membran, die die Hormonfreisetzung kontrolliert, besteht weiterhin zu 100% aus EVA mit einer Dicke von 0,06 mm. *Implanon NXT* ist somit bioäquivalent zu *Implanon* in vitro und in vivo, es ist in Farbe und Größe unverändert.

Der neue Applikator wurde unter Beratung von Ärzten in Übereinstimmung mit den Richtlinien für Medizingeräte entwickelt. Im Innern des neuen Applikatorengehäuses ist eine technisch aufwändige Mechanik implementiert, wobei neben der Nadel einzig ein violetter „Schieber“ zur Vollendung des Insertionsvorgangs

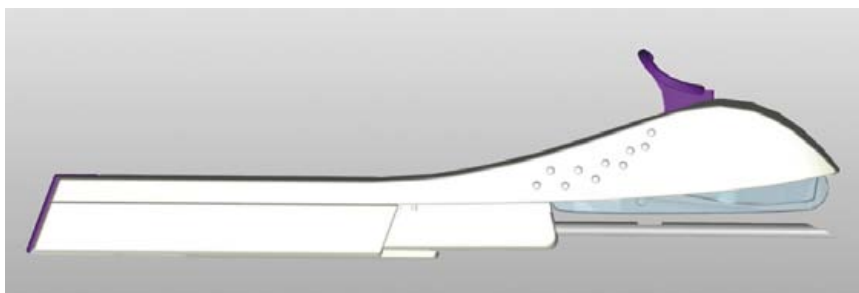


Abb. 2: Neuer Applikator des *Implanon NXT*, hier mit bereits entfernter Schutzkappe (MSD)

für den Anwender sichtbares und notwendiges Bedienelement ist (16, s. Abb. 2).

Sicherheitsmechanismen sorgen dafür, dass die Schutzkappe nicht abnehmbar ist, sofern sich kein Implantat in der Nadel befindet, und nach vollendeter Insertion die Nadel vollständig im Applikatorengehäuse verbleibt, um das Risiko akzidenteller Nadelverletzungen nach Gebrauch zu verhindern.

Griffnoppen an beiden Seiten des Applikators sorgen für eine sichere Führung der Nadel während des Insertionsvorgangs. Die bewährte Nadelspitze mit nur zur Haut hin scharfem Schliff wurde beibehalten. Ein federgetriebenes Hebelsystem, das für sicheren Halt des in der Nadel vorgeladenen Implantats sorgt, verhindert ein versehentliches Herausfallen vor dem Insertionsvorgang und hält das Implantat innerhalb der Nadel, bis es sich während des Insertionsvorgangs im Arm der Patientin automatisch in Richtung des Appli-

katorengehäuses zurückschiebt und das Implantat freigibt.

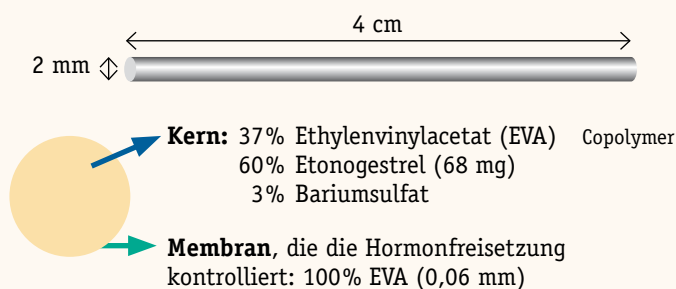
### **Implanon NXT: Kontrazeptive Wirksamkeit**

Das Etonogestrel-Implantat hat eine kontrazeptive Wirksamkeit größer 99%. In klinischen Studien wurde keine Schwangerschaft berichtet (9). Bei der Analyse der Überwachungsdaten nach der Markteinführung (n=923 nicht stillende Frauen, gesamt 24.100 Zyklen) belief sich die Methodenfehler-bezogene Schwangerschaftsrate auf 0,010 pro 100 verkaufte Implantate, somit der geschätzte Pearl-Index auf 0,006 (9). *Implanon NXT* ist somit das derzeit sicherste verfügbare Antikonzeptivum über alle, auch nonreversible, Methoden. Die Verbleibquote im ersten Anwendungsjahr liegt im Vergleich zu Barrieremethoden, oralen Kontrazeptiva, Spiralen und intramuskulärem Depotgestagen mit 84% an der Spitze (17).

Die kumulativen Verwendungsabbruchraten von *Implanon* liegen nach einem Jahr bei unter 16%, nach zwei Jahren bei 30% und im dritten Jahr bei 36% (18). Die Abbruchrate von 36% nach fast dreijähriger Anwendung ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass bereits 68% der oral verhütenden Frauen im ersten Jahr die Pille wieder absetzen, als sehr gut einzustufen (17). Die Kumulation im dritten Anwendungsjahr resultiert im Wesentlichen aus Entfernungen aufgrund geplanter Schwangerschaften (17).

Die meisten Therapieabbrüche im ersten Jahr erfolgen in den ersten drei

### **Implanon NXT – das Implantat**



Quelle: MSD

Abb. 1: Schematische Darstellung des Aufbaus von *Implanon NXT*

Monaten aufgrund des sich verändernden Blutungsmusters (18). Ausführliche Beratung der Patientin vor der Wahl der Methode und Kenntnis und Kommunikation des zu erwartenden Blutungsmusters in den 90-Tage-Referenzperioden (nach WHO) ab Tag 91 ex ante erscheinen als gut geeignete Maßnahmen, den Anteil der Abbruchrate in Jahr 1 ff. nochmals zu reduzieren.

Aus der fehlenden Compliance-Abhängigkeit verbunden mit hoher kontrazeptiver Sicherheit und Verbleibquote resultiert mithin eine maximale Vermeidung unerwünschter Schwangerschaften. Die mit unerwünschten Schwangerschaften assoziierte Morbidität und Mortalität erscheint vor dem Hintergrund mitteleuropäischer Daten möglicherweise von marginaler Relevanz, gewinnt jedoch bereits gesamteuropäisch und insbesondere global betrachtet einen mehr als relevanten Stellenwert (19).

Auch in Deutschland sind Ressourcen in der Vermeidung unerwünschter Schwangerschaften feststellbar. Wenngleich die absolute Zahl der Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes seit über zehn Jahren rückläufig ist, ist die prozentuale Abbruchrate bezogen auf 1.000 Geburten mit 14% seit eineinhalb Jahrzehnten nahezu unverändert (20). Vor dem Hintergrund der hohen Verbleibquote und Wirksamkeit des Implantats (17) stehen somit zweifelsfrei Ressourcen für von der Compliance unabhängige Antikonzeptionsmodelle der Zukunft zur Verfügung.

### **Pearl-Indizes in Abhängigkeit von Körpergewicht und Verwendungsdauer**

Die Fachinformation von *Implanon NXT* formuliert zur Thematik der kontrazeptiven Wirksamkeit in Abhängigkeit des Körpergewichts und der Verwendungsdauer wie folgt: „Die

*kontrazeptive Wirkung von Implanon NXT hängt von den Plasmaspiegeln des Etonogestrels ab, welche umgekehrt proportional zum Körpergewicht sind und mit der Zeit nach der Einlage abnehmen. Die klinische Erfahrung bei Frauen mit höherem Körpergewicht im dritten Jahr der Anwendung ist begrenzt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die kontrazeptive Wirkung bei diesen Frauen im dritten Jahr der Anwendung geringer ist als bei normalgewichtigen Frauen. Der Arzt kann daher bei Frauen mit höherem Körpergewicht einen früheren Austausch des Implantats in Betracht ziehen“ (16).*

Graesslin und Korver publizierten mit geschätzten Pearl-Indizes von 0,021, 0,034 und 0,054 für die Jahre 1, 2 und 3 einen leichten Effekt im Hinblick auf die Verwendungsdauer (9). Gleichermaßen konnten sie darstellen, dass der methodische Fehler in Abhängigkeit des Körpergewichts identisch zur Gesamtpopulation der *Implanon*-Verwenderinnen ist, sich daher ein bedeutender Effekt des Körpergewichtes auf die kontrazeptive Sicherheit nicht bestätigen lässt, wobei die Analysen Gewichtskategorien von  $\leq 50$  kg bis  $>90$  kg umfassen (9).

### **Estradiolspiegel und Knochendichte unter Etonogestrel**

Beerthuisen et al. zeigten (21), dass die mittleren Estradiolspiegel trotz der Ovulationshemmung durch *Implanon* über dem Niveau der frühen bis mittleren Follikelphase bleiben. Sowohl diese Arbeit, als auch die Untersuchung von Bahamondes et al. (22) belegen, dass Etonogestrel keinen nachteiligen Effekt auf die Knochendichte induziert.

### **Selektion der geeigneten Patientin und Beratung**

Im Gegensatz zu der anfänglichen Presse-Euphorie zum Zeitpunkt der Markteinführung von *Implanon* (sie-

he Abschnitt „*Implanon* in Deutschland“) zeigte sich alsbald, dass die Selektion der für diese Progesteron-only-LARC-Methode (Long-Acting-Reversible-Contraceptive) geeigneten Frau entscheidend für Akzeptanz und Verbleibquote ist. Prädiktoren für die Entscheidung und Beratung sind mithin folgende präexistente Faktoren:

- Ausschluss gynäkologischer Pathologie,
- Komedikation(en),
- Blutungsanamnese: Gesamtblutungstage, Zahl der Blutungsepisoden- und Dauer (Zykluskalender):
  - ohne Einfluss hormoneller Kontrazeptiva,
  - unter Einfluss kombinierter Östrogen/Gestagen Kontrazeptiva,
  - unter Einfluss östrogenfreier oraler Kontrazeptiva,
- präexistentes Hautbild
  - ohne Einfluss hormoneller Kontrazeptiva,
  - unter Einfluss kombinierter Östrogen/Gestagen (antiandrogen?) Kontrazeptiva,
  - unter Einfluss östrogenfreier oraler Kontrazeptiva.

Realistische Informationen vor Anwendungsbeginn optimieren die Akzeptanz und die Fortführung der Anwendung. Hierzu gehört vor allem – soweit antizipierbar – die Beratung zu dem zu erwartenden Blutungsmuster. Wiederholte Beratungsunterstützung im Verlauf kann die Beibehaltung der Methode insbesondere bei weniger gutem Blutungsmuster verbessern.

### **Einlagezeitpunkt, Komedikation**

Die Analyse methodenunabhängiger unerwünschter Schwangerschaften ergab vier Hauptentitäten iatrogenen Anwendungsfehler des Implantats:

- primäre Nichteinlage,
- fehlender Ausschluss präexistenter Schwangerschaft,

- nicht beachtete Komedikation und
- falscher Einlagezeitpunkt.

Der Thematik der primären Nichteinlage sollte mit der Einführung des neuen Applikatorsystems und dem bundesweiten Schulungs-Rollout des Herstellers seit Mitte 2010 ausreichend Rechnung getragen sein. Während der fehlende Ausschluss präexistenter Gravidität im Bereich der Präpädeutik anzusiedeln ist, erscheint die Repetition des empfohlenen Einlagezeitpunkts und der Wirkungsabschwächung durch Komedikationen von Bedeutung. Die relevanten Daten sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Ergänzend gilt zu beachten, dass Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unter Etonogestrel auch deren Wirksamkeit betreffen können. Hierzu darf auf die Fachinformation verwiesen werden (16).

### Einlagetechnik

*Implanon NXT* wird subdermal an der Innenseite des nichtdominanten Oberarmes, etwa 8–10 cm oberhalb des Epicondylus medialis humeri eingelegt. Eine Lokalanästhesie der Punktionsstelle ist obligat, ein Einbringen des Lokalanästhetikums ebenso in den projektierten subdermalen Insertionskanal zum Zweck der Aquadisektion hat sich zur Erleichterung des Insertionsvorgangs praktisch bewährt.

Unter sterilen Kautelen wird die Haut in einem Winkel von maximal 30 Grad mit der Nadel punktiert. Hat der Schliff der Nadel die Haut vollständig penetriert, wird das Applikatorengehäuse auf Hautniveau abgesenkt. Unter zeltförmigem Anheben der Haut mittels der Nadel, respektive des Applikatorengehäuses, wird diese nach kranialwärts vollständig subdermal eingebracht. Eine sitzende Position des Anwenders bei liegender Patientin mit ausgelagertem, außenrotiertem Arm ermöglicht eine opti-

### Empfohlener Zeitpunkt für das Einlegen

bisherige Methode	Zeitpunkt für das Einlegen
keine oder nichthormonelle Kontrazeptiva	Tag 1–5 des Zyklus
kombinierte Methoden (Pille, Pflaster, Ring)	während der freien Woche
POP-Progesteron-only-Pill (östrogenfreie Pille, Minipille)	jederzeit während der Behandlung
<i>Implanon (NXT)</i> /Spirale	am Tag des Entfernens
Dreimonatsspritze	zum Zeitpunkt der Fälligkeit der nächsten Injektion
Schwangerschaftsabbruch/Fehlgeburt im ersten Trimenon	am gleichen Tag
Schwangerschaftsabbruch/Fehlgeburt im zweiten Trimenon	Tag 21–28

Quelle: MSD

Tab 1: Empfohlener Einlagezeitpunkt für *Implanon NXT*

### Wechselwirkungen

In der klinischen Praxis waren 5% der Schwangerschaften auf Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zurückzuführen.

Wechselwirkungen können mit anderen Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme, insbesondere die des Cytochrom-P450-Enzymsystems, induzieren. Dies kann zu einer gesteigerten Ausscheidung von Sexualhormonen führen. Dies sind z. B.:

- Phenytoin
- Phenobarbital
- Primidone
- Carbamazepin
- Rifampizin
- und möglicherweise auch Oxcarbazepin
- Topiramat
- Felbamat
- Griseofulvin
- und Johanniskraut (*Hypericum*)

Es wurde berichtet, dass auch HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Nelfinavir) und Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z.B. Nevirapin) sowie Kombinationen dieser Arzneimittel den Leberstoffwechsel potenziell beeinflussen.

Quelle: MSD

Tab. 2: Wechselwirkungen *Implanon NXT*

male Sicht auf die Nadelführung und Kontrolle über die korrekte subdermale Einlage.

Nach vollständigem Einführen der Nadel muss lediglich der violette Schieber aus seiner werksseitigen Ausgangsposition entriegelt und vollständig entlang des vorgefertigten Schiebekanals bis in seine distale Endposition geschoben werden. Hierbei muss das Applikatorengehäuse strikt in situ belassen werden, um

Protrusionen des Implantats durch vesehentliches, vorzeitiges Zurückziehen zu vermeiden. Entriegelungs- und Verriegelungsvorgang an der Endposition des Schiebers sind akustisch und taktil kontrollierbar.

Die Nadel wird damit in das Applikatorengehäuse zurückgezogen und das Implantat freigegeben, das in korrekter Lage verbleibt. Lediglich die 4 mm lange violette Spitze des Oburators ragt nach dem Insertionsvorgang

noch aus dem Applikatorgehäuse und muss durch Zurückziehen des gesamten Applikators nach distal aus dem Subdermalgewebe entfernt werden. Eine versehentliche „Injektion“ statt Insertion des Implantats ist konstruktionsseitig ausgeschlossen. Es resultiert eine maximale Vereinfachung des Insertionsvorgangs per Einhandbedienung und damit hohe Anwenderzufriedenheit (23).

### Unerwünschte Ereignisse und Anwendungs-Abbruchrate

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse bei Anwendung von *Implanon* wurde von Blumenthal et al. aus elf internationalen Studien mit gesamt 942 Frauen über 24.679 Zyklen wie folgt zusammengetragen (10):

- Kopfschmerzen 15,3%,
- Gewichtszunahme 11,8%,
- Akne 11,4%,
- Brustschmerzen 10,2%,
- emotionale Labilität 5,7% und
- abdominale Schmerzen 5,2%.

In dieser Analyse lag die kumulative Rate des Anwendungsabbruchs über drei Jahre bei 32,7%, was – wie bereits oben ausgeführt – im Vergleich zu anderen Methoden als sehr gut eingestuft werden kann (17). Häufigste Ursache waren die oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse (13,9%), Blutungsunregelmäßigkeiten (10,4%) und Kinderwunsch (4,1%). Das am häufigsten angegebene unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen führte nur in 1,6% zum Anwendungsabbruch. Die Analyse von Blumenthal et al. kommt somit zu dem Schluss, dass es sich bei *Implanon* um ein gut akzeptiertes langwirksames hormonelles Kontrazeptivum handelt (10).

### Kontraindikationen

Aktive venöse thromboembolische Erkrankungen, bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Erkrankungen, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, solange die Leberfunktions-

werte noch nicht auf normale Werte zurückgegangen sind, nicht abgeklärte vaginale Blutungen sowie Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von *Implanon NXT* sind Kontraindikationen für die Anwendung von *Implanon NXT*. Die Anwendung in der Stillzeit ist nicht kontraindiziert (16).

### Blutungsmuster, Blutungsmanagement und Therapie von Zusatzblutungen

Vor dem Hintergrund, dass sich Blutungsunregelmäßigkeiten in der Analyse von Blumenthal et al. (10) als zweithäufigster Grund für einen Anwendungsabbruch darstellen, kommt dem Blutungsmuster und -management unter Etonogestrel besondere Bedeutung zu.

Die ausführliche Beratung der Patientin im Vorfeld gewinnt mithin zentrale Relevanz. Hierbei sollte auf die Änderung des Blutungsmusters unter der Progesteron-only-Methode hingewiesen und die aus der Analyse des Blutungsverhaltens in klinischen Studien bekannten Daten als prädiktive Parameter herangezogen werden.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass es bei einer von fünf Anwenderinnen zu einer Amenorrhoe kommt, ebenso wie bei einer von fünf Frauen vermehrte und/oder länger anhaltende Blutungen zu verzeichnen sind (24). Wichtig erscheint weiterhin, dass bei vielen Frauen das Blutungsverhalten während der ersten drei Anwendungsmonate Aufschluss über das zukünftige Blutungsmuster geben kann. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass ein günstiges Blutungsmuster von 0–14 B/S (Bleeding/Spotting)-Tagen in der verschobenen Referenzperiode 1.1 in 84–46% bis Referenzperiode 8 erhalten bleibt. Umgekehrt ließ sich zeigen, dass in der Gruppe von >50 B/S-Tagen in der verschobenen Referenzperiode 1.1 im weiteren Verlauf bis Referenzperiode 8 48–58% der Anwenderinnen ohne

therapeutische Einflussnahme spontan in ein besseres Blutungsmuster wechselten (24).

Diese Daten erscheinen im Beratungsgespräch hinsichtlich der Vorhersagbarkeit des Blutungsverhaltens von zentraler Bedeutung. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass das Blutungsmuster der einzelnen Frauen eine hohe Varianz aufweist, somit die Antizipation des Blutungsverhaltens individuell schwierig bleibt.

Anhaltende, verlängerte und/oder häufige Blutungen und nachteilige Änderungen des Blutungsmusters sind als inakzeptable, therapiebedürftige Blutungsmuster einzustufen.

Die detaillierten biochemischen Abläufe der physiologischen Menstruationsinduktion sowie der Gestagenwirkung auf das Endometrium am Beispiel eines Levonorgestrel-Intrauterinsystems wurden von Critchley et al. analysiert (25). Diese Erkenntnisse lassen sich mithin auch auf die Blutungsfaktoren unter Etonogestrel-Implantaten übertragen.

Als Ursache von Zusatzblutungen in Abhängigkeit der Anwendungsdauer können somit folgende Faktoren determiniert werden:

- innerhalb der ersten drei Monate:
  - progesteronbedingte hormonelle Dysregulation (26),
- nach den ersten drei Monaten:
  - Brüchigkeit der Spiralarterien (26),
  - Angiogenese-Störungen (27),
  - Anstieg von Entzündungsmediatoren (Leukozyten, Matrix-Metalloproteinasen, Prostaglandinsynthese u.a.) (28).

International liegen verschiedene randomisierte Studien zur Therapie von Zusatzblutungen unter Progesteron-only-Systemen vor. Die meisten betreffen das Levonorgestrel-Implantat *Norplant*, nur zwei Studien wurden bis dato unter subdermalem Etonogestrel durchgeführt.

Die Wirkung folgender Substanzen in der Therapie von Zusatzblutungen wurde geprüft:

- Östrogene,
- Gestagene,
- Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate,
- Antigestagene (Mifepriston (nicht in D)),
- Nichtsteroidale Antirheumatika (Ibuprofen, Mefenaminsäure (nicht in D)),
- Prostaglandinsynthese-Hemmer (Acetylsalicylsäure),
- Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren SERMs (Tamoxifen),
- Antifibrinolytika (Tranexamsäure),
- MMP (Matrix-Metalloproteinasen)-Hemmer (Doxycyclin),
- Cyclooxygenase-2-Hemmer und
- Kombinationen obiger Substanzen.

Unter *Implanon* untersuchten Weisberg et al. in einer Pilotstudie 2006 und einer Hauptstudie 2009 die Wirkung von Doxycyclin, Mifepriston und Ethinylestradiol (EE), jeweils mono und in Kombinationen versus Plazebo (29). Mifepriston in Kombination mit EE oder Doxycyclin stellte sich insgesamt als effektiver zur Beseitigung einer Blutungsepisode heraus als der Plazebovergleich. Keine der Mono- oder Kombinationstherapiegruppen zeigte jedoch eine nachhaltige Verbesserung des nachfolgenden Blutungsmusters.

Die Anwendung von Mifepriston in dieser Indikationsstellung steht in Deutschland als Therapieoption nicht zur Verfügung.

Unter Zugrundelegung der internationalen Datenlage fassen Ahrendt und Egarter die derzeitigen Therapieoptionen für Deutschland und Österreich zusammen wie in Tabelle 3 dargestellt (30).

Aus der Fülle der Therapieoptionen lässt sich ableiten, dass der optimale Behandlungsansatz bis dato nicht determiniert werden konnte. Ausführliche Daten hierzu lassen sich im

## Therapieoptionen bei unerwünschten Blutungsmustern

### Bei hohem Endometrium (> 6 mm)

Chlormadinonacetat 2 mg 1 x 1 Tbl./die über 10 Tage

### Bei niedrigem Endometrium (< 6 mm)

**Option 1:** Ethinylestradiol 25 µg 1 Tbl./die für 21 Tage (nur bei Blutungen innerhalb der ersten 3 Monate)

**Option 2:** Tranexamsäure 500 mg (*Cyklokapron* in D und A), 3 x 2 Tbl./die für 5 Tage

**Option 3:** Mefenaminsäure 500 mg (in CH und A), 3 x 2 Tbl./die für 5 Tage

**Option 4:** Ibuprofen 800 mg, 3 x 1 Tbl./die für 5 Tage

**Option 5:** Doxycyclin 100 mg 1 Tbl./die für 10 Tage + Ethinylestradiol 25 µg 1 Tbl./die für 21 Tage

**Option 6:** Doxycyclin 100 mg 1 Tbl./die für 10 Tage + Tranexamsäure 3 x 2 Tbl./die für 5 Tage

**Option 7:** Doxycyclin 100 mg 1 Tbl./die für 10 Tage + Mefenaminsäure 500 mg 3 x 2 Tbl./die für 5 Tage

Quelle: MSD

Tab. 3: Therapie unerwünschter Blutungsmuster unter *Implanon* nach Ahrendt und Egarter (30)

Cochrane Review „Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives“ (31) aus 2008 finden, das zu dem Schluss kommt: „Some women may benefit to some degree from some interventions tested. However the evidence reviewed is not strong enough to recommend routine use of any of the regimens included in the trials, particularly for long-term effects. Positive results need to be reproduced in larger scale trials.“

Die obigen Therapieoptionen stellen sich jedoch zumindest als hilfreicher Ansatz für die tägliche Praxis dar, wobei der Prävention, respektive der Selektion der geeigneten Patientin für die subdermale Langzeitkontrazeption mit einem Etonogestrel-Implantat zentrale Primärbedeutung beizumessen ist. Empirische Erfahrungen zeigen weiterhin, dass die orale Gabe von Desogestrel für drei Einnahmezyklen im Vorfeld der Implantat-Insertion über eine Präzedualisierung des Endometriums zu einer Verbesserung des Blutungsmusters bereits ab Referenzperiode 1 unter *Implanon* führen kann (32).

### Lokalisation und Entfernung

Die Lokalisation und Entfernung des regelrecht liegenden, palpablen Etonogestrel-Implantats ist unter Be-

rücksichtigung der Herstellerempfehlungen und nach Besuch eines Trainingskurses nahezu eine Petitesse. Der Schlüssel zur erfolgreichen Entfernung ist mithin die korrekte Primärinsertion. Nach Unterspritzen des distalen Implantatpols mit 1 ml eines Lokalanästhetikums kann – unter manuellem proximalem Gegenhalten – mittels eines Stichskalpell von distal kommend auf den distalen Implantatpol gerichtet inzidiert werden. Die Schneide zeigt hierbei von der Haut weg, eine Inzisionslänge von 3 mm ist in aller Regel ausreichend. Unter diesem Vorgehen ist meist die das Implantat umgebende Fibrinhülle bereits gespalten, der manuelle Druck von proximal exprimiert den distalen Implantatpol aus der Hautinzision und das Implantat kann mühelos mittels einer Mosquitoklemme gefasst und in toto extrahiert werden.

Klinisch okkulte, nonpalpable Implantate stellen demgegenüber eine Herausforderung dar, die sich insbesondere zunächst auf die zweifelsfreie Lokalisation fokussieren muss. Explorative Entfernungsversuche ohne vorausgehende definitive Lokalisation verlaufen nahezu immer frustan (14). Untersuchungsmethode der ersten Wahl ist die Sonographie. Mittels eines Linearschallkopfes (12–14 MHz, oberflächliche Fokussierung

ohne SonoCT-Technik) lässt sich das Implantat im transversalen Durchmesser durch einen charakteristischen hyperdensen Punkt mit dahinter liegendem Schallschatten detektieren (s. Abb. 3). Lässt sich dieses Schallphänomen vom Markierungsanfangspunkt am distalen Implantatpol bis zum Markierungsendpunkt am proximalen Implantatpol über eine Strecke von 4 cm in Bezug auf die Hautoberfläche des Oberarms nachweisen, besteht nahezu kein Zweifel an der Identifikation des Implantats.

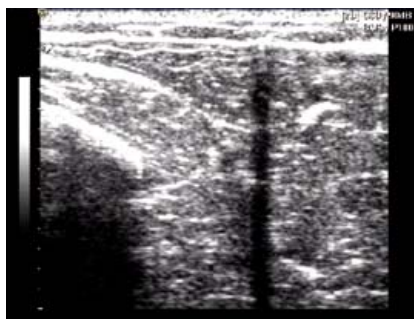
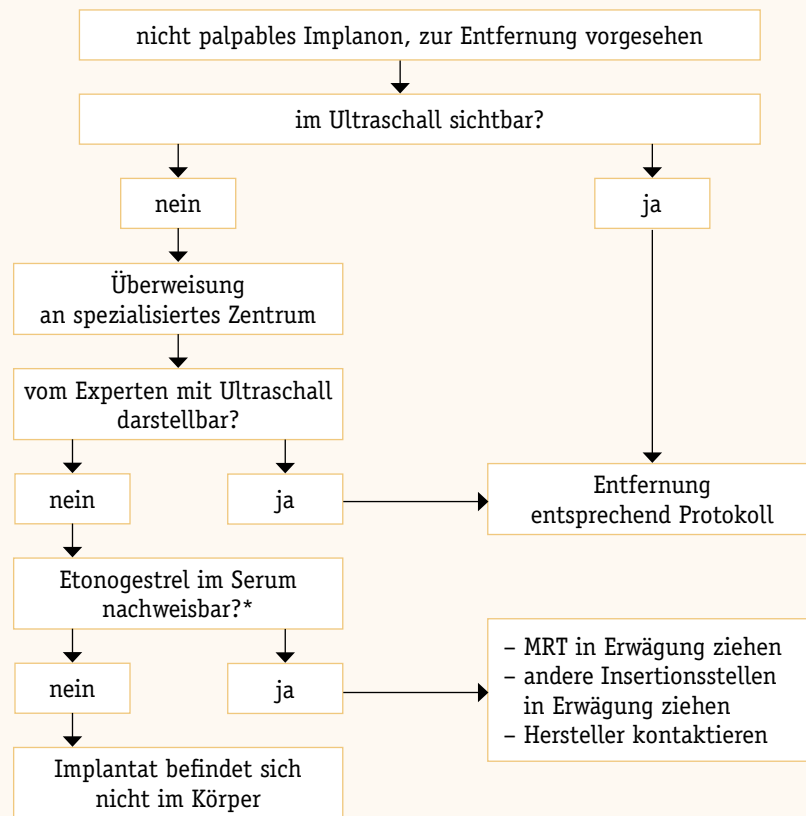


Abb. 3: Sonographische Darstellung eines subfaszialen Implantats (H.-M. Thauer)

In Abhängigkeit von der diesbezüglichen Expertise des einzelnen Gynäkologen kann entweder nur die sonographische Lokalisation oder auch die Entfernung in der Praxis vor Ort erfolgen. Unter sonographischer Darstellung erfolgt die Markierung der realen Implantatlage in Projektion auf die Hautoberfläche mittels eines Desinfektionsmittel-resistenten Hautmarkierungsstiftes. Die korrekte Markierung wird vereinfacht, indem man sich die Korrelation Mitte des Ultraschallmonitors = Mitte des Schallkopfes bewusst macht. Erfahrungsgemäß erfordert die Entfernung tief liegender Implantate neben der operativen Expertise auch entsprechende Rahmenbedingungen an Asepsis und Instrumentarium (14). Hier kann und sollte auf das Expertenteam spezialisierter Gynäkologen zurückgegriffen werden, die über den Hersteller erreichbar sind, um frustrane Entfernungsversuche oder intraoperative Komplikationen zu vermeiden. Nützliche Hinweise zum Vorgehen bei klinisch okkulten, nicht palpablen Implantaten geben

## Vorgehen bei nicht palpablem Implantat



\* Wegen des Tests mit dem Hersteller Kontakt aufnehmen. Um Kreuzreaktionen zu vermeiden, darf die Patientin keine anderen Hormone einnehmen.

Bis zum Nachweis, dass sich das Implantat im Körper befindet, soll der Patientin zusätzlich eine andere Methode der Kontrazeption empfohlen werden. Bitte informieren Sie den Hersteller über alle Fälle von nicht palpierbaren Implantaten.

Abb. 4: Flow-Chart erforderlicher Schritte zur Identifikation von nicht palpablen Implantaten (nach Mansour et al., 33)

Mansour et al. mit dem Flow-Chart in Abbildung 4 (33).

Mit der Markteinführung des röntgendichten *Implanon NXT* ist nunmehr eine konventionelle zweidimensionale Röntgendarstellung zur Detektion eines klinisch okkulten *NXT*-Implantats möglich. Zweifelsfrei bleibt jedoch die sonographische Lokalisation Methode der ersten Wahl, insbesondere zur akkuraten Markierung der Lage in Projektion auf die Hautoberfläche für den Entfernungs-Operator. Die Röntgendichtheit des *Implanon NXT* sollte jedoch dazu führen, dass die Durch-

führung von kostenintensiven Magnetresonanztomographien – die zudem im Rahmen der Lokalisation des Implanon häufig nicht zielführend waren (14) – gänzlich unterbleibt. Die Detektion nicht palpabler Altimplantate ohne Kontrastmittelzusatz sollte weiterhin nach dem Stufenschema in Abbildung 4 erfolgen.

## Die Re-Insertion

Die unmittelbare Wiedereinlage nach Entfernung eines Implantats sollte typischerweise spätestens einen Tag vor dem Ende der zugelassenen Lie-

gezeit von drei Jahren direkt in die Entfernungsinzision erfolgen, sofern das entfernte Implantat in loco typico lag. Die Schritte zur Wiedereinlage entsprechen denen der Ersteinlage mit dem Unterschied der nunmehr vorliegenden Entfernungsinzision, die die Nadelspitze aufnehmen kann, sodass eine erneute Punktion der Haut unterbleibt.

Ein Wechsel des Implantationsortes vom nicht dominanten zum dominanten Oberarm oder gar alternative Insertionsorte sind kasuistisch bekannt und können nicht empfohlen werden (14).

### Migration des Implantats

Wie bereits im Abschnitt „Der erste Applikator“ erläutert, sind Migrationsphänomene eine seltene und, wenn auftretend, messtechnisch geringfügige Thematik. Ismail, Mansour und Singh konnten ermitteln, dass ein Jahr nach Insertion eine signifikante Migration des Implantats nicht auftrat. In allen Fällen – bei einer Ausnahme – in denen eine Migration feststellbar war, belief sich diese messtechnisch unterhalb von 2 cm. Alle Migrationen verliefen in Longitudinalrichtung, meist nach kaudal hin. Eine Migration in die Tiefe konnte in keinem der Fälle festgestellt werden (34). Die Konklusion aus der Arbeit von Ismail, Mansour und Singh ist somit nicht nur die geringe Migrationstendenz in Longitudinalrichtung, sondern insbesondere auch der Tatbestand, dass alle tief subkutan, intra-/subfaszial und intramuskulär detektierten und entfernten Implantate primär dorthin verbracht und nicht nach dort migriert sind (14).

### England 2011: Schwangerschaften „unter“ Implanon

Anfang 2011 veröffentlichten zunächst die britischen, späterhin auch einige Gazetten Kontinental-Europas Beiträge mit Überschriften wie „Contraceptive Implant Alert“ (35, 36), in denen von Hunderten schwangerer Frauen unter

*Implanon* berichtet wurde. Das Interesse der Laienpresse wurde zusätzlich noch dadurch geschürt, dass das NHS (National Health Service, England) in sieben Fällen von Schwangerschaften eine Gesamtentschädigungssumme von näherungsweise 200.000 £ zahlte. Insgesamt seien 584 Schwangerschaften unter *Implanon* der britischen MRHA (Medicines and Healthcare Regulatory Agency) gemeldet worden. Diese Zahl für sich genommen schien ausreichend Stoff für Schlagzeilen herzugeben, zumal nach England u. a. auch die Schweizer Boulevard-Presse diesen vermeintlichen Verhütungsskandal aufgriff.

In Relation zu den 1,4 Millionen Frauen, die *Implanon* in England seit der Zulassung 1999 dort verwenden, relativiert sich die Zahl der angeblichen methodischen Versager zunächst ehedem. Analysiert man dann die Gründe für die kontrazeptiven Fehler im Detail, so zeigt sich, dass die oben bereits genannten Anwendungsfehler primäre Nichteinlage, fehlender Ausschluss präexistenter Schwangerschaft, nicht beachtete Komedikation und falscher Einlagezeitpunkt im Wesentlichen als Erklärung herangezogen werden können. Der wissenschaftlich validierte Pearl-Index von 0,05 über die Gesamtdauer von drei Jahren (9) wird von diesen Pressemitteilungen somit keineswegs konterkariert.

Die Echauffage der englischen Yellow Press überdauerte daher insbesondere nach Expertenintervention (37) kaum den Publikationstag. Auch der mediale Versuch, die Markteinführung des *Implanon*-Nachfolgers (in England: *Nexplanon*, dem deutschen *Implanon NXT* identisch) mit den zum Skandal hochstilisierten angeblichen Implantat-Versagern zu assoziieren, musste scheitern.

### Schwangerschaften „unter“ Implanon in Deutschland

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) berichtete bereits 2008 in seiner 63. Rou-

linesitzung im Rahmen eines Verfahrens nach Art. 29 der RL 2001/83/EG zu Komplikationen bei Einlage und Entfernen von *Implanon* von „101 Schwangerschaften mit fehlendem Nachweis des Implantats in DE“ (38). Die seitens des BfArM beschriebenen Fälle von Schwangerschaften sind offensichtlich gänzlich mit primären Nichteinlagen assoziiert und somit nicht als methodenimmanent einzustufen.

### Dokumentation von Einlage und Entfernung

Wie jeder ärztliche Eingriff bedarf die Einlage und Entfernung von *Implanon NXT* der Dokumentation. Hierzu bietet der Hersteller juristisch validierte Vordrucke an, anhand derer eine akkurate ärztliche Dokumentation erfolgen kann:

- Aufklärungsgespräch und Einwilligung zur Einlage von *Implanon NXT*,
- Aufklärungsgespräch und Einwilligung zur Entfernung von *Implanon NXT*,
- Einlageprotokoll,
- Entfernungsprotokoll.

Daneben stellen Einlage- und Entfernungsprotokoll zusätzlich eine Kurz-Anleitung für das notwendige Vorgehen dar, die als Gedächtnisstütze besonders für den Gynäkologen mit diesbezüglich geringeren Fallzahlen hilfreich ist. Die auf dem Entfernungsprotokoll angegebenen Kontakttelefonnummern des Herstellers sind bei Lokalisations- und/oder Entfernungsproblemen als sehr hilfreich einzustufen.

Es darf nochmals darauf hingewiesen werden, dass neben der palpatorischen Verifikation der korrekten Einlage durch den Gynäkologen selbst, gegebenenfalls durch die Assistenzkraft und auch die Patientin, insbesondere der sonographischen Darstellung im Transversaldurchmesser inklusive Bilddokumentation eine hohe forensische Bedeutung beizumessen ist. Bei der Entfernung erscheint die

Präsentation des in toto extrahierten Implantats an die Patientin neben der schriftlichen Dokumentation als eine wichtige Bestätigungs-Entität des gelungenen Eingriffs.

### Haftungsrechtliches

Die mit *Implanon* in Deutschland assoziierten haftungsrechtlichen Streitigkeiten bewegen sich im Wesentlichen auf zwei inhaltlichen Ebenen, werden allerdings quantitativ und qualitativ in Laienpresse und Internetforen, aber auch in Kollegengesprächen überproportional repräsentiert. Ebene eins ist die Schwangerschaft „unter“ *Implanon*, zu deren vier produktunabhängigen Entstehungsmechanismen oben schon ausführlich ausgeführt wurde. Die zweite Ebene sind Fragestellungen, die mit non in loco typico stattgehabten Insertionen und den damit verbundenen späteren Entfernungsproblemen assoziiert sind.

Unbestritten ist, dass bei fehlender Einlage des Implantats, aus welchen handwerklichen Defiziten des Einlegers auch immer, keine kontrazeptive Wirkung entstehen kann. Dass dies zu haftungsrechtlichen Konsequenzen führen kann, ist selbsterklärend. Dies ist jedoch mitnichten ein partikuläres, gar produktimmanentes Problem des Etonogestrel-Implantats, sondern ein Tatbestand, der alle kontrazeptiven Methoden betrifft, die ein aktives ärztliches Handeln erfordern.

Der Schlüssel zur erfolgreichen und somit juristisch unbelasteten Entfernung ist die korrekte Einlage des Implantats. Mit der Markteinführung des neuen Applikators ist hierfür von Herstellerseite ein Optimum geleistet worden. Dennoch bleiben potenzielle Fehlerentitäten bei der Einlage; das Absolvieren eines der flächendeckend in Deutschland angebotenen Trainingskurse sollte somit als obligat angesehen werden. Im Falle fehlender palpatorischer Lokalisation sollte dem Gynäkologen mit fehlen-

### Obligate Leistungen bei Einlage von *Implanon NXT*

Ziffer	Leistungsart	Punkte	einfacher Satz
1	Beratung auch mittels Fernsprecher	80	4,66 €
5	Symptombezogene Untersuchung	80	4,66 €
2421 A	Implantation eines subkutanen, auffüllbaren Medikamentenreservoirs (analoge Bewertung)	600	34,97 €
490	Infiltrationsanästhesie kleiner Bezirke	61	3,56 €
443	Zuschlag bei ambulanter Durchführung von operativen Leistungen – NICHT STEIGERBAR –	750	43,72 €
Auslagenersatz nach § 10, Abs.2 GOÄ (Verbandsmaterial 2,- €, L.A. 1,50 €)			3,50 €

Quelle: H.-M. Thauer

Tab. 4: Abrechnung obligater Leistungen bei Einlage von *Implanon NXT*

### Fakultative Leistungen bei Einlage von *Implanon NXT* – Genitalsonographie

Ziffer	Leistungsart	Punkte	einfacher Satz
410 (Uterus)	Ultraschalluntersuchung eines Organs	200	11,66 €
2 x 420 (Adnexe-bereich links, Adnexe-bereich rechts)	Ultraschalluntersuchung von bis zu drei weiteren Organen im Anschluss an eine der Leistung nach den Nummern 410 bis 418, je Organ	2 x 80 = 160	2 x 4,66 € = 9,32 €
403	Zuschlag zu den sonographischen Leistungen bei transkavitärer Untersuchung	150	8,74 €

Quelle: H.-M. Thauer

Tab. 5: Abrechnung fakultativer Leistungen bei Einlage von *Implanon NXT*, Entität: Genitalsonographie

### Fakultative Leistungen bei Einlage von *Implanon NXT* – Sonographie der Einlageregion

Ziffer	Leistungsart	Punkte	einfacher Satz
410 (Oberarm)	Ultraschalluntersuchung eines Organs	200	11,66 €
401 (A. brachialis)	Zuschlag zu den sonographischen Leistungen nach den Nummern 410 bis 418 bei zusätzlicher Anwendung des Duplex-Verfahrens, gegebenenfalls einschließlich Farbkodierung	400	23,31 €
404 (A. brachialis)	Zuschlag zu Doppler-sonographischen Leistungen bei zusätzlicher Frequenzspektrumanalyse – einschließlich graphischer oder Bilddokumentation	250	14,57 €

Quelle: H.-M. Thauer

Tab. 6: Abrechnung fakultativer Leistungen bei Einlage von *Implanon NXT*, Entität: Sonographie der Einlageregion

der Expertise in Lokalisation und Entfernung klinisch okkulten Implantate geraten werden, sich über die Hersteller-Hotline an einen der Experten zu wenden. Frustrante explorative Entfernungsversuche können Haftungsbegehren generieren; dies ist vermeidbar.

Die dem Autor bekannten rechtskräftigen Urteile zu Schwangerschaften „unter“ *Implanon* in Deutschland (39–41) fußen sämtlich auf primären Nichteinlagen des Implantats.

### Versicherungsrechtliches

Als eine relevante Anmerkung erscheint der Tatbestand, dass die Einlage und Entfernung des Verhütungsimplantats in der Deckung der Berufshaftpflichtversicherung für Frauenärzte „ambulant“, „ohne Geburtshilfe“ unter der Terminologie „Einlage und Entfernung von *Implanon* mittels Kanüle“ beinhaltet ist.

Zu differenzieren gilt hier allerdings, dass dies hinsichtlich der Entfernung ausschließlich das regelrecht liegende Implantat betrifft. Die Entfernung (tief subkutan/epifaszial, intra-/subfaszial, intramuskulär) klinisch okkulten, nonpalpabler Implantate erfordert die Berufshaftpflichtversicherungs-Variante „ambulant operativ“. Der nicht ambulant operativ tätige, also auch hierfür nicht haftpflichtversicherte Gynäkologe sollte somit tunlichst von Entfernungen solcher Implantate Abstand nehmen.

### Abrechnung von Einlage und Entfernung nach GOÄ

Die Abrechnung von Einlage und Entfernung von *Implanon NXT* bei der Patientin ab dem 20. Geburtstag erfolgt nach der Gebührenordnung für Ärzte (42) und erfordert eine Rechnungsstellung mit Ausweisung der einzelnen Leistungspositionen. In der grundsätzlichen Gestaltung der Gesamtleistung kann zwischen obligaten und fakultativen Positionen unterschieden werden, wobei die Hin-

### Entfernung eines in loco typico liegenden *Implanon/Implanon NXT*

Ziffer	Leistungsart	Punkte	einfacher Satz
1	Beratung	80	4,66 €
5	Symptombezogene Untersuchung	80	4,66 €
2009	Fremdkörperentfernung	100	5,83 €
490	Lokalanästhesie kleiner Bezirke	61	3,56 €
Auslagensatz nach § 10, Abs. 2 GOÄ (Verbandsmaterial 2,- €, L.A. 1,50 €)			3,50 €

Quelle: H.-M. Thauer

Tab. 7: Abrechnung der Entfernung eines in loco typico liegenden *Implanon*, *Implanon NXT*

zunahme sonographischer Entitäten als eine medizinisch sinnvolle Ergänzung imponiert. Tabelle 4 (auf S. 692) zeigt die obligaten, die Tabellen 5 und 6 (auf S. 692) mögliche fakultative Leistungen im einfachen Gebührenordnungssatz auf. Tabelle 7 listet die Leistungspositionen zur Entfernung des regelrecht liegenden, palpablen Implantats (43).

Aufgrund fehlenden Dispensierrechtes der Humanmediziner in Deutschland wird empfohlen, das Implantat zu rezeptieren und von der Patientin zum Einlagetermin mitbringen zu lassen.

### Zusammenfassung und Ausblick

Mit dem Etonogestrel-Implantat steht in Deutschland ein sicheres und gut akzeptiertes langwirksames reversibles Progesteron-only-Kontrazeptivum zur Verfügung, dessen Anwenderzufriedenheit mit Einführung des neuen Applikators als *Implanon NXT* nochmals optimiert werden konnte. Hohe kontrazeptive Sicherheit und Compliance-Unabhängigkeit sind wesentliche Bewertungskriterien hinsichtlich des Ziels maximaler Vermeidung unerwünschter Schwangerschaften.

Sorgfältige Selektion der geeigneten Patientin und Beratung hinsichtlich des antizipierbaren Blutungsmusters sowie handwerkliche Beherrschung des Insertions- und Entfernungsprozederes entscheiden über die Zufriedenheit von Patientin und Frauen-

ärztin/-arzt. Künftige Untersuchungen und belastbarere Daten zur Therapie ungünstiger Blutungsmuster können helfen, die Zufriedenheit auf beiden Seiten nochmals zu erhöhen.

### Literatur

1. Ansari Nagar: Phase III clinical trial with NorplantR II (two covered rods): Report on five years of use. *Contraception* 48 (1993) 120–132
2. Coukell AJ, Balfour JA: Levonorgestrel subdermal implants. A review of contraceptive efficacy and acceptability. *Drugs* 55 (1998) 861–887.
3. 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* 105 (1969) 1135–1138.
4. Bongaarts J, Johansson E: Future Trends in Contraception in the Developing World: Prevalence and Method Mix. Policy Research Division Working Papers No. 141. Population Council, New York, NY, 2000. <http://www.popcouncil.org/pdfs/wp/141.pdf>.
5. USAID Deliver Project, Contraceptive Fact Sheets, March 2007, United States Agency for International Development; <http://deliver.jsi.com>
6. The Population Council, One Dag Hammarskjöld Plaza, 9th Floor, New York, NY 10017, USA, <http://www.popcouncil.org>.
7. Croxatto HB: Progestin implants for female contraception. *Contraception* 65 (2002) 15–19.
8. Makarainen L, van Beek A, Tuomivaara L et al.: Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertile Steril* 69 (1998) 714–721.
9. Graesslin O, Korver T: The contraceptive efficacy of Implanon®: A review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 13 (2008) (Suppl 1) 4–12.
10. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M: Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 13 (2008) (Suppl 1) 29–36.
11. Etonogestrel implant (Implanon) for contraception. *Drug Ther Bull* 39 (2001) 57–59.
12. Keck CM, Müller RH: Moderne Pharmazeutische Technologie. Lehrbuch für Studie-

- rende & Nachschlagewerk für Apotheker in Offizin und Forschung, 1. Aufl. 2009.
13. Mansour D et al.: Methods of localisation of non-palpable subdermal contraceptive implants. *J Fam Plann Reprod Health Care* 34 (2008) Nr 1, 9–12.
  14. Thauer HM: Kasuistiken zur Entfernung klinisch non-palpabler Implanon®, data on file.
  15. Ernst U: Implantat nach Insertion verschwunden, *Frauenarzt* 45 (2004) 950–951.
  16. Fachinformation Implanon NXT®.
  17. Trussell J: Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL et al.: *Contraceptive technology*. 19th revised edition. Ardent Media, New York, 2007.
  18. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M: Tolerability and clinical safety of Implanon®. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 13 (2008) (S1) 29–36.
  19. Johnston R: Europe: percentage of abortions by regions, compiled Feb. 2010. <http://www.johnstonsarchive.net/policy/abortion/mapeuropeabrate.html>
  20. Germany abortion percentages by states, 1996–2008, compiled by Wm. Robert Johnston. Last updated 19 February 2010. <http://www.johnstonsarchive.net/policy/abortion/germany/ab-ges2.html>. Primärquellen: Arbeitskreis Lebensrecht, 26 March 2009, „Statistik der Schwangerschaftsabbrüche 1996 – 2008,“ Arbeitskreis Lebensrecht, on line [http://www.ak-lebensrecht.de/info/stat\\_tab.html](http://www.ak-lebensrecht.de/info/stat_tab.html); Federal Statistical Office, 9 March 2005, „Abortions in Germany, 1999 to 2004, by the land of the place of residence and ratio per 1,000 births,“ DeStatis, on line; Federal Statistical Office, 2009, „Abortions: years from 2002 to 2008, by place of residence of the women and quota every 1,000 births,“ DeStatis, on line.
  21. Beerthuis R, van Beek A, Massai R et al.: Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon® compared to a non-hormonal method of contraception; *Hum Reprod* 15 (2000) 118–122.
  22. Bahamondes L et al.: A prospective study of the forearm bone density of users of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants; *Hum Reprod* 21 (2006) 466–470.
  23. Mansour D, Mommers E, Teede H et al.: Clinician satisfaction and insertion characteristics of a new applicator to insert radiopaque Implanon: an open-label, non-controlled, multicenter trial. *Contraception* 82 (2010) 243–249.
  24. Mansour et al.: *Eur J Contraception Reprod Health Care* (2008).
  25. Critchley HOD, Kelly RW, Baird DT et al.: Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding. *Reprod Biol Endocrin* 4 (2006) Suppl 1, S5.
  26. Hickey M et al.: Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception* 65 (2002) S 75–84.
  27. Römer T: Blutungsstörungen unter Ovulationshemmern. *Gynäköl Endokrinol* 5 (2007) S 66–70.
  28. Vincent AJ, Salamonsen LA: MMP, leucocytes and steroid-associated uterine bleeding; *Hum Reprod* 15 (2000) S 135–144.
  29. Weisberg E et al.: A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod* 24 (2009) 1852–1861.
  30. Ahrendt H J, Egarter C: Blutungsstörungen unter reiner Gestagen-Langzeitkontrazeption mit subdermalen Implantaten, Teil 2: Management von Zusatzblutungen unter subdermalen Implantaten. *Frauenarzt* 52 (2011) 493–501.
  31. Abdel-Aleem H, d’Arcangues C, Vogelsson KK et al.: Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. (Review). *The Cochrane Collaboration* 2008, Issue 3.
  32. Ahrendt HJ, Bitzer J, Egarter C, Schmidt J, Thauer HM: Therapieempfehlungen des Arbeitskreises Trainerärzte Implanon (NXT)® 2010; Data on file.
  33. Mansour D, Fraser I S, Walling M et al.: Methods of accurate localization of non-palpable subdermal contraceptive implants. *J Fam Plann Reprod Health Care* 34 (2008) Nr. 1), 9–12.
  34. Ismail H, Mansour D, Singh M: Migration of Implanon®. *J Fam Plann Reprod Health Care* 32 (2006) 157–159.
  35. Hope J: Contraceptive implant alert. *Daily Mail*, 5 January 2011.
  36. BBC News Health: Implanon: 600 pregnancies despite contraceptive implant, 5 January 2011.
  37. Mansour D: Bleeding patterns with progesterone-only contraception. MSD Contraceptive Summit, Madrid 2011, Lecture March-12-2011.
  38. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 63. Routinesitzung nach § 63 AMG am 04. November 2008; Verfahren zur Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel und Informationsaustausch über Maßnahmen; Implanon, Verfahren nach Art. 29 der RL 2001/83/ EG, Komplikationen bei Einlage und Entfernen des Implantats.
  39. BGH, AZ VI ZR 48/06, Urteil vom 14.11.2006.
  40. OLG Karlsruhe AZ 13 U 134/04, Urteil vom 1.2.2006.
  41. LG Köln, AZ 25 O 221/07 Urteil vom 4.3.2009.
  42. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) UV-GOÄ, Stand Ergänzungsheft 1.7.2007 zur Ausgabe 1.4.2005.
  43. Thauer HM: Obligate und fakultative Leistungen im Rahmen der Einlage und Entfernung von Implanon NXT® nach der Gebührenordnung für Ärzte. Vortrag 2010–2011.



**Autor**

**Dr. med.**  
**Heinz-Michael Thauer**  
 Gynäkologe  
 Babenhäuser Str. 31 A  
 63128 Dietzenbach  
 dr.thauer@medical-networking.de  
 Mitglied des Implanon-Advisory-Board Deutschland