

Langzeitkontrazeption – Fokus Depotspritzen

Die richtige Patientenauswahl ist entscheidend

Autor:
Prof. Dr. med. Bernd Kleine-Gunk

Frauenarzt im Metropol Medical Center Nürnberg

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Bernd Kleine-Gunk
Frauenarzt im Metropol Medical Center Nürnberg
Virnsberger Straße 79
90431 Nürnberg
E-Mail: kleine-gunk@mmc-nuernberg.de

Zusammenfassung

Innerhalb des Gesamtspektrums hormoneller kontrazeptiver Maßnahmen weisen Depot-Gestagene einige charakteristische Besonderheiten auf. Die Tatsache, dass sie unter anderem in Form von Dreimonatsspritzen verabreicht werden, reduziert Anwenderfehler und macht sie damit zu einer besonders sicheren kontrazeptiven Methode. Die monatlichen Blutungen werden weitgehend reduziert, bzw. sogar vollständig unterdrückt. Dies stellt insbesondere für Frauen mit dysfunktionellen und prämenopausal unregelmäßigen Blutungen einen weiteren nonkontrazeptiven Benefit dar.

Zu beachten ist allerdings, dass nach dem Absetzen von Depot-Gestagen die Rückkehr zur Fertilität in vielen Fällen verzögert ist. Bei langfristiger Anwendung kann es auch zu einer Verminderung der Knochendichte kommen. Entscheidend für den erfolgreichen Einsatz von Depot-Gestagenen ist daher die genaue Selektion der möglichen Anwenderinnen.

Kontrazeption bedeutet personalisierte Medizin. Seit vor mehr als 60 Jahren das erste kombinierte orale Kontrazeptivum (KOK) auf den Markt kam, hat sich das Spektrum der hormonellen Empfängnisverhütung enorm erweitert. Neben den klassischen Kombinationspräparaten spielen dabei rein Gestagen-haltige Kontrazeptiva eine zunehmende Rolle. Durch ihren Einsatz lassen sich eine Reihe östrogenbedingter Risiken und Nebenwirkungen reduzieren. Depot-Gestagene verbessern dabei die kontrazeptive Sicherheit durch das Ausschalten von Anwenderfehlern. Darüber hinaus kommen sie dem zunehmenden Wunsch vieler Frauen nach einer blutungsfreien Empfängnisverhütung entgegen. Entscheidend für den medizinischen Erfolg und die Patientenzufriedenheit ist allerdings die richtige Indikationsstellung.

Zu den reversiblen, rein Gestagen-haltigen Langzeitkontrazeptiva zählen injizierbare Depotgestagene, das Intrauterinsystem (IUS), bei dem eine Spirale mit einem Gestagen kombiniert ist, sowie das subkutane Hormonimplantat. Weitere Methoden der reversiblen Langzeitverhütung der Frau umfassen die Kupferspirale ohne Gestagenzusatz und den intravaginalen Verhütungsring. Die operative Tubensterilisation ist als Methode der Kontrazeption meist endgültig. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Methoden der rein Gestagen-haltigen reversiblen Langzeitkontrazeption.

Tabelle 1: Methoden der rein Gestagen-haltigen reversiblen Langzeitkontrazeption

	Depotgestagene („Dreimonatsspritze“)	Intrauterinsystem (IUS) („Hormonspirale“)	Subkutanes Implantat („Verhütungsstäbchen“)
<i>Substanz</i>	Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA), Norethisteronacetat (NET-EN)	Levonorgestrel	Etonogestrel
<i>Anwendungsart</i>	Intramuskuläre (DMPA, NET-EN) oder subkutane (DMPA) Injektion	Intrauterine Insertion	Subdermale Implantation in Lokalanästhesie
<i>Wirkweise</i>	Ovulationshemmung, Beeinflussung von Zervixsekret, Endometrium und Tubenmotilität	Überwiegend lokale Hormonwirkung, zumeist keine Ovulationshemmung	Ovulationshemmung, Beeinflussung von Zervixsekret, Endometrium und Tubenmotilität
<i>Besondere Risiken während der Anwendung</i>	Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	Perforation, Expulsion, Infektion	Verlagerung des Implantats, Kapselbildung, hormonbedingte Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die injizierbaren Depot-Gestagene, insbesondere die DMPA-Spritzen, weiter vorgestellt.

In Deutschland werden injizierbare Depot-Gestagene bereits seit den 1980er-Jahren zur Kontrazeption eingesetzt. Derzeit stehen drei Präparate zur Verfügung. Noristerat enthält 200 mg des Gestagens Noristerat und wird zu Beginn alle 8 Wochen, ab der fünften Gabe alle 12 Wochen intramuskulär gespritzt. Depo-Clinovir enthält 150 mg Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) und wird alle 3 Monate intramuskulär appliziert. Seit 2009 steht mit Sayana ein zweites Präparat zur Verfügung, das mit 104 mg eine um 30 Prozent reduzierte Menge an DMPA enthält und ebenfalls alle 3 Monate subkutan verabreicht wird.

Wirkungsweise

Depot-Gestagene wirken – wie andere hormonelle Kontrazeptiva auch – über mehrere Mechanismen. Im Vordergrund steht dabei die Hemmung der Follikelreifung und der Ovulation. Weitere Faktoren, die zur Empfängnisverhütung beitragen, sind eine Erhöhung der Viskosität des Zervikalsekrets und damit eine erschwerte Spermienaszension sowie eine Suppression des Endometriums und eine Beeinflussung der Tubenmotilität. Ein Konzeptionsschutz besteht bereits 24 Stunden nach Injektion. Zu beachten ist allerdings, dass nach Absetzen des Depot-Gestagens das Wiedereintreten einer Ovulation und einer Menstruation – und damit der Fertilität – bis zu 1 Jahr verzögert sein kann.^{1,2}

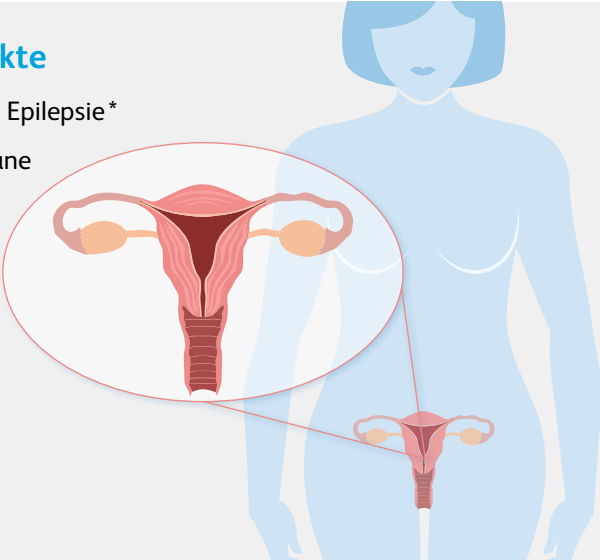
Nonkontrazeptiver Benefit

Hauptcharakteristikum der Verhütung mit Gestagenen ist die langfristige Unterdrückung hormonell bedingter Schwankungen sowie eine effektive Suppression des Endometriums. Das macht Depot-Gestagene zu einer geeigneten Methode für Frauen, die an Hypermenorrhoeen, Menorrhagien, Dysmenorrhoeen und Endometriose leiden. Auch zyklusabhängige Befindlichkeitsstörungen werden positiv beeinflusst.

Bei regelmäßiger dreimonatiger Anwendung entwickelt sich unter DMPA allmählich eine Atrophie des Endometriums, die in vielen Fällen zu einer vollständigen Amenorrhoe führt. Bereits nach 6 Monaten berichten 30 Prozent aller Anwenderinnen über eine vollständige Blutungsfreiheit. Nach 1 Jahr sind es mehr als die Hälfte, nach 2 Jahren knapp 70 Prozent.³

Die Suppression des Endometriums hat dabei nicht nur Vorteile in der Behandlung von Hypermenorrhoeen und Menorrhagien. Sie wirkt sich auch auf das Krankheitsbild der Endometriose positiv aus. So hatten Patienten unter hormoneller kontrazeptiver Behandlung in einer Vergleichsstudie in beiden Armen eine deutliche Verbesserung Ihrer Beschwerden bei Endometriose. Nach einem Jahr gaben die Frauen unter DMPA Behandlung weniger Dysmenorrhoe-Beschwerden im Vergleich zur Kombinationsbehandlung oraler Kontrazeptiver mit Danazol an.⁴ Die Endometriose-typische Pelvipathie wird unter DMPA vergleichbar gut reduziert wie durch den GnRH-Agonisten Leuprorelin.⁵

Zu den häufigsten zyklusabhängigen Beschwerden gehört die menstruelle Migräne. Auslöser dieser speziellen Form von Migräne ist offensichtlich das Absinken der Geschlechtshormone am Ende der zweiten Zyklusphase bzw. auch das Absetzen oraler Kontrazeptiva zum Auslösen einer Hormonabbruchsblutung. Dementsprechend besteht ein Therapieansatz in der Verordnung kombinierter oraler Kontrazeptiva in Form von Langzyklen.⁶ Allerdings ist hierbei zu beachten, dass bei einer Migräne mit Aura (also mit zusätzlichen neurologischen Symptomen bzw. Sehstörungen) der Einsatz von Kombinationspräparaten kontraindiziert ist. Für rein Gestagen-haltige Kontrazeptiva gilt diese Kontraindikation nicht. Die klassische Minipille ist allerdings zur Behandlung der Migräne nicht geeignet, da sie keine Ovulationshemmung bewirkt und somit auch die hormonelle Fluktuation des normalen ovariellen Zyklus nicht beeinflusst. Sehr gute Effekte auf den Verlauf der menstruellen Migräne weisen dagegen Gestagen-Präparate mit Ovulationshemmung auf, also Desogestrel-haltige Monopräparate und MPA-basierte Depot-Gestagene.⁷



Positive Zusatzeffekte

- ↓ Krampfbereitschaft bei Epilepsie*
- ↓ Zyklusabhängige Migräne
- ↓ Entzündungen**
- ↓ Ovarialkarzinom
- ↓ Endometriumkarzinom
- ↓ Endometrioseschmerz
- ↓ Extrauterin gravidität
- Amenorrhoe

Negative Zusatzeffekte

- ↓ Stimmung
- ↓ Knochendichte
- ↓ Glukosetoleranz
- ↓ HDL-Cholesterin
- verzögerte Ovulation und Fertilität nach Absetzen
- Blutungsanomalien

Abbildung 1: Zusatzeffekte bei der Anwendung von DMPA zur Langzeitkontrazeption

* Andrew G. Herzog. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* (2008) 17, 151–159

** Gwen E. Dressing, Jodi E. Goldberg, Nathan J. Charles, Kathryn L. Schwertfeger, Carol A. Lange. Membrane progesterone receptor expression in mammalian tissues: A review of regulation and physiological implications. *Steroids* 76 (2011) 11–17

Thromboserisiko

Ein häufiger Grund für den Wechsel von KOK auf ein reines Gestagen-Präparat ist ein thromboembolisches Ereignis in der persönlichen oder in der Familienanamnese bzw. das Vorliegen von Risikofaktoren für eine Thrombose (Rauchen, Adipositas, Immobilisation etc.). Auch wenn in den letzten Jahren eine intensive Diskussion über die unterschiedliche Beeinflussung des Thromboserisikos durch verschiedene Gestagene entbrannt ist, so bleibt doch festzuhalten: Hauptverantwortlich für die Erhöhung des Thromboserisikos sind die Östrogene. Dies gilt sowohl für das klassische „Pillenöstrogen“ Ethinylestradiol wie auch – solange epidemiologische Studien keine gegenteiligen Ergebnisse erbringen – für neue Kombinationspräparate mit körperidentischem Estradiol. Reine Gestagen-Präparate werden dagegen von der WHO auch im Falle eines erhöhten thrombolischen Risikos unter der Kategorie 2 eingestuft. (Der Nutzen ist im Allgemeinen größer als die theoretischen oder nachgewiesenen Risiken. Die Methode kann angewendet werden, allerdings mit sorgfältiger Nachkontrolle.)

Bezüglich der Depot-Gestagene ist allerdings die Studienlage zum Thromboserisiko sowohl spärlich als auch uneinheitlich. Einige Untersuchungen legen gegenüber Levonorgestrel-Pillen sogar ein leicht erhöhtes Risiko nahe.^{8,9} Falls hämostasebedingte Risiken also den Wechsel auf ein reines Gestagen-Präparat notwendig machen, sollten Depot-Gestagene nicht an erster Stelle der Alternativen stehen.

Krebsrisiko

Die Sorge um ein erhöhtes Krebsrisiko begleitet hormonelle Kontrazeptiva seit ihrer Markteinführung. Während ältere Untersuchungen tatsächlich eine Risikoerhöhung für Brustkrebs zeigten, konnten Metaanalysen der jüngsten Zeit einen solchen Effekt allenfalls noch in minimaler Ausprägung nachweisen.^{10,11} Auch unter Depot-Gestagenen zeigen einige Studien für die Anwenderinnen ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko.^{12,13} Kontrovers diskutiert wird dabei allerdings noch die Frage, ob tatsächlich die Erkrankungsrate steigt oder lediglich die Diagnoserate, da bei Frauen unter Langzeitkontrazeption häufiger gynäkologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Das einzige Karzinom, das unter hormonalen Kontrazeptiva tatsächlich signifikant häufiger auftritt, ist das Zervixkarzinom. Dies konnte auch für Depot-Gestagene gezeigt werden.¹⁴ Diesbezüglich überwiegt allerdings die Meinung, dass es sich hier nicht um eine direkte Arzneimittelwirkung

handelt, sondern eher um einen „Lebensstil-Bias“. Frauen, die hormonale Kontrazeptiva verwenden, neigen offensichtlich eher zu einem häufigen Wechsel der Sexualpartner. Damit steigt auch das Risiko einer HPV-Infektion und damit konsequent das eines Zervixkarzinoms.¹⁵

Bei der Diskussion um den Zusammenhang zwischen hormonaler Kontrazeption und Krebsrisiko sollte allerdings die Tatsache nicht vergessen werden, dass für eine ganze Reihe von Malignomen das Erkrankungsrisiko unter KOK nicht erhöht, sondern signifikant gemindert wird. Dies gilt insbesondere für das Ovarialkarzinom mit einer Risikoreduktion von bis zu 50 Prozent bei einer Anwendungsdauer von mehr als 10 Jahren. Dieser Schutzeffekt bleibt auch nach Absetzen der KOK für mindestens 15 Jahre erhalten.¹⁶ Aber auch für das Endometriumkarzinom konnte eine Risikoreduktion von mehr als 30 Prozent bei ähnlich langer Anwendungsdauer gezeigt werden.¹⁷ Dieser „krebsprophylaktische Effekt“ beruht für das Ovarialkarzinom offensichtlich im Wesentlichen auf der Hemmung der Ovulation, für das Korpuskarzinom auf der Suppression des Endometriums. Beides sind Wirkungen, die auch bei der Anwendung von Depot-Gestagenen auftreten. Entsprechend lässt sich für diese beiden Karzinome ebenfalls eine Risikoreduktion durch DMPA nachweisen, die der von oralen Kontrazeptiva vergleichbar ist.^{18,19}

DMPA und Knochendichte

Zu den unerwünschten Begleiteffekten, die bei der langfristigen Verordnung von DMPA berücksichtigt werden müssen, gehört eine potenzielle Verminderung der Knochendichte. Bei kontinuierlicher Anwendung von Depot-Gestagenen über einen langen Zeitraum sinken die Serumöstrogenspiegel, was sich negativ auf die Knochendichte auswirkt.²⁰ Bei DMPA-Anwenderinnen liegt die Knochendichte im Allgemeinen unter derjenigen von Nichtanwenderinnen, bleibt jedoch innerhalb des Normbereichs.²¹ Nach Beendigung der Langzeitkontrazeption mit DMPA nimmt die Knochendichte wieder zu.²² Für die Verordnung bedeutet dies: Unter langfristiger DMPA-Anwendung empfiehlt sich eine Knochendichtemessung in regelmäßigen Abständen. Frauen mit einem erhöhten Osteoporoserisiko sollten andere Formen der Verhütung wählen.

DMPA und Körpergewicht

Zu den vor allen von den Anwenderinnen selbst gefürchteten Nebenwirkungen einer hormonellen Kontrazeption gehören mögliche Veränderungen des Körpergewichts. In der Tat berichten einige DMPA-Nutzerinnen über eine Gewichtszunahme von bis zu 5 Kilogramm bei einer Anwendungsdauer von 12–24 Monaten. Insgesamt ist es schwer vorhersehbar, ob und inwieweit es zu einer Gewichtszunahme kommt. Gefährdet scheinen insbesondere Frauen zu sein, die unter DMPA bereits innerhalb der ersten 6 Anwendungsmonate mehr als 5 Prozent an Gewicht zulegen.²³

Patientenauswahl

Die spezifischen Charakteristika einer Empfängnisverhütung mit Depot-Gestagenen macht eine genaue Selektion der möglichen Anwenderinnen erforderlich. Vor allem die Tatsache, dass nach Absetzen von DMPA die Rückkehr zur Fertilität verzögert sein kann, schließt all jene Patientinnen aus, die nur eine kurzfristige Kontrazeption wünschen bzw. lediglich einen begrenzten Zeitraum zwischen zwei Schwangerschaften überbrücken wollen. Heranwachsende sowie Frauen unter 18 Jahren sollten nur in Ausnahmefällen mit Depot-Gestagenen behandelt werden.

Große Vorteile hat die Methode dagegen für alle jene Frauen, die eine langfristige und sichere Kontrazeption wünschen und dabei nicht täglich an die Einnahme einer Pille denken wollen oder können. Eine solch eingeschränkte Compliance kann vorliegen als Folge bestehender Grunderkrankungen (z. B. bei Patientinnen mit geistiger Behinderung). Darüber hinaus haben auch viele Frauen mit wechselnden Tagesrhythmen (Schichtarbeiterinnen, Flugbegleiterinnen etc.) häufig Schwierigkeiten mit der regelmäßigen Einnahme oraler Kontrazeptiva. Offensichtlich ist das Problem der pünktlichen Einnahme aber nicht nur auf solche klar identifizierbaren Spezialfälle begrenzt. Amerikanische Studien berichten, dass auch unter ganz „normalen“ KOK-Anwenderinnen bis zu 50 Prozent aller Frauen während eines Zyklus die Pille vergessen oder zu spät einnehmen.²⁴ Hier haben Depot-Gestagene aufgrund ihrer anwendungsunabhängigen Wirkung zweifellos große Vorteile.

Ebenfalls als positiv wird von vielen Frauen die Unterdrückung der Menstruation unter DMPA empfunden. Insgesamt sehen wir bereits seit Jahren einen zunehmenden Trend hin zur „Kontrazeption ohne Menstruation“, sei es in

Form von KOK-Langzyklen oder Levonorgestrel-haltigen intrauterinen Systemen. Vor allem aber profitieren von Depot-Gestagenen Frauen, die prä- und perimenopausal ihre Familienplanung abgeschlossen haben, gleichzeitig aber noch eine sichere Empfängnisverhütung benötigen und dabei Blutungsanomalien unterdrücken wollen.

Kontrazeption – wie lange?

Bei dem Einsatz von DMPA in der Prä- und Perimenopause stellt sich in der Praxis immer wieder die Frage, bis wann eine Kontrazeption noch durchgeführt werden muss. Da es unter dem langfristigen Einsatz von Depot-Gestagenen zumeist zu einer (klinisch durchaus erwünschten) Amenorrhoe kommt, entfällt das Kriterium der unregelmäßig werdenden bzw. gänzlich ausbleibenden Menstruation als äußeres Zeichen der versiegenden Ovarialfunktion.

Im Praxisalltag hat es sich bewährt, die kontrazeptiven Maßnahmen bis zum 50. Lebensjahr durchzuführen, ohne durch Auslassversuche oder spezielle Laboruntersuchungen den genauen Menopausenstatus zu überprüfen. Ab dem 50. Lebensjahr leistet die Bestimmung des FSH wertvolle Hilfe. Ein einmalig erhöhter FSH-Wert reicht dabei allerdings für die Diagnosestellung nicht aus. Bei zwei konsekutiven Tests im Abstand von 6–12 Wochen, die jeweils einen deutlich erhöhten FSH-Wert zeigen, kann bei einer Patientin über 50 Jahre jedoch davon ausgegangen werden, dass eine Kontrazeption nicht weiter erforderlich ist.²⁵ Die Tatsache, dass es nach dem Absetzen von Depot-Gestagenen häufig zu einem verzögerten Einsatz der Fertilität kommt, erweist sich hierbei als zusätzlicher Vorteil.²⁶

Individualisierte Kontrazeption bedeutet inzwischen: Für jede Patientin diejenige Methode zu finden, welche die größte Sicherheit mit den geringsten Nebenwirkungen verbindet. Darüber hinaus sollte die Anwendung mit dem Lebensstil der Patientin optimal kompatibel sein und idealerweise auch einen nonkontrazeptiven Zusatznutzen mit sich bringen. Depot-Gestagene bieten mit ihrem sehr spezifischen Wirkspektrum für eine sorgfältig ausgewählte Patientenklientel eine begrüßenswerte Erweiterung der kontrazeptiven Möglichkeiten.

Fazit für die Praxis

Depot-Gestagene (MPA) sind geeignet für Frauen:

- mit Wunsch nach langfristiger Kontrazeption
- die Schwierigkeiten mit der täglichen Tabletteneinnahme haben
- die unter zyklusbedingten Beschwerden leiden
- die eine blutungsfreie Kontrazeption wünschen
- die prä- und perimenopausal weiter eine Empfängnisverhütung benötigen

Depot-Gestagene (MPA) sind ungeeignet für:

- Heranwachsende und Frauen unter 18 Jahren
- Frauen, die nach Absetzen der Kontrazeption rasch eine Schwangerschaft anstreben, bzw. zwischen zwei Schwangerschaften nur eine kurzfristige Empfängnisverhütung benötigen
- Frauen mit verminderter Knochendichte, bzw. erhöhtem Osteoporoserisiko

Literatur

1. Schwallie PC, Assenzo JR. The effect of depo-medroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return of fertility following its discontinuation: a review. *Contraception* 1974;10(2):181–202
2. Paulen ME, Curtis KM. When can a woman have repeat progesteron-only injectables – depot medroxyprogesterone acetate or norethisterone enantate? *Contraception* 2009;80(4):391–408
3. Belsey EM. Menstrual bleeding patterns in untreated women and with long-acting methods of contraception. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Adv Contracept* 1991;7(2–3):257–270
4. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(2):396–401
5. Crosignani PG, Luciano A, Ray A et al. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21(1):248–256
6. Ahrendt H-J, Kleinschmidt S, Kropf S et al. Präventive Wirkung hormoneller Kontrazeptiva bei menstrueller Migräne. Vergleich der östrogenfreien Pille mit 75 µg Desogestrel mit dem Kombinationspräparat 150 µg Desogestrel plus 30 µg Ethinylöstradiol im Langzyklus. *Frauenarzt* 2007;48(12):1186–1192
7. Merki G. Kontrazeption bei Frauen mit Migräne. *Ars Medici Dossier* 2009;3:37–39
8. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis is associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(11):2297–2300
9. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progesteron-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998;57(5):315–324
10. Wingo PA, Austin H, Marchbanks PA et al. Oral contraceptives and the risk of death from breast cancer. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):793–800
11. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM et al. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10):1290–1302
12. Skegg DC, Noonan EA, Paul C et al. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *JAMA* 1995;273(10):799–804
13. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M et al. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progesteron contraceptives and combined estrogen/progesteron contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000;151(4):396–403
14. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Contraception* 1992;45(4):299–312
15. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335(7621):651
16. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Doll R, Hermon C et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371(9609):303–314
17. Jick SS, Walker EM, Jick H. Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993;82(6):931–935
18. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991;49(2):191–195
19. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991;49(2):186–190
20. Curtis KM, Martins SL. Progesteron-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006;73(5):470–487
21. Cromer BA, Bonny AE, Stager M et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril* 2008;90(6):2060–2067
22. Kaunitz AM, Miller PD, Rice VM et al. Bone mineral density in women aged 25–35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception* 2006;74(2):90–99
23. Le YC, Rahman M, Berenson AB. Early weight gain predicting later weight gain among depot medroxyprogesterone acetate users. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 1):279–284
24. Rosenberg MJ, Burnhill MS, Waugh MS et al. Compliance and oral contraceptives: a review. *Contraception* 1995;52(3):137–141
25. Juliato CT, Fernandes A, Marchi NM et al. Usefulness of FSH measurements for determining menopause in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate over 40 years of age. *Contraception* 2007;76(4):282–286
26. Hardman SM, Gebbie AE. Hormonal contraceptive regimens in the perimenopause. *Maturitas* 2009;63(3):204–212