

Contracezione con solo progestinico: impianto sottocutaneo all'etonogestrel

Costantino Di Carlo

DIPARTIMENTO DI NEUROSCINZE E SCIENZE DELLA RIPRODUZIONE UNIVERSITÀ DI NAPOLI FEDERICO II NAPOLI

ABSTRACT

{ITA} I preparati contraccettivi a base di solo progestinico possono offrire alcuni vantaggi rispetto a quelli contenenti anche estrogeni. Obiettivo della nostra breve trattazione è quello di esaminare le caratteristiche comuni alla contraccezione progestinica, focalizzando l'attenzione principalmente sulla descrizione degli impianti sottocutanei, con particolare riferimento a quelli contenenti etonogestrel, che garantiscono 3 anni di efficacia. Si riportano le proprietà farmacologiche e le procedure d'inserimento, nonché le possibili strategie per il trattamento dei sanguinamenti irregolari impianto-correlati, che rappresentano una delle principali motivazioni di sospensione del trattamento.

{ENG} Progestogen-only contraceptives may provide several advantages over those containing also estrogen. Aim of our short discussion is to examine similar characteristics of progestogen-only contraceptives, focusing mainly on the description of subcutaneous implants, with particular reference to the etonogestrel releasing implant, that offers 3 years of efficacy. We report pharmacological properties and procedures for insertion, and possible strategies for treatment of implant-related irregular bleeding, one of the main reasons for treatment discontinuation.

LA CONTRACCEZIONE ORMONALE E L'EVOLUZIONE DEI PREPARATI CON SOLO PROGESTINICO

L'azione contraccettiva dei preparati ormonali è garantita dalla capacità di questi ultimi di interferire a più livelli sulla funzione riproduttiva mediante:

- » blocco della secrezione delle gonadotropine e, conseguentemente, dell'ovulazione;
- » incremento della viscosità e della cellularità del muco cervicale;
- » alterazioni della fisiologica motilità tubarica;
- » modificazioni dell'endometrio in senso simil-deciduale.

Nelle composizioni estro-progestiniche, in merito al primo punto, si riconosce al progestinico la capacità di sopprimere la secrezione di ormone luteinizzante (LH), inibendo in tal modo l'ovulazione; la componente estrogenica agisce, invece, riducendo la secrezione ipofisaria di ormone follicolo-stimolante (FSH) e ostacolando conseguentemente la selezione e la comparsa del follicolo dominante. I restanti due meccanismi di azione sono principalmente da attribuire alla componente progestinica.

La sempre più insistente richiesta di far fronte alle esigenze contraccettive di un numero crescente di utenti ha spinto la ricerca farmacologica alla formulazione di combinazioni ormonali contenenti dosaggi della componente estrogenica progressivamente più bassi, determinando un più favorevole impatto dei contraccettivi combinati sull'assetto metabolico e

cardiovascolare. L'utilizzo di dosi minori dell'estrogeno è stato reso possibile grazie alla disponibilità di molecole progestiniche ad elevata attività antigonadotropa. Conseguenza più immediata della progressiva riduzione del dosaggio della componente estrogenica è rappresentato da un minor controllo del ciclo mestruale, con comparsa di spotting e/o sanguinamenti irregolari. Il tentativo di non superare il livello soglia di accettabilità determinato da tali effetti non desiderati e l'obiettivo di eliminare il limite rappresentato dalle controindicazioni alla componente estrogenica dei contraccettivi combinati ha portato alla formulazione di preparati anticoncezionali a base di solo progestinico (POC), di fatto l'elemento insostituibile della contraccezione ormonale.

Fanno parte dei POC: la pillola a base di solo progestinico (desogestrel), i progestinici iniettabili (medrossiprogesterone acetato) e gli impianti sottocutanei (levonorgestrel, etonogestrel). Il comune meccanismo di azione si basa sull'inibizione dell'ovulazione, sulle modificazioni del muco cervicale e sulla soppressione, in senso atrofico, dell'endometrio.

Rimandando ad altre trattazioni maggiori approfondimenti in merito alle diverse formulazioni contraccettive con solo progestinico, nella presente verranno esaminate le caratteristiche e il meccanismo di azione degli impianti sottocutanei e, in particolare, dell'impianto sottocutaneo contenente etonogestrel.

Per quanto riguarda la spirale medicata al levonorgestrel (LNG), il suo meccanismo d'azione contraccettiva, solo per i primi mesi è attribuibile ad un'azione centrale, mentre successivamente è da ricondurre all'ispessimento del muco cervicale ed all'azione intrauterina.

GLI IMPIANTI SOTTOCUTANEI

Gli impianti si presentano sotto forma di bastoncini o capsule che vengono posizionati, tramite uno speciale applicatore, direttamente sotto la pelle, nella parte superiore del braccio. Possono essere suddivisi in base al tipo di progestinico che contengono. Per completezza riportiamo:

Impianti con LNG: Norplant® e Jadelle® (Figura 1)

Norplant® è un sistema a 6 bastoncini e Jadelle® a 2. Ogni dispositivo, contenente 36 mg di LNG, presenta una lunghezza di 3.4 cm e un diametro di 2.3 mm con un core di Silistic. Il rilascio è variabile nel tempo con una dose iniziale di 85µg di LNG al giorno nei primi mesi e una progressiva riduzione fino a 30µg al giorno. Gli impianti sono simili in termini di dose giornaliera rilasciata ed efficacia contraccettiva. Entrambi sono approvati per una durata di 5 anni, anche se Norplant® continua comunque a rilasciare LNG per 7 anni. Dal luglio 2002 la casa farmaceutica ha deciso di cessare totalmente la produzione di Norplant®.

Impianti con nesterone: Nestorone® e Elcometrine®

Nestorone® consiste in un singolo bastoncino, Elcometrine® è invece una singola capsula e la durata contraccettiva è rispettivamente 24 e 6 mesi. L'unico meccanismo documentato cui si deve l'azione contraccettiva è l'inibizione dell'ovulazione.

Impianti con nomegestrolo: Uniplant®

Uniplant® è costituito da una capsula con durata contraccettiva di un anno. Ad oggi non è disponibile in commercio.

GLI IMPIANTI ALL'ETONOGESTREL (ENG):

IMPLANON®, NEXPLANON®

Implanon®, primo modello di impianto all'ENG, e Nexplanon® sono costituiti da un singolo bastoncino di etinilvinil acetato contenente 68mg di ENG. Entrambi presentano un'efficacia contraccettiva di 3 anni.

Il posizionamento del Nexplanon® risulta semplice e alquanto riproducibile grazie ad un inseritore sterile; è inoltre visibile in sede nelle indagini radiografiche ed ecografiche per la presenza di solfato di bario. L'impianto viene inserito sulla faccia mediale della porzione superiore del braccio non dominante a 8 cm dall'epicondilo mediale (figura.2).

Il timing d'inserimento è dipendente dalla condizione ormonale precedente (es. gravidanza, COC, ect). (Tabella 1).

I livelli ematici di ENG variano a partire dal momento dell'applicazione: inizialmente l'impianto rilascia 67µg di ENG al giorno; questa dose si riduce gradualmente nel tempo raggiungendo 32 µg al giorno nel secondo e terzo anno. In particolare, il livello sierico di ENG nei primi 4 giorni dopo l'inserimento dell'impianto è di circa 800 pg/ml e si riduce a circa 150 pg/ml dopo tre anni [1]. L'impianto all'ENG mantiene l'efficacia contraccettiva per circa 3 anni [2]. In un periodo di marketing di 9 anni, il tasso di gravidanze indesiderate è di riportato essere 0.049 per 100 impianti venduti con un Pearl Index 0.031 [3]. Le utilizzatrici d'impianti presentano una crescita follicolare ridotta ma presente, con follicoli che raggiungono diametri tra 5.2 ±1.46 mm. I livelli ematici di estrogeni sono compatibili

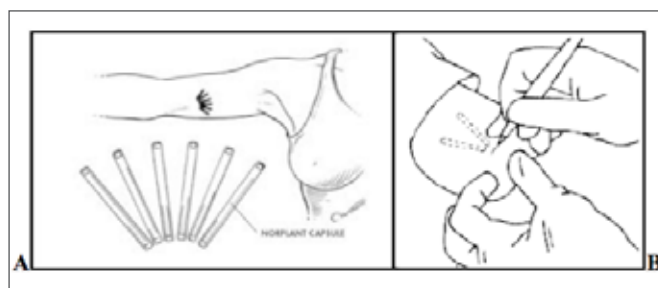


Figura 1 - A. Norplant®. B. Jadelle®



Figura 2. Posizionamento del Nexplanon®

a quelli della fase follicolare precoce, paragonabili a quelli di pazienti che utilizzano contraccettivi non ormonali [4]. I livelli di beta estradiolo, in queste pazienti, sono perciò sufficienti a proteggere l'osso dalla deplezione legata a una condizione di ipoestrogenismo, con densità minerale ossea pressoché sovrapponibile alle utilizzatrici di contraccettivo di tipo non ormonale [4,5]. In mancanza di ovulazione sono frequenti le formazioni di cisti ovariche, fenomeno comune a tutti i contraccettivi a base di solo progestinico [1].

Il rilascio di ENG avviene attraverso i tessuti, di conseguenza una variazione quantitativa di tessuto adiposo (pazienti obese: Indice di Massa Corporea, IMC > 30) incide sulla concentrazione ematica del progestinico. Questo rapporto è confermato da alcuni studi che mostrano una correlazione inversa tra livelli ematici di ENG e IMC [6]. I livelli di ENG nei 2-3 anni dopo l'inserimento nelle pazienti normo e obese è rispettivamente di 194-156 pg.

Nonostante la differenza, i livelli ematici di ENG si mantengono, anche per le pazienti obese, superiori alla dose minima efficace ad assicurare l'inibizione dell'ovulazione (> 90 pg/mL)[7].

Condizione precedente	Timing di inserimento
Nessuno	Ibuprofene, Ketoprofene, Ketorolac
Metodo combinato (COC, cerotto, anello)	Durante l'intervallo libero
POC – Pillola al solo progestinico	In qualunque momento
Impianto/IUS	Nello stesso giorno della rimozione
Progestinici iniettabili	Al momento della successiva iniezione
Aborto del primo trimestre	Nello stesso giorno
Aborto del secondo trimestre	Giorno 21-28

Tabella 1. Timing inserimento impianto sottocutaneo

INDICAZIONE ALLA SCELTA DELL'IMPIANTO SOTTOCUTANEO

La prescrizione di contraccettivi ormonali da parte del medico può sollevare difficoltà decisionali quando la paziente presenti particolari caratteristiche demografiche o cliniche tali da far sorgere dubbi sulla sicurezza dell'utilizzo di tali composti.

Per andare incontro alle esigenze del prescrittore, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha elaborato dei "Criteri Medici di Eleggibilità" all'impiego dei diversi metodi contraccettivi [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/]. Simili criteri sono stati redatti anche da organismi nazionali.

Le condizioni che influenzano l'idoneità per l'utilizzo di ogni metodo contraccettivo sono state classificate in 4 categorie:

Categorie di rischio

1. Una condizione per la quale non esiste restrizione di utilizzo per il metodo contraccettivo;
2. Una condizione in cui i vantaggi di utilizzare il metodo superano spesso i rischi teorici o provati;
3. Una condizione in cui i rischi teorici o provati superano spesso i vantaggi di utilizzare il metodo;
4. Una condizione che rappresenta un rischio inaccettabile sulla salute in caso di utilizzo del metodo contraccettivo.

In questa sede sintetizzeremo le condizioni cliniche che a nostro avviso maggiormente orientano verso la prescrizione di POC, con particolare riferimento agli impianti sottocutanei a base di ENG. Per tali condizioni, il confronto tra i contraccettivi orali combinati e i preparati con solo progestinico, è favorevole di questi ultimi che rappresentano pertanto una valida alternativa (da bilanciare con gli effetti non desiderati, come le irregolarità mestruali) e, in alcune condizioni, l'unica possibilità contraccettiva ormonale.

In ginecologia i POC si sono dimostrati efficaci in tutte quelle condizioni cliniche gravate da dolore pelvico più o meno cronico, quali endometriosi, dismenorrea, metrorraggia e dispareunia. I POC, inoltre, rappresentano la prima scelta nelle utenti che necessitano di contraccezione durante l'allattamento. In generale, nei primi sei mesi dopo il parto, le donne amenorroiche che praticano l'allattamento completo al seno, cioè in maniera regolare anche durante la notte, hanno una protezione contraccettiva equivalente all'utilizzatrici di contraccettivo orale; per quelle, invece, che presentano cicli mestruali e per tutte dopo i primi 6 mesi dal parto circa, il numero di ovulazioni aumenta con corrispondente diminuzione della sicurezza contraccettiva naturale [8,9].

La scelta contraccettiva nel post-partum e nell'allattamento deve tener conto sia dell'aumentato rischio tromboembolico caratteristico di questa fase, sia della possibile interferenza della terapia farmacologica sulla qualità del latte e sulla crescita del neonato. Nello specifico, l'incidenza di tromboembolismo in gravidanza è 1:1000 e nel puerperio raggiunge valori fino a 5 volte superiore [10]. Il rischio tromboembolico indotto dalla gravidanza regredisce intorno al 21° giorno dopo il parto, quando i fattori della coagulazione e del fibrinogeno tornano

normali. È dimostrato, d'altro canto, che la somministrazione anche di basse dosi di contraccettivi ormonali combinati (COC) diminuisce sia la qualità sia la quantità della lattazione nelle donne nel post-partum. Il passaggio di steroidi presenti nei COC non incide però sulla concentrazione nel latte materno di ferro e rame, cui si deve un ruolo batteriostatico [11]. Inoltre, le donne che usano COC presentano una più bassa tendenza all'allattamento al seno nei sei mesi dopo il parto [12,13].

Tenendo quindi in considerazione l'impatto che i COC hanno sull'allattamento è bene considerare come valida alternativa l'utilizzo dei contraccettivi con solo progestinico. Non vi sono infatti, evidenze di effetti collaterali sull'allattamento o sulla crescita del bambino con l'utilizzo di quest'ultimi [14,15]. Secondo i criteri di eleggibilità del WHO (2009), l'utilizzo di estroprogestinico (EP) è fortemente sconsigliato nelle donne che praticano l'allattamento al seno fino a sei mesi dopo il parto. I POC hanno limiti solo nelle prime 6 settimane in cui il rischio tromboembolico è elevato, dopodiché possono essere utilizzati senza limiti (categoria 1).

Meno severe risultano le linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (2006) che considerano sicura l'assunzione dei POC già da un mese dopo il parto nelle donne che allattano e per quelle che non allattano senza alcun limite di inizio precoce, sostenendo che studi clinici non hanno dimostrato alcun effetto negativo sulla performance dell'allattamento o nella salute dell'infante [16].

Altre condizioni in cui i contraccettivi con solo progestinico presentano corrette indicazioni sono: donne con più di 35 anni che fumano più di 15 sigarette al giorno, ipertensione controllata farmacologicamente, storia familiare di trombosi venosa profonda/embolia polmonare o cardiopatie valvolari complicate. In tutte queste condizioni, il bilancio tra rischio e benefici nell'utilizzo dei EP è fortemente negativo mentre risulta più accettabile per i POC.

Le donne affette da emicrania con aura che utilizzano COC riportano un notevole aumento del rischio di ictus rispetto alle donne che non utilizzano COC; infatti, a qualsiasi età la categoria assegnata a questa condizione è 4. Gli impianti presentano invece categoria 2 per l'inizio della terapia e categoria 3 per la continuazione.

Infine, un'unica categoria 4 viene assegnata ai contraccettivi con solo progestinico limitatamente alle donne affette da carcinoma della mammella.

EFFETTI COLLATERALI E POSSIBILI TRATTAMENTI

Molti degli effetti collaterali legati all'utilizzo dell'impianto sottocutaneo sono comuni a tutti i metodi contraccettivi a base di solo progestinico. I comuni effetti farmaco-correlati, piuttosto rari, sono: cefalea, aumento di peso, acne, tensione mammaria, labilità emotiva e dolori addominali. Meno frequentemente è riportato un calo della libido.

L'irregolarità dei sanguinamenti mestruali rappresenta la prima causa di sospensione e quindi di richiesta di rimozione dell'impianto (10.4%). Più di un terzo delle pazienti Europee sospende la terapia per le irregolarità mestruali e il 64% di queste lo fa nel primo anno di utilizzo [17].

Secondo la WHO i profili mestruali possono essere suddivisi in base ai giorni di sanguinamento (B: bleeding) o di lievi perdite scure (S: spotting), in questo modo:

Profili mestruali secondo OMS

- » Una condizione per la quale non esiste restrizione di utilizzo per il metodo contraccettivo;
- » Una condizione in cui i vantaggi di utilizzare il metodo superano spesso i rischi teorici o provati;
- » Una condizione in cui i rischi teorici o provati superano spesso i vantaggi di utilizzare il metodo;
- » Una condizione che rappresenta un rischio inaccettabile sulla salute in caso di utilizzo del metodo contraccettivo.

Sono considerati profili mestruali non favorevoli, cioè profili per le quali le pazienti richiedono più frequentemente la rimozione del dispositivo: l'amenorrea, i sanguinamenti infrequenti, frequenti e quelli prolungati. L'incidenza di profili non favorevoli è del 10 % per i B/S infrequenti e <5% per l'amenorrea, frequente e il prolungato [18].

Il profilo mestruale che la paziente presenterà non è prevedibile, ma alcune variabili antropometriche possono incidere: ad esempio è stato notato un rapporto positivo tra IMC maggiore di 25 e sanguinamenti regolari o amenorrea [6,19]. È evidente che il delicato equilibrio tra le azioni contrastanti di estrogeni e progestinici a livello endometriale incida sui diversi profili mestruali. L'endometrio, infatti, continua ad essere esposto all'azione proliferativa, anche se ridotta, degli estrogeni [20]. È stato notato che le pazienti con profili mestruali sfavorevoli presentano un aumento del diametro follicolare e un ispessimento endometriale suggestivo di incompleta soppressione ovarica con fluttuazione dei livelli di E2 [21]. Nelle donne sottoposte ad esposizione continua di progesterone, l'endometrio appare instabile con la formazione di piccoli vasi che vanno incontro facilmente al sanguinamento. Inoltre i meccanismi di riparazione dell'endometrio appaiono deficitari. Questa angiogenesi instabile pare essere la ragione dei sanguinamenti prolungati [22,23].

Nessuna terapia finora è stata efficace nel bloccare definitivamente i sanguinamenti prolungati nelle pazienti con impianti. Una recente Cochrane Review compara i vari trattamenti aggiuntivi in utilizzatrici di impianti al solo LNG con irregolarità mestruali [24]. In essa sono stati inclusi 23 trial randomizzati controllati contenenti 2674 donne. Non sono stati condotti studi di valutazione di terapia per l'irregolarità mestruali su impianti all'ENG.

I modulatori selettivi dei recettori del progesterone, come il mifepristone (non disponibile in Italia per questa indicazione), sono capaci di interferire con il recettore progestinico a livello endometriale, e potrebbero determinare una diminuzione dei sanguinamenti [25]. Purtroppo però non vi sono ancora studi che ne dimostrino l'efficacia.

L'utilizzo di antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'acido mefenamico, con il rationale che i sanguinamenti uterini sono regolati dai meccanismi che includono fattori della cascata infiammatoria come le prostaglandine, non ha fornito risultati incoraggianti [26].

Pertanto, l'accettabilità di profili mestruali irregolari appare ad

oggi il principale limite che influenza la compliance di pazienti utenti di impianto sottocutaneo, ridimensionando i vantaggi offerti dalla mancanza della componente estrogenica garantiti da questo tipo di contraccezione. Il nostro gruppo di lavoro ha valutato l'impatto esercitato dall'impianto sottocutaneo sulla qualità della vita, includendo nell'analisi anche eventuali interferenze sulla vita sessuale che si può ritenere a buon diritto influenzabile da un pattern di sanguinamenti irregolari. I nostri dati hanno dimostrato che l'impianto sembra avere un impatto positivo sulla qualità della vita dopo i primi tre mesi di terapia. Le utenti hanno mostrato un miglioramento dello stato di salute globale e non hanno riferito un'alterazione della libido e della funzione sessuale, dimostrando al contrario un aumento degli indici di soddisfazione [27]. Questo effetto positivo è da ricollegare presumibilmente alla sicurezza esercitata dal metodo contraccettivo che, riducendo il rischio di gravidanze indesiderate, fa sì che l'atto sessuale venga vissuto in maniera più rilassata. D'altra parte, la riduzione dell'eventuale dolore riportato durante i rapporti sessuali, dimostrato anche durante il trattamento con COC [28], conferma l'effetto positivo del trattamento continuo con progesterone su dismenorrea e dispareunia, due fattori che impattano negativamente sulla vita sessuale [29]. D'altro canto, nei primi tre mesi di trattamento le stesse pazienti hanno sperimentato una riduzione temporanea della vitalità e dell'approccio alla vita sociale e relazionale, alterazioni che sembrano scomparire dopo tre mesi di terapia. Responsabili in parte di tale dato sembrano essere proprio i sanguinamenti irregolari, che vengono di fatto riportati tra i principali motivi di richiesta di rimozione del dispositivo sottocutaneo, essendo riferita dalle pazienti una maggiore difficoltà a programmare momenti della vita di relazione. Secondo i nostri dati, tali effetti non sono persistenti, anzi, dopo i primi tre mesi di trattamento, viene riportato un impatto favorevole sui parametri esaminati per valutare la qualità della vita [27].

La prescrizione di tale formulazione va riservata, pertanto, alle pazienti che necessitano di un preparato anticoncezionale che presenti il profilo favorevole dei contraccettivi con solo progestinico, riducendo al contempo gli errori di somministrazione comuni a tutte le formulazioni orali; tali pazienti andranno, tuttavia, edotte sulle possibilità di incorrere in episodi di sanguinamenti vaginali irregolari, e rassicurate sulla eventualità di un'amenorrea prolungata, accettando di prestare una minore apprensione nei confronti di tali effetti non desiderati. Compito del prescrittore sarà quello di sottolineare l'elevata sicurezza e tollerabilità garantita dall'impianto sottocutaneo anche in condizioni cliniche con alterato pattern metabolico e cardiovascolare sfruttando, inoltre, sia la durata della contraccezione prolungata sia, aspetto di certo non meno importante, la spesa economica che a lungo termine appare nettamente favorevole per l'impianto rispetto ad altre formulazioni, specie quelle orali.

Ciò detto, gli impianti sottocutanei si dimostrano validi alleati nella scelta contraccettiva per le donne di tutte le età, che richiedono una soluzione anticoncezionale duratura ma nel contempo velocemente reversibile, per le pazienti che ben volentieri rinunciano al vincolo dell'assunzione quotidiana, ma soprattutto per tutte quelle utenti per le quali appare controindicata l'assunzione di estrogeni.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Laban M1, Abd Alhamid M, Ibrahim EA, Elyan A, Ibrahim A. Endometrial histopathology, ovarian changes and bleeding patterns among users of long-acting progestin-only contraceptives in Egypt. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 Dec;17(6):451-7.
2. Croxatto HB, Mäkäräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception*. 1998 Dec;58(6 Suppl):91S-97S.
3. Graesslin O1, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:4-12.
4. Beerthuizen R1, van Beek A, Massai R, Mäkäräinen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod*. 2000 Jan;15(1):118-22.
5. Bahamondes L, Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Dos Santos Fernandes AM, Lui-Filho JF, Perrotti M, Petta CA. A prospective study of the forearm bone density of users of etonorgestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Hum Reprod*. 2006 Feb;21(2):466-70.
6. Casey PM, Long ME, Marnach ML, Fleming-Harvey J, Drozdowicz LB, Weaver AL. Association of body mass index with removal of etonogestrel subdermal implant *Contraception*. 2013 Mar;87(3):370-4.
7. Mornar S1, Chan LN, Mistretta S, Neustadt A, Martins S, Gilliam M. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):110.e1-6.
8. Campbell OM1, Gray RH. Characteristics and determinants of postpartum ovarian function in women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jul;169(1):55-60.
9. Labbok MH1, Hight-Laukaran V, Peterson AE, Fletcher V, von Hertzen H, Van Look PF. Multicenter study of the Lactational Amenorrhea Method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. *Contraception*. 1997 Jun;55(6):327-36.
10. Heit JA1, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697-706.
11. Dorea JG, Mizaki ES. The effects of oral contraceptive use on iron and copper concentrations in breast milk. *Fertil Steril*. 1999 Aug;72(2):297-301.
12. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception*. 1998 May;57(5):315-24.
13. Peralta O, Díaz S, Juez G, Herreros C, Casado ME, Salvatierra AM, Miranda P, Durán E, Croxatto HB. Fertility regulation in nursing women: V. Long-term influence of a low-dose combined oral contraceptive initiated at day 90 postpartum upon lactation and infant growth. *Contraception*. 1983 Jan;27(1):27-38.
14. Tankeyoon M, Dusitsin N, et al. Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction Task force on oral contraceptives. *Contraception*. 1984 Dec;30(6):505-22.
15. Tankeyoon M, et al. Progestogen-only contraceptives during lactation: II. Infant development. World Health Organization, Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health; Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1994 Jul;50(1):55-68.
16. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: A WHO Family Planning Cornerstone. Source 4th edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
17. Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3. Art. No.: CD0001326. DOI: 10/1002/14651858. CD001326.pub2.
18. Mansour D1, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:13-28.
19. Casey PM, Long ME, Marnach ML, Bury JE. Bleeding related to etonogestrel subdermal implant in a US population. *Contraception*. 2011 May;83(5):426-30. doi: 10.1016/j.contraception.2010.09.012. Epub 2010 Nov 6.
20. Findlay JK. Future directions for research on endometrial bleeding. *Hum Reprod*. 1996 Oct;11 Suppl 2:179-83. Review.
21. Van den Bosch T1, Donders GG, Riphagen I, Debois P, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Van Schoubroeck D, Timmerman D. Ultrasonographic features of the endometrium and the ovaries in women on etonogestrel implant. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Oct;20(4):377-80.
22. Hickey M, Fraser IS. Surface vascularization and endometrial appearance in women with menorrhagia or using levonorgestrel contraceptive implants. Implications for the mechanisms of breakthrough bleeding. *Hum Reprod*. 2002 Sep;17(9):2428-34.

23. Mansour D1, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception*. 2011 Mar;83(3):202-10.
24. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003449.
25. Cheng L1, Zhu H, Wang A, Ren F, Chen J, Glasier A. Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Hum Reprod*. 2000 Sep;15(9):1969-72.
26. Phaliwong P1, Taneepanichskul S. The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding second to Implanon use. *J Med Assoc Thai*. 2004 Oct;87 Suppl 3:S64-8.
27. Di Carlo C, Sansone A, De Rosa N, Gargano V, Tommaselli GA, Nappi C, Bifulco G. Impact of an implantable steroid contraceptive (etonogestrel-releasing implant) on quality of life and sexual function: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jan;30(1):53-6.
28. Caruso S, Agnello C, Romano M, Cianci S, Lo Presti L, Malandrino C, Cianci A. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. *J Sex Med*. 2011 Oct;8(10):2841-50.
29. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception*. 1998 Dec;58(6 Suppl):99S-107S.