

Gewichtung der Risikofaktoren wichtig

Kontrazeption bei der Frau über 40

Die menopausale Übergangszeit beginnt im Mittel etwa 5 Jahre vor der Menopause und ist in ihrer Länge variabel (1). Die Fertilität perimenopausaler Frauen ist bereits deutlich vermindert. In der menopausalen Übergangszeit ist die Familienplanung in der Regel abgeschlossen. Dennoch kommt es immer wieder zu Schwangerschaften, die meist unerwartet und unerwünscht sind. Zudem sind die fetalen und maternalen Risiken altersabhängig stark erhöht. Die älteste in historischer Zeit dokumentierte spontane Schwangerschaft trat bei einer Frau von 56 Jahren ein. In Deutschland wurden 2011 in den Altersgruppen 40–44 bzw. 45–54 Jahre etwa 7500 bzw. 700 Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt (2). Deshalb sollte allen sexuell aktiven perimenopausalen Frauen ohne Kinderwunsch eine sichere Kontrazeption angeboten werden.



Le passage vers la ménopause débute en moyenne 5 ans avant cette échéance, mais sa durée est très variable (1). La fertilité dans la période pré-ménopausique est fortement diminuée. Le planning familial est en général complété. Toutefois, des grossesses restent possibles. Celles-ci sont alors presque toujours une surprise et pour la plupart non-désirées. En plus, en raison de l'âge maternel, les risques pour le fœtus et la mère sont fortement augmentés. La grossesse la plus tardive historiquement documentée se trouve chez une femme de 56 ans. En 2011, une étude en Allemagne a répertorié env. 7500 interruptions de grossesse dans la tranche d'âge 40 et 44 ans et 700 entre 45 et 54 ans (2). Pour toutes ces raisons, en période péri-ménopausique, une contraception fiable de qualité doit être proposée aux femmes sexuellement actives sans désir de grossesse.

Wegen der ab 40 bereits verminderten Fertilität darf von einer sehr hohen Effektivität aller kontrazeptiver Methoden ausgegangen werden (3). Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, dürfen sämtliche hormonalen und nicht-hormonalen Kontrazeptiva bis zum natürlichen Menopausealter angewendet werden (4, 5). Da mit zunehmendem Alter die Prävalenz vieler Erkrankungen wie zum Beispiel von arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus ansteigt, muss vor der Verschreibung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (CHC) eine sorgfältige Familien- und persönliche Anamnese unter besonderer Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren wie Rauchen, Lipid- und Gerinnungsstörungen, Gefässerkrankungen oder Tumoren sowie eine gynäkologische und eine allgemeine körperliche Untersuchung, inklusive Blutdruck- und Gewichtsmessung, durchgeführt werden (7).



Prof. Dr. med.
Martin Birkhäuser
Basel

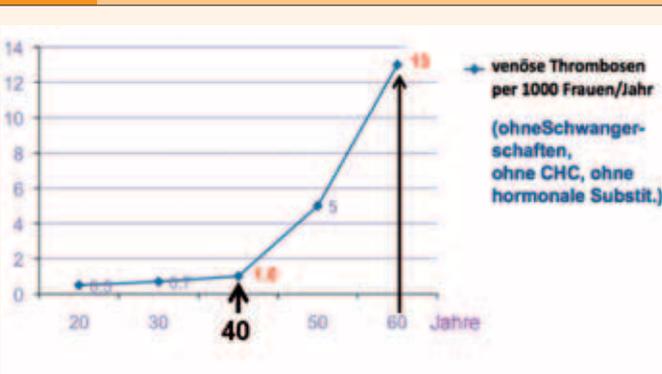
Gewichtung der Risikofaktoren ab 40

Obschon der Beginn eines CHC nach 40 eine vorsichtige individualisierte Indikation erfordert, ist dessen Verordnung nicht allein durch das Alter kontraindiziert. Weil sich zahlreiche Risikofaktoren der Pille mit zunehmendem Alter potenzieren (4–7), müssen Nutzen und Risiken einer Weiterführung der CHC jedoch bei der Frau über 40 sehr genau gegeneinander abgewogen werden. Dies gilt noch mehr für einen Wieder- oder Neubeginn von CHC. Stark altersabhängig ist das Risiko für venöse Thrombosen (VTE). Es liegt ohne CHC bei Frauen im Alter von 35–44 Jahren bei 3–5 pro 10000 Frauenjahre (8), steigt aber zwischen 40 und 60 Jahren scharf um das 13-Fache an (Abb. 1). Dieses Risiko wird durch Übergewicht oder Adipositas potenziert (Abb. 2; 12). Dieses bei der Frau über 40 bereits erhöhte spontane VTE-Risiko wird durch die Einnahme eines CHC um das Zwei- bis Dreifache gesteigert. Da im ersten Anwendungsjahr einer CHC die Thrombosegefahr am grössten ist (das VTE-Risiko erhöht sich zu Beginn der Einnahme nochmals um das Drei- bis Vierfache), muss dies bei einem Neustart nach einem Pillenunterbruch oder gar bei einem Ersteinsatz eines CHC in der Nutzen-Risiko-Analyse speziell berücksichtigt werden. Kommen zusätzliche Risikofaktoren, wie beispielsweise Rauchen, arterielle Hypertonie oder eine Gerinnungsstörung hinzu, kann das Risiko für Thrombosen oder kardiovaskuläre Ereignisse um ein Vielfaches gesteigert werden (Tab. 1) (6, 9–11). Im Einzelfall kann dies eine starke gesundheitliche Gefährdung für die Patientin bedeuten (9–14). Andererseits ist zum Beispiel das VTE-Risiko unter CHC in den letzten 10 Jahren durch die Entwicklung der Mikropille (<35 µg Ethinylestradiol [EE]) gesenkt worden. Grundsätzlich sollten deshalb Präparate mit möglichst niedriger EE-Dosis verwendet werden.

Gesunde normalgewichtige Nichtraucherinnen ohne Kontraindikationen können Kombinationspräparate bis zum durchschnittlichen natürlichen Menopausealter (in Mitteleuropa ca. 51 Jahre) einnehmen (7). Neben der sicheren Kontrazeption sind einige günstige Zusatznutzen zu erwarten, wie die Besserung von Blutungsstörungen und vasomotorischen Beschwerden, die Erhaltung der Knochendichte (wobei die CHC mit 15–20 µg EE schlecht dokumentiert sind) sowie die Senkung des Risikos für ovarielle, endometriale und kolorektale Karzinome. Nach den Daten aus der Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study,

(nach Rosendaal FR, Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. Thromb Haemost. 1997 Jul;78(1):1-6)

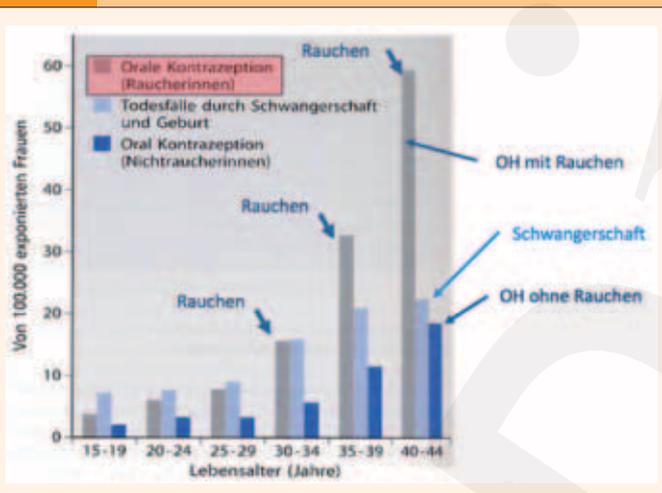
ABB. 1 Spontaninzidenz von Venenthrombosen nach 40 Jahren



Spontane Indizienz von Venenthrombose bei gesunden nicht-schwangeren Frauen ohne Einnahme von Hormonpräparaten jeglicher Art. Zwischen dem Alter von 40 und 60 Jahren steigt das Risiko für Venenthrombosen um das 13-fache an.

(nach Tietze C and Lewit S. Life risks associated with reversible methods of fertility regulation. Int J Gynaecol Obstet. 1978;16(G):456-9)

ABB. 3 Todesfälle pro Jahr in Funktion von Rauchen und Alter unter COC mit 50 µg EE

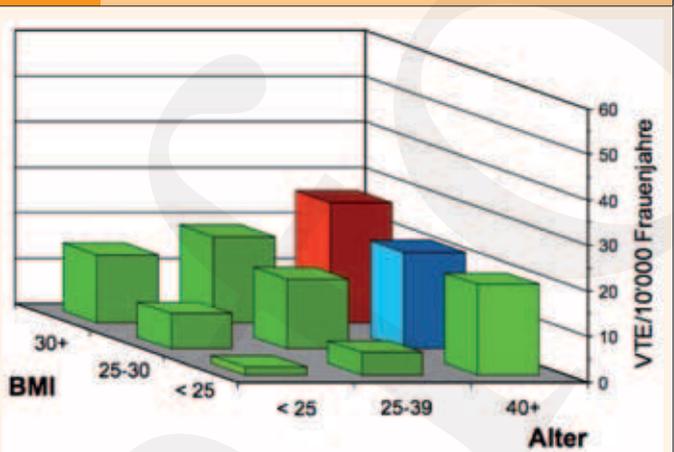


TAB. 1 Einfluss von Alter, kombinierten CHC und Rauchen auf die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen *

Alter (Jahre)	ohne CHC	Nichtraucher mit CHC	Raucher mit CHC
Herzinfarkt			
20-24	0,14	0,34	2,7
40-44	21,3	53,2	426,0
Venöse thromboembolische Erkrankung (* korrigiert nach den Daten von Pomp et al. 2008)			
20-24	32,2	96,7	283,4*
40-44	59,3	178,0	521,8*
Ischämischer Schlaganfall			
20-24	6,0	15,1	30,3
40-44	16,0	40,1	80,2
Hämorrhagischer Schlaganfall			
20-24	12,7	12,7	38,2
40-44	46,3	92,6	232,0

CHC = Ovulationshemmern
* pro 1 Million Frauen pro Jahr (9, 10; aus 7)

ABB. 2 Anstieg des Risikos für tiefe Venenthrombosen in Funktion von Alter und Body Mass Index



* Risikoschätzung gestützt auf 115VTE bei 116000 Frauenjahren COC

(nach Dinger et al., EURAS-Studie, Präsentation Prague 2008, by courtesy of M. Cronin)

einer grossen englischen Kohortenstudie, ändert sich das Mamma-Ca-Risiko unter CHC bis zu einer Einnahmedauer von 96 Monaten nicht (relatives Risiko (RR) 0,95; Vertrauensintervall (CI) 0,75-1,21). Auch für alle Karzinome zusammengenommen fand sich in der Altersgruppe der 40-49-jährigen Frauen kein Risikoanstieg (RR 0,92; CI 0,79-1,06) (21). Bei perimenopausalen Frauen mit Risikofaktoren (z.B. Adipositas, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Migräne, Rauchen) sollten Kombinationspräparate aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos vermieden werden. Als Alternative stehen Gestagen-Monopräparate, Intrauterinsysteme (IUS), Barrièremethoden und die Sterilisation (ggf. des Partners) zur Verfügung. Eine Tubenligatur senkt als positiver Nebeneffekt das Ovarialkarzinom-Risiko. Andererseits muss beachtet werden, dass beim älteren Paar auch die nicht-hormonalen Alternativen in ihrer kontrazeptiven Sicherheit beeinträchtigt sein können, so bei Kondomen durch eine erektile Dysfunktion des Partners und bei Diaphragma durch Deszensus oder Prolaps. Unter Cu-IUS findet sich oft eine verstärkter Blutverlust. Unabhängig von der Kontrazeptionsmethode sollten alle Frauen, die einem Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen ausgesetzt sind, zusätzlich Kondome verwenden (3).

Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren, wie z.B. höheres Alter und Adipositas, sind estrogenfreie Kontrazeptionsmethoden wie Gestagen-Monopräparate (POP), IUS oder Barrièremethoden die Methoden der Wahl. Die „Dreimonatsspritze“ ist wenn immer möglich wegen ihres schlechten metabolischen Profils an Knochen und Gefässen zu vermeiden. Höheres Alter und zugleich Übergewicht betreffen in der Schweiz etwa jede fünfte perimenopausale Frau, denn 19,5% aller Schweizerinnen im Alter von 35-44 Jahren und 23,3% im Alter von 45-54 Jahren sind übergewichtig und weitere 7,1 % resp. 9,3% adipös (Angaben für 2012) (15). Als Entscheidungshilfe, ob und welche hormonalen Kontrazeptiva bei Vorliegen verschiedener Risikofaktoren eingesetzt werden können, stehen die von der WHO veröffentlichten Empfehlungen (WHO Medical Eligibility Criteria for contraceptive use) zur Verfügung (Tab. 2) (4). Die CHC mit einem Gestagen der 3./4. Generation besitzen ein VTE-Risiko, das leicht höher ist als die CHC der 1. und 2. Generation (siehe Expertenbrief Nr. 35; 8). Die kontrazeptiven Vaginalringe und Pflaster mit EE weisen das gleiche Risiko auf wie die oralen CHC (8).

Ob Präparate mit natürlichem Estradiol als Estrogenkomponente in der Perimenopause hinsichtlich der Risiken klinisch relevante Vorteile bieten, ist noch offen: bisher gibt es noch keine epidemiologischen Daten zu den gesundheitlichen Risiken der Pillen mit Estradiol resp. Estradiolvalerat, auch wenn erste Studien zum Verhalten von Ersatzparametern zugunsten der natürlichen Estrogene sprechen. Bis zum Vorliegen eindeutiger epidemiologischer Daten muss daher das VTE-Risiko als gleich gross wie dasjenige von Pillen mit EE eingestuft werden (8). Hingegen lindern die oralen CHC mit E2/E2-Valerat klimakterische Symptome besser als eine Pille mit 20 µg EE.

Fällt die Wahl auf ein LNG-IUS, so hat dies gleichzeitig den Vorteil, dass ein LNG-IUS bei den in der Perimenopause häufigen starken Regelblutungen therapeutisch wirkt. In einer Studie bei 50 Frauen mit starker Regelblutung wurde durch ein LNG-IUS (Mirena®) der menstruelle Blutverlust innert 3 Monaten um 74% und innert 9 Monaten um 82% herabgesetzt und eine Dysmenorrhoe in 80% gebessert (16). Eine Cochrane Review (17) berichtet

bei Menorrhagie oder starker menstrueller Blutung durch die Einlage eines LNG-IUS über eine Reduktion des Blutverlustes in bis zu 90%. Zudem kann durch ein LNG-IUS bei einer Estrogen-Substitution wegen intermittierender perimenopausaler vasomotorischer Beschwerden zusammen mit der Kontrazeption der notwendige Endometriumschutz gewährleistet werden. Da nach Angaben des Herstellers das LNG-IUS Mirena® initial 20 µg LNG pro Tag freisetzt, muss bei empfindlicher Haut mit leichteren androgenen Nebenwirkungen wie Akne gerechnet werden.

Wann braucht es keine Kontrazeption mehr?

Häufig möchten unsere Patientinnen wissen, in welchem Alter die Kontrazeption beendet werden kann. Dies lässt sich nicht generell beantworten und muss daher individuell beurteilt werden. Die Bestimmung des AMH-Spiegels ist für diese Entscheidung nicht sinnvoll, da dieser etwa 5 Jahre vor der Menopause unter die Nachweisgrenze sinkt und danach durchaus noch Schwangerschaften eintreten können (8,18). Auch ein erhöhter Serum-FSH-Spiegel

TAB. 2 Kontrazeptiva bei Frauen mit Grunderkrankungen oder Risiken

Risikofaktor	KOK	POP	D/NE	ETG	CU-IUP	LNG-IUP
Alter						
■ Menarche bis < 18 Jahre	1	1	2	1	2 (<20 Lj.)	2 (<20 Lj.)
■ 18 bis <40 Jahre	1	1	1	1	1 (≥20. Lj.)	1 (≥20. Lj.)
■ ≥40 Jahre	2	1	2 (>45 Lj.)	1	1	1
Adipositas						
■ BMI ≥ 30 kg/m ²	2	1	1	1	1	1
■ Menarche bis < 18 Jahre und BMI ≥ 30 kg/m ²	2	1	D=2; N=1	1	1	1
Rauchen						
■ Alter < 35 Jahre	2	1	1	1	1	1
■ Alter ≥ 35 Jahre						
- < 15 Zigaretten/Tag	3	1	1	1	1	1
- ≥ 15 Zigaretten/Tag	4	1	1	1	1	1
tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE)						
■ anamnestisch TVT/LE	4	2	2	2	1	2
■ akute TVT/LE	4	3	3	3	1	3
■ Z. n. TVT/LE, jetzt unter Antikoagulanzen-therapie	4	2	2	2	1	2
■ familiäre Belastung (Verwandte ersten Grades)	2	1	1	1	1	1
■ große Operationen						
- lange Immobilisation	4	2	2	2	1	2
- kurze Immobilisation	2	1	1	1	1	1
■ minimale Operationen ohne Immobilisation	1	1	1	1	1	1
Bluthochdruck						
■ systolisch 140–159 oder diastolisch 90–99 mmHg	3	1	2	1	1	1
■ systolisch ≥ 160 oder diastolisch ≥ 100 mmHg	4	2	3	2	1	2
■ mit Gefäßschäden	4	2	3	2	1	2
mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren z. B. Rauchen, Hypertonie, höheres Alter, Diabetes mellitus	3/4	2	3	2	1	2

Kategorien:

- 1: Die Methode kann ohne Einschränkung angewandt werden.
- 2: Die Vorteile der Methode überwiegen im Allgemeinen die Nachteile bzw. Risiken.
- 3: Die Nachteile bzw. Risiken der Methoden überwiegen meist die positiven Effekte.
- 4: Bei Anwendung dieser Methode besteht ein inakzeptables gesundheitliches Risiko.

Abkürzungen:

- KOK = Kombinationspräparat oral, vaginal oder transdermal (Kombination aus Ethinylestradiol oder Estradiol(valerat) + Gestagen)
- POP = orales Gestagenmonopräparat („Progestogen-only pills“)
- D = Depot-Medroxyprogesteronacetat
- NE = Norethisteronenanetat (Depot-Gestagen)
- ETG = Etonogestrel-Implantat (Gestagenimplantat)
- CU-IUP = Kupfer-Intrauterinpessar
- LNG-IUP = Levonorgestrel-Intrauterinpessar

Tab. 2: Empfehlungen zur Anwendung und Sicherheit verschiedener Kontrazeptiva für Frauen mit Grunderkrankungen oder Risiken. Auszug aus den „WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition, 2009“ (3)

TAB. 3 Empfehlung zur Beendigung der Kontrazeption. Modifiziert nach (19)		
Kontrazeptive Methode	Empfehlung zur Beendigung der Kontrazeption	
	Alter <50 Jahre	Alter ≥50 Jahre
nicht-hormonal	Beendigung der Kontrazeption nach zwei Jahren Amenorrhoe	Beendigung der Kontrazeption nach einem Jahr Amenorrhoe
Kombinationspräparat	kann bis zum Alter von 50 Jahren eingenommen werden	Beendigung der Einnahme mit 50 Jahren, danach Wechsel auf nicht-hormonale Methode oder Gestagen-Monotherapie
Gestagen oral (Minipille) Gestagen-Implantat Gestagen-IUP	kann bis zum Alter von 50 Jahren oder länger angewendet werden	Amenorrhoe: Wenn FSH-Wert zweimal im Abstand von 6 Wochen ≥30 IU/L ist, Beendigung der Kontrazeption ein Jahr später möglich oder Beendigung der Kontrazeption mit 55 Jahren Keine Amenorrhoe: Kontrazeption auch über das Alter von 55 Jahren hinaus, bis mindestens ein Jahr amenorrhoeisch. Bei Blutungsauffälligkeiten, ggf. diagnostische Abklärung
DMPA*	kann bis zum Alter von 50 Jahren angewendet werden	Beendigung der Behandlung mit 50 Jahren, danach – Wechsel auf nicht-hormonale Methode und Beendigung der Kontrazeption nach zwei Jahren Amenorrhoe oder – Wechsel auf Gestagen-Monotherapie (s.u.)

DMPA: Depot-Medroxyprogesteronacetat; IUP: Intrauterinpressar; * Anmerkung der Mitglieder des Zürcher Gesprächskreises: Aufgrund des ungünstigen Effekts auf die Knochendichte, kritische Indikationsstellung vor allem bei Adolescentinnen und älteren Frauen (7).

von > 30 IU/L (Grenzwert laborabhängig) ist kein sicherer Indikator dafür, dass die Patientin postmenopausal ist, denn in der Perimenopause schwanken die Gonadotropin- und Estradiolspiegel häufig und stark. Längeren Phasen einer hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz können Phasen mit ovulatorischen Zyklen folgen. Das britische Royal College of Obstetricians and Gynecologists hat deshalb eine Empfehlung zur Beendigung von Kontrazeptiva veröffentlicht, die als Entscheidungshilfe herangezogen werden kann (Tab. 3) (19). Darin wird unter anderem festgestellt, dass ein LNG-IUS, wenn es zum Zwecke der Kontrazeption im Alter von ≥ 45 Jahren eingelegt wird, für 7 statt 5 Jahre in situ belassen werden kann, im Falle einer bestehenden Amenorrhoe auch bis zur Menopause. Allerdings muss die Patientin darauf hingewiesen werden, dass dafür keine Zulassung besteht (off-label use) (20).

Nach heutiger Meinung kann die Kombination eines LNG-IUS mit transdermaler oder peroraler Estradiol-Gabe als optimale Lösung für die Frau über 40 im Übergang von der Notwendigkeit einer sicheren Kontrazeption zum Bedarf einer hormonalen Substitution gelten (EMAS-Kongress 2015).

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

Prof. emer. Universitäts-Frauenklinik Bern
Gartenstrasse 67
4052 Basel
martin.birkhaeuser@balcab.ch

Take-Home Message

- ◆ Sofern bei der Frau über 40 mit Wunsch nach einer sicheren Kontrazeption keine Kontraindikationen vorliegen, können alle hormonalen und nichthormonalen Methoden bis zum natürlichen Menopausealter angewendet werden
- ◆ Das vaskuläre Risiko steigt nach 40 scharf an und wird durch Übergewicht, Adipositas oder Rauchen potenziert
- ◆ Gesunde, normalgewichtige Nichtraucherinnen ohne Kontraindikationen können nach genauer Anamnese und Untersuchung niedrigdosierte hormonale Kombinationspräparate (CHC) weiter einnehmen, wobei die Unterschiede der verschiedenen Gestagene hinsichtlich VTE-Risiko zu beachten sind
- ◆ Andernfalls sind Gestagen-allein-Präparate, Spiralen, Barrièremethoden oder die Sterilisierung eines der Partner anzuwenden
- ◆ Da es schwierig ist festzustellen, ab wann eine Kontrazeption nicht mehr notwendig ist, kann vor allem bei gleichzeitiger Estrogengabe wegen beginnender Wallungen die Einlage eines LNG-IUS vorteilhaft sein

Message à retenir

- ◆ Tant qu'il n'y a pas de contre-indications chez une femme après 40 ans qui désire une contraception fiable, toutes les méthodes hormonales et non-hormonales peuvent être utilisées jusqu'à la ménopause naturelle
- ◆ Le risque vasculaire augmente de manière prononcée après l'âge de 40 ans et est majoré par un excès pondéral, l'obésité et le tabagisme
- ◆ Les femmes avec un poids normal et ne fumant pas, sans présence de contre-indications et après une anamnèse dirigée et un examen physique approprié, peuvent sans autre continuer à utiliser une contraception hormonale combinée faiblement dosée pour laquelle l'effet des progestatifs sur le risque thrombo-embolique veineux doit être pris en compte
- ◆ Dans les autres cas de figure, on doit utiliser les produits progestatifs purs, les stérilets, les méthodes mécaniques ou la stérilisation de l'un des deux partenaires
- ◆ Vu qu'il est difficile de déterminer le moment à partir duquel la contraception n'est plus nécessaire, la pose d'un stérilet hormonal (contenant du lévonorgestrel = LNG) peut s'avérer intéressant, surtout en cas de prescription simultanée d'oestrogènes pour des bouffées de chaleur débutantes

Literatur:

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *CLIMACTERIC* 2012;15:105-114
2. Statistisches Bundesamt 2011. Altersaufbau Deutschland im Jahr 2009. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. www.destatis.de/
3. Kaunitz AM. Hormonal Contraception in women of older reproductive age. *NEJM* 2008;358:1262-1270
4. WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (WHOMEC), fourth edition 2009. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/
5. The ESHRE Capri Workshop Group. Female Contraception over 40. *Human Reproduction Update* 2009;15:599-612
6. Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. (1998) Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 57:211-230
7. Birkhäuser M, Hadji P, Mueck AO, Neulen J, Thaler C, Wiegatz I, Wildt L, Zürcher Gesprächskreis. Hormonale Kontrazeption in der Perimenopause. *FRAUENARZT* 2012;53 Nr. 10:974-977
8. Expertenbrief No 35 der SGGG zum Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption; aktualisierte Version vom Juni 2013 (G.S. Merki-Feld, J. Bitzer, J. Seydoux, M. Birkhäuser) http://www.sggg.ch/files/fckupload/file/2_Fachpersonen/Expertenbriefe/deutsch/35_Expertenbrief_2013.pdf
9. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. (2008) Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 83:97-102
10. Dinger J: EURAS Studie, 10th Congress of the European Society of Contraception, 2008
11. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-296
12. Cochrane RA, Gebbie AE, Loudon JC. (2012) Contraception in obese older women. *Maturitas* 2012;31:240-247
13. Trussell J, Guthrie K, Schwarz EB. Much ado about little: Obesity, combined oral contraceptive use, and venous thrombosis. *Contraception* 2008;77:143-146
14. Nightingale A, Lawrenson R, Simpson E, Williams TJ, McRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking, and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:265-274
15. Bundesamt für Statistik. Körpergewicht Body Mass Index (BMI) 2012 (in % der Bevölkerung ab 15 Jahren) <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/02/key/02.html>
16. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:614-6
17. Lethaby A, Cooke I, Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding (Cochrane review). In: *The Cochrane library*, issue 4. Oxford: Update Software; Nelson A, *The Female Patient* I 2002;VOL 35 November 2010
18. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D et al.: Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3478-3483
19. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Faculty of sexual & reproductive health care. Contraception for women aged over 40 years. Clinical effectiveness unit 2010. http://www.fsrh.org/pages/clinical_guidance.asp
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Long-Acting Reversible Contraception: The Effective and Appropriate Use of Long-Acting Reversible Contraception. 2005. <http://publications.nice.org.uk/long-acting-reversible-contraception-cg30>
21. 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*.39289.649410.55 / *BMJ*. 2007 September 29; 335(7621): 651.