

Odwracalne metody antykoncepcji: wpływ na przyszłą płodność

Ilana B. Ressler, MD, Tarun Jain, MD

Ważnym elementem lekarskiej porady przedkoncepcyjnej jest zagadnienie powrotu płodności po odstawieniu antykoncepcji. Poniższy przegląd odwracalnych metod zapobiegania ciąży pomoże w wyborze metody antykoncepcyjnej dla twojej pacjentki.

Poradnictwo antykoncepcyjne jest częstą i ważną składową opieki medycznej świadczonej przez ginekologów-położników. Chociaż wiele kobiet pragnie mieć dzieci, to zaplanowanie ciąży jest często istotne z przyczyn klinicznych, społecznych, ekonomicznych lub zawodowych. Z tych powodów poradnictwo powinno dotyczyć nie tylko kwestii skuteczności różnych metod zapobiegania ciąży, ale również powrotu płodności po odstawieniu danej metody. W celu ułatwienia planowania rodziny należy poinformować pacjentkę o wszelkich możliwych opóźnieniach powrotu płodności. Poniższy artykuł stanowi przegląd danych dotyczących powrotu płodności po zaprzestaniu stosowania odwracalnych metod zapobiegania ciąży (tabela).¹⁻³

Doustne tabletki antykoncepcyjne

Wyniki wielu badań nad doustną antykoncepcją (oral contraceptive pills, OCP) wykazują przejściowe opóźnienie powrotu płodności, ale żadne z nich nie wskazują na długotrwałe lub całkowite jej upośledzenie.⁴⁻⁷ Okres przejściowy może wynikać z krótkotrwałego zablokowania jajecz-

kowania wtórnie do zahamowania wydzielania gonadotropin przez estrogen i progestagen. Do jednego z pierwszych i największych badań przeprowadzonych w latach 1968-1974 przez Oxford-Family Planning Association (FPA) włączono ponad 17 000 kobiet stosujących doustną antykoncepcję (56%), krążki dopochwowe (25%) lub wkładkę wewnątrzmaciczną (intrauterine device, IUD; 19%).⁸ Jedno z pierwszych doniesień z tego badania, opublikowane w 1978 roku, wskazywało na znaczne, do 42 miesięcy u nieródek oraz do 30 miesięcy u wieloródek, opóźnienie w powrocie płodności po odstawieniu antykoncepcji doustnej. Czas powrotu płodności zdefiniowano jako czas upływający od odstawienia OCP do urodzenia dziecka. W późniejszym opracowaniu z 1986 roku podano, że 17,9% kobiet stosujących pigułkę i jedynie 11,5% stosujących inne metody antykoncepcji nie urodziło dzieci w ciągu 48 miesięcy po odstawieniu zabezpieczenia.⁷ Nie odnotowano związku między długością czasu stosowania antykoncepcji doustnej przed odstawieniem a upośledzeniem płodności.⁸

Wyniki badania przeprowadzonego w 1990 roku przez Brackena i wsp. wykazały opóźnienie w powrocie płodności u pacjentek stosujących wcześniej antykoncepcję doustną.⁵ Uczestniczki tego kohortowego badania obserwacyjnego stosujące wcześniej pigułkę zostały podzielone na dwie grupy: tych, które odstawiły antykoncepcję

zawierającą mniej niż 50 μ g etynyloestradiolu (EE) i tych, które przestały przyjmować pigułki zawierające 50 μ g i więcej EE. W cyklu 28-dniowym średni czas do zapłodnienia wyniósł 5,88 cyklu u stosujących wcześniej antykoncepcję doustną oraz 3,64 cyklu w przypadku innych metod. Zauważono dłuższy czas powrotu płodności u pacjentek stosujących antykoncepcję z dawką powyżej 50 μ g estrogeny (4,79 cyklu), w porównaniu z OCP z mniejszą dawką (4,01 cyklu), co sugeruje zależność między dawką estrogeny a czasem do zapłodnienia. We współczesnej praktyce klinicznej częściej jednak stosuje się pigułkę z mniejszą dawką estrogenów.

Inne badanie kliniczno-kontrolne poświęcono związkowi między złożoną jednofazową tabletką antykoncepcyjną a pierwotną niepłodnością.¹ W porównaniu z grupą kontrolną nie wykazano, aby niepłodne kobiety stosowały uprzednio pigułki z dużą dawką estrogeny. Jednocześnie wykazano, że złożone jednofazowe preparaty doustne zmniejszają ryzyko pierwotnej niepłodności.

Istnieją sprzeczne dane na temat związku między czasem stosowania antykoncepcji doustnej a oczekiwaniem na powrót płodności.^{4,6,7} Chociaż ani badanie Oxford-FPA, ani badanie kliniczno-kontrolne zagnieżdżone w Nurses' Health Study II nie wykazały związku między wydłużonym czasem stosowania antykoncepcji a późniejszą płodnością, to dwa inne

Dr Ressler, reproductive endocrinology and infertility fellow, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio. Dr Jain, director of fertility services, Chicago IVF, Chicago, Illinois.

TABELA

Średni czas od odstawienia różnych metod antykoncepcji do zapłodnienia

Metoda antykoncepcji	Czas w miesiącach
Doustna tabletki antykoncepcyjna ¹	3-6
Octan medroksyprogesteronu w postaci depot ²	10
IUD zawierająca miedź ³	3
IUD zawierająca lewonorgestrel ³	4
Plaster przeskórny	Brak danych
Krażek dopochwowy	Brak danych
Implant hormonalny	Brak danych

IUD – wkładka wewnątrzmaciczna.

Dane zaczerpnięte z Bagwell MA, et al¹; Schwallie PC, et al²; Belhadj H, et al³

badania wskazały na istotne znaczenie czasu przyjmowania OCP.^{4,6,8,9}

W trakcie badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii przez Hassana i Killicka 2841 kobiet wypełniło kwestionariusze oceny wpływu najczęściej stosowanych metod antykoncepcji na płodność na podstawie czasu do zapłodnienia (time to pregnancy, TTP).⁴ Okazało się, że ten okres był dwukrotnie dłuższy po długotrwałym (>2 lat) stosowaniu doustnej antykoncepcji (8,2 miesiąca, 95% przedział ufności [PU] 7,2-9,1) niż po długotrwałym stosowaniu prezerwatyw (4,2 miesiąca, 95% PU 2,5-6,1), gdzie uzyskano podobne wyniki jak w przypadku krótkotrwałego (<2 lat) stosowania pigułek (4,8 miesiąca, 95% PU 4,2-5,4). Ustalono również, że wpływ antykoncepcji może być istotniejszy u kobiet starszych, otyłych oraz z zaburzeniami cyklu miesięczkowego. Chociaż wiek staje się ważniejszym czynnikiem w przypadku długotrwałego stosowania antykoncepcji, powinien jednakowo wpływać na wyniki badania zarówno w grupie OCP, jak i grupie barierowej.

Odmiennie wyniki zanotowali Farrow i wsp., wskazując na związek między wieloletnim (≥5 lat) stosowaniem doustnej antykoncepcji a wzrostem liczby zapłodnień w ciągu roku po odstawieniu.⁹ Te badania obejmowały kobiety, które rozpoczęły stosowanie OCP w celu zapobiegania ciąży i uregulowania cyklu miesięczkowego, co może jednak być zapowiedzią późniejszych problemów z płodnością. Wiele

z tych prac dotyczyło aktualnych ciąży, zatem z badań wykluczono pacjentki, u których poczęcie się nie powiodło.

Chociaż większość badań dotyczyło stosowania OCP w tradycyjnym schemacie cyklu 28-dniowego, to w dwóch pracach opublikowanych niedawno oceniono ciągły schemat dawkowania pigułki zawierającej 90 µg lewonorgestrelu i 20 µg etynyloestradiolu (LNG/EE).^{10,11}

Pierwszą z nich jest analiza opisowa badania III fazy z udziałem 21 kobiet przyjmujących antykoncepcję, które przerwały udział w badaniu po podjęciu decyzji o zajściu w ciążę. Wskaźnik pomyślnych zapłodnień wyniósł 57% w 3 miesiącu, 81% w 12 oraz 86% po upływie 13 miesięcy, przy 4-miesięcznej medianie czasu oczekiwania na zajście w ciążę od chwili odstawienia OCP.¹⁰ Te wartości są podobne jak przy 12-miesięcznym powrocie płodności podawanym w dwóch wyżej wymienionych badaniach nad cykliczną antykoncepcją doustną (83,8 oraz 88%).^{4,5}

Raport z innego badania obserwacyjnego potwierdza pojawienie się samoistnego miesiączkowania lub ciąży w ciągu 90 dni od odstawienia OCP u 185 ze 187 uczestniczek objętych badaniem (98,9%; 95% PU 96,2-99,9).¹¹ Chociaż te dane nie wskazują na istotne upośledzenie funkcji rozrodczych po zaprzestaniu przyjmowania antykoncepcji doustnej w sposób ciągły, to koniecznych jest jeszcze wiele badań nad tym oraz wydłużonym schematem. Brakuje publikacji dowodzących

opóźnień w powrocie płodności po odstawieniu pigułek zawierających wyłącznie progestagen.¹²

Plaster antykoncepcyjny i krążek dopochwowy

Plaster antykoncepcyjny i krążek dopochwowy są dwiema niedawno opracowanymi metodami odwracalnej antykoncepcji pozajelitowej. Plaster zawiera norelgestromin i etynyloestradiol, zaś krążek pochwowy etonogestrel i etynyloestradiol. Dotychczas nie opublikowano danych o powrocie płodności po odstawieniu tych metod zapobiegania ciąży.

Skoro obie metody należą do grupy antykoncepcji złożonej, po ich odstawieniu należy spodziewać się podobnych wyników jak po zaprzestaniu przyjmowania antykoncepcji doustnej, ponieważ ich działanie antykoncepcyjne polega na odwracalnym hamowaniu wydzielania gonadotropin i zablokowaniu owulacji. Badania farmakokinetyczne dowiodły, że okres półtrwania norelgestrominu i etynyloestradiolu w surowicy po odklejeniu plastra jest podobny do czasu półtrwania składowych preparatu doustnego.^{13,14} Ponadto badania nad krążkiem dopochwowym wskazują, że po odstawieniu metody upływa średnio 17-19 dni do wystąpienia owulacji, co świadczy o braku opóźnienia w powrocie płodności.¹⁵

Antykoncepcja domięśniowa

Syntetyczny progestagen, jakim jest octan medroksyprogesteronu w postaci depot (depot medroksyprogesterone acetate, DMPA), podaje się we wstrzyknięciu co 90 dni w dawce 150 mg, która jest powolnie wchłaniana z miejsca podania. Dostępny na rynku amerykańskim od 1960 roku, został zatwierdzony jako środek antykoncepcyjny przez Food and Drug Administration (FDA) w 1992 roku.^{2,16} DMPA powoduje przedłużony brak miesiączkowania i owulacji po ostatnim wstrzyknięciu, co jest udowodnioną przyczyną opóźnienia powrotu płodności.^{2,17-19} Środek ma działanie hamujące wydzielanie gonadotropin, zapobiegając w ten spo-

sób dojrzewaniu pęcherzyków i owulacji. Uważa się, że przyczyną przedłużonego braku owulacji po odstawieniu DMPA może być zahamowanie czynności przysadki lub jajników. Inni uważają, że lek jest magazynowany w tkance tłuszczowej.²⁰ Octan medroksyprogesteronu charakteryzuje się małą rozpuszczalnością i powolnym wchłanianiem (proporcjonalnie do powierzchni zajmowanej przez lek w miejscu wstrzyknięcia, która jest wystawiona na działanie płynów ustrojowych). Za wydłużony czas powrotu płodności odpowiada raczej obecność aktywnych metabolitów leku w krążeniu niż brak powrotu czynności podwzgórza, przysadki lub jajników po wydaleniu leku.²

W 1974 roku Schwallie i Assenzo ustalili 10-miesięczny średni czas do zapłodnienia (50% skumulowany wskaźnik zapłodnienia) po ostatnim wstrzyknięciu DMPA oraz 90% skumulowany wskaźnik zapłodnienia wynoszący 17 miesięcy.² Dwunastomiesięczny skumulowany wskaźnik wyniósł 67,4% (95% PU 58,8-76,0).

Średni czas do zapłodnienia w przypadku DMPA był 3-krotnie dłuższy w porównaniu z metodą barierową (prezerwatywa) ocenioną przez Hassana i Killicka.⁴ Kobiety starsze, otyłe i z zaburzeniami miesiączkowania oczekiwały na powrót płodności średnio 10 miesięcy lub dłużej.^{16,21} Zaledwie 68% pacjentek zaszło w ciążę przed upływem 12 miesięcy, ale ten wskaźnik wzrastał do 83% po 15 miesiącach.²

Wiele badań wskazuje na brak związku między długością czasu stosowania antykoncepcji a czasem powrotu płodności.^{2,21-23} Jedno z badań wykazało jednak średnią 9,2 miesiąca (<2 lat) i 17,2 miesiąca (95% PU 13,4-21,1) po długotrwałym (>2 lat) stosowaniu DMPA.⁴ Nie wykazano różnic w oczekiwaniu na powrót płodności w przypadku stosowania tej formy zapobiegania ciąży przez pierworódki i wieloródki.^{21,22} Chociaż nie wykazano trwałej sterylizacji wywołanej stosowaniem DMPA, u niektórych kobiet

oczekiwanie na powrót płodności może trwać nawet 2 lata.¹⁹ Z tego powodu medroksyprogesteron w postaci depot nie jest właściwą metodą antykoncepcji dla kobiet pragnących szybkiego powrotu płodności.

Wkładki wewnątrzmaciczne

W Stanach Zjednoczonych dostępne są dwa rodzaje wkładek antykoncepcyjnych (intrauterine device, IUD): jedna uwalnia lewonorgestrel, druga miedź. Wkładki wewnątrzmaciczne są cenione za ich dużą skuteczność i wygodę stosowania. Początkowo stosowanie wkładek było kontrowersyjne wobec doniesień o występowaniu zapaleń przydatków i w konsekwencji niepłodności związanych ze stosowaniem tej metody zapobiegania ciąży.²⁴⁻²⁸ Nowsze badania wskazują jednak na niski wskaźnik zapalenia jajowodów wśród użytkowniczek wkładek wewnątrzmacicznych (0,2-1,6%).^{29,30}

Przełomowym odkryciem było udokumentowanie braku związku między

Kluczowe zagadnienia

- Dane dotyczące czasu stosowania antykoncepcji doustnej i powrotu płodności są sprzeczne.
- W jednym z badań wykazano, że zaawansowany wiek, otyłość oraz występujące w przeszłości zaburzenia miesiączkowania mogą opóźnić zajście w ciążę po odstawieniu doustnej antykoncepcji.
- Aktywne metabolity w układzie krążenia mogą opóźnić powrót płodności u kobiet odstawiających DMPA.
- Jak się wydaje, po usunięciu wkładki wewnątrzmacicznej nie dochodzi do opóźnienia powrotu płodności.
- Dane wskazują, że czas stosowania wkładki wewnątrzmacicznej nie wpływa na płodność.
- Pierworódki stosujące IUD przez ponad 78 miesięcy dłużej oczekują na zajście w ciążę po usunięciu wkładki.
- Nie wydaje się, aby implanty antykoncepcyjne opóźniały zajście w ciążę, jednak dane na ten temat są niewystarczające.

upośledzeniem płodności a wcześniejszym stosowaniem IUD.^{3,31-36} W niedawno opublikowanym przeglądzie badań randomizowanych poświęconych stosowaniu IUD i jego wpływowi na płodność wykazano 92-100% wskaźnik ciąż, natomiast obserwacja uczestniczek po zakończeniu badań randomizowanych wykazała 95-96% wskaźnik pomyślnych zapłodnień.³⁷ W pracy porównującej oba rodzaje IUD podano, że średnio na zapłodnienie po uprzednim stosowaniu wkładki zawierającej miedź oczekiwano 3 miesiące oraz 4 miesiące po stosowaniu wkładki uwalniającej lewonorgestrel, przyjmując skumulowany wskaźnik ciąż z tabel kalkulacyjnych jako 91,1% dla wkładki z miedzią i 96,4% z lewonorgesterelem w ciągu 12 miesięcy.³ W innym prospektywnym badaniu kohortowym do zapłodnienia po usunięciu wkładki IUD doszło po upływie średnio 5,4 miesiąca.³³

Większość dowodów wskazuje, że czas stosowania wkładki IUD nie wpływa na czas powrotu płodności.^{3,33-36} Doll i wsp. wykazali jednak, że długotrwałe stosowanie IUD u nieródek wiąże się z upośledzeniem płodności.³⁸ Praca ta była składową badania Oxford-FPA analizującego wpływ IUD na płodność w porównaniu z antykoncepcją doustną u nieródek. Choć nie znaleziono zależności między płodnością a czasem stosowania OCP, wydłużone stosowanie IUD wykazało znaczący liniowy trend pogarszania

płodności w ciągu pierwszych 30 miesięcy po usunięciu wkładki. Płodność była najbardziej upośledzona w przypadku stosowania IUD przez 78 miesięcy lub dłużej. Hassan i Killick wykazali odmienne wyniki: płodność wracała później u kobiet stosujących wkładkę przez krótki czas (<2 lat) w porównaniu z kobietami stosującymi ją przez dłuższy czas (odpowiednio 5,8 i 3,8 miesiąca).⁴ Nie ma różnic w powrocie płodności u kobiet, którym usunięto wkładkę z powodu podjęcia decyzji o zajściu w ciążę lub z uwagi na powikłania zdrowotne (ból, krwawienie, zapalenie narządu rodowego, obniżenie wkładki lub nieprawidłowa wydzielina pochwowa).^{32,35,36} Wkładka wewnątrzmaciczna jest zatem nie tylko bardzo skuteczną metodą zapobiegania ciąży, ale także oferuje szybki powrót płodności, co prawdopodobnie nie dotyczy nieródek stosujących IUD przez 78 miesięcy lub dłużej.

Implanty antykoncepcyjne

Obecnie w Stanach Zjednoczonych dostępny jest tylko jeden hormonalny implant antykoncepcyjny. Jest to pojedynczy rdzeń zawierający progestagen-etonogestrel (etonogestrel, ENG), który uwalnia się w początkowej dawce 60-70 µg/24 h, a następnie w dawce zmniejszonej do 30 µg/24 h. W ciągu tygodnia od usunięcia implantu stężenia ENG w surowicy są mniej-

sze niż wartości wykrywane w testach laboratoryjnych (20 pg/ml).³⁹ Jedno z badań prospektywnych dotyczących mechanizmu działania ENG (zahamowanie owulacji) wykazało powrót jajczkowania w ciągu 6 tygodni od usunięcia implantu.⁴⁰ W innym niewielkim pilotażowym badaniu wykazano, że po usunięciu implantu 25 z 29 kobiet miesiączkowało, a 6 z nich zaszło w ciążę w ciągu 3 miesięcy.⁴¹ Niezbędne są dalsze badania nad mechanizmami powrotu płodności, jednak na podstawie danych pochodzących z tych kilku badań można przyjąć, że okres przejściowy nie jest wydłużony.

Podsumowanie

Większość dostępnych obecnie odwracalnych metod zapobiegania ciąży, z wyjątkiem DMPA, oferuje możliwość szybkiego powrotu płodności po odstawieniu. Żadna z przeanalizowanych metod antykoncepcji nie powoduje trwałej niepłodności. Co więcej, odstawienie antykoncepcji nie będzie miało wpływu na zasadnicze przyczyny upośledzonej płodności lub niepłodności (np. czynnik jajowodowy, zaburzenia jajczkowania, zmniejszona rezerwa jajnikowa lub czynnik maciczy) i stany te powinny być rozpatrywane indywidualnie. Po odstawieniu antykoncepcji powrót płodności może być opóźniony zależnie od rodzaju stosowanej metody: OCP – średnie opóźnienie 3-6 miesięcy, po usunięciu wkładki wewnątrzmacicznej 3-4 miesiące oraz 10 miesięcy po odstawieniu DMPA.¹⁻³ Potrzebne są dalsze badania nad nowymi metodami antykoncepcji, takimi jak plaster przezskórny, krążek dopochwowy i implant hormonalny.

Contemporary OB/GYN, Vol. 55, No. 9, September 2010, p. 40. Reversible contraception: Does it affect future fertility?

PIŚMIENNICTWO

1. Bagwell MA, Thompson SA, Addy CL, Coker AL, Baker ER. Primary infertility and oral contraceptive steroid use. *Fertil Steril.* 1995;63(6):1161-1166.
2. Schwalle PC, Assenzo JR. The effect of depomedroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return to fertility following its discontinuation: a review. *Contraception.* 1974;10(2):181-202.
3. Belhadj H, Sivin I, Diaz S, et al. Recovery of fertility after use of the levonorgestrel 20 mcg/d or Copper T 380 Ag intrauterine device. *Contraception.* 1986;34(3):261-267.

4. Hassan MA, Killick SR. Is previous use of hormonal contraception associated with a detrimental effect on subsequent fecundity? *Hum Reprod.* 2004;19(2):344-351.
5. Bracken MB, Hellenbrand KG, Holford TR. Conception delay after oral contraceptive use: the effect of estrogen dose. *Fertil Steril.* 1990;53(1):21-27.
6. Chasen-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Oral contraceptives and ovulatory causes of delayed fertility. *Am J Epidemiol.* 1997;146(3):258-265.
7. Vessey MP, Smith MA, Yeates D. Return of fertility after discontinuation of oral contraceptives: influence of age and parity. *Br J Fam Plann.* 1986;11(4):120-124.
8. Vessey MP, Wright NH, McPherson K, Wiggins P. Fertility after stopping different methods of contraception. *Br Med J.* 1978;1(6108):265-267.
9. Farrow A, Hull MG, Northstone K, Taylor H, Ford WC, Golding J. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2754-2761.
10. Barnhart K, Mirkin S, Grubb G, Constantine G. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1654-1656.
11. Davis AR, Kroll R, Soltes B, Zhang N, Grubb GS, Constantine GD. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1059-1063.
12. Weisberg E. Fertility after discontinuation of oral contraceptives. *Clin Reprod Fertil.* 1982;1(4):261-272.
13. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Anderson GD. Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra/Ortho Evra) containing norelgestromin and ethinylloestradiol at four application sites. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(2):141-146.
14. Abrams LS, Skee DM, Wong FA, Anderson NJ, Leese PT. Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol from two consecutive contraceptive patches. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(11):1232-1237.
15. Mulders TM, Dieben TO, Bennink HJ. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2594-2599.
16. Kaunitz AM. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update for U. S. clinicians. *Int J Fertil Womens Med.* 1998;43(2):73-83.
17. Ellinas SP. Experience with medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) as an injectable contraceptive. *Int J Gynaecol Obstet.* 1977;15(2):145-149.
18. Fraser IS, Weisberg E. Fertility following discontinuation of different methods of fertility control. *Contraception.* 1982;26(4):389-415.
19. Kaunitz AM. Long-acting contraceptive options. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996;41(2):69-76.
20. Shoupe D, Mishell DR Jr. Contraception. In: Goldman MB, Hatch MC, eds. *Women and Health.* San Diego, CA: Academic Press; 2000:138-159.
21. Pardthaisong T. Return of fertility after use of the injectable contraceptive Depo Provera: up-dated data analysis. *J Biosoc Sci.* 1984;16(1):23-34.
22. Pardthaisong T, Gray RH, McDaniel EB. Return of fertility after discontinuation of depot medroxyprogesterone acetate and intra-uterine devices in Northern Thailand. *Lancet.* 1980;1(8167):509-512.
23. McDaniel EB, Pardthaisong T. Depotmedroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent: return of fertility after discontinuation of use. *Contraception.* 1973;8(5):407-414.
24. Burkman RT. Association between intrauterine device and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* 1981;57(3):269-276.
25. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, Guerra-Infante F, Guzmán-Rodríguez R. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. *N Engl J Med.* 2001;345(8):561-567.
26. Cramer DW, Schiff I, Schoenbaum SC, et al. Tubal infertility and the intrauterine device. *N Engl J Med.* 1985;312(15):941-947.
27. Daling JR, Weiss NS, Metch BJ, et al. Primary tubal infertility in relation to the use of an intrauterine device. *N Engl J Med.* 1985;312(15):937-941.
28. Daling JR, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Moore DE. The intrauterine device and primary tubal infertility. *N Engl J Med.* 1992;326(3):203-204.
29. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception.* 1994;49(1):56-72.
30. Haugan T, Skjeldestad FE, Halvorsen LE, Kahn H. A randomized trial on the clinical performance of Nova T380 and Gyne T380 Slimline copper IUDs. *Contraception.* 2007;75(3):171-176.
31. Siviri I, Stern J, Diaz S, et al. Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1208-1213.
32. Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Fertility after stopping use of intrauterine contraceptive device. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6359):106.
33. Randic L, Vlastic S, Matrijan I, Waszak CS. Return to fertility after IUD removal for planned pregnancy. *Contraception.* 1985;32(3):253-259.
34. Andolsek L, Teeter RA, Kozuh-Novak M, Wheeler R, Fortney JA, Rosenberg MJ. Time to conception after IUD removal: importance of duration of use, IUD type, pelvic inflammatory disease and age. *Int J Gynaecol Obstet.* 1986;24(3):217-223.
35. Wilson JC. A prospective New Zealand study of fertility after removal of copper intrauterine contraceptive devices for conception and because of complications: a four-year study. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(2):391-396.
36. Hov GG, Skjeldestad FE, Hilstad T. Use of IUD and subsequent fertility—follow-up after participation in a randomized clinical trial. *Contraception.* 2007;75(2):88-92.
37. Skjeldestad FE. The impact of intrauterine devices on subsequent fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(3):275-280.
38. Doll H, Vessey M, Painter R. Return of fertility in nulliparous women after discontinuation of the intrauterine device: comparison with women discontinuing other methods of contraception. *BJOG.* 2001;108(3):304-314.
39. Huber J. Pharmacokinetics of Implanon. An integrated analysis. *Contraception.* 1998;58(6 suppl):855-905.
40. Mäkäräinen L, van Beek A, Tuomivaara, L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril.* 1998;69(4):714-721.
41. Kiriwat O, Patanayindee A, Koetsawang S, Korver T, Bennink HJ. A 4-year pilot study on the efficacy and safety of Implanon, a single-rod hormonal contraceptive implant, in healthy women in Thailand. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1998;3(2):85-91.