

Skuteczność i bezpieczeństwo ultra- oraz niskodawkowej dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej a wiek i masa ciała kobiet

Efficacy and safety of ultra-low and low-dose combined hormonal contraception in relation to female age and body mass

Robert Z. Spaczyński

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Ultraniskodawkowa (15 µg etynyloestradolu) dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna jest nowoczesną metodą antykoncepcyjną stosowaną u kobiet w całym okresie reprodukcyjnym (18–50 lat) i o zróżnicowanym profilu masy ciała (również u kobiet otyłych). W pracy przeanalizowano potencjalny wpływ wieku, masy ciała oraz indeksu masy ciała na skuteczność DTA z uwzględnieniem prac farmakokinetycznych i obserwacyjnych badań klinicznych. Analizie poddano również badania i rekomendacje dotyczące bezpieczeństwa DTA oraz potencjalnego ryzyka rozwoju żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej u palaczek papierosów. Ponadto omówiono mechanizmy, które prowadzą do zmniejszenia spektrum objawów ubocznych u kobiet stosujących DTA, z uwzględnieniem schematu dawkowania 24/4 i ultraniskich dawek estrogenów.

Słowa kluczowe: antykoncepcja, ultraniskodawkowa, skuteczność, wiek, otyłość

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 3: 123–128

Dwuskładnikowe tabletki hormonalne są dostępne od blisko 60 lat (w Polsce od 1966 roku) i przez ten okres stały się jedną z najpopularniejszych metod antykoncepcyjnych na świecie, w tym również w naszym kraju [1, 2]. Na przestrzeni ostatniego pół wieku obserwowaliśmy ciągły rozwój doustnej antykoncepcji hormonalnej polegający na zapewnieniu wysokiej skuteczności przy jednoczesnym zmniejszaniu częstotliwości występowania objawów ubocznych i obniżaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Podstawowe modyfikacje dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych (DTA) polegały na obniżeniu dawki etynyloestradolu (EE; obecnie niskodawkowe preparaty zawierają ≤ 35 µg EE), wprowadzeniu nowych gestagenów oraz na zastosowaniu nowych schematów antykoncepcyjnych ze skróconą przerwą w zażywaniu tabletek antykoncepcyjnych (schemat 24/4) [3]. Od dwóch lat dostępny jest w Polsce i innych krajach Unii Europejskiej preparat

hormonalny zawierający ultraniską dawkę estrogenów (15 µg EE) oraz najniższą dostępną dawkę gestodenu (60 µg GTD). Udostępnienie ultraniskodawkowego preparatu antykoncepcyjnego wiąże się z dużymi oczekiwaniami i nadziejami na otrzymanie bezpiecznej oraz dobrze tolerowanej antykoncepcji. Jednocześnie pojawiły się pytania dotyczące skuteczności i spektrum objawów ubocznych DTA zawierających 15 µg EE/60 µg GTD oraz kwalifikacji kobiet do przyjmowania tych ultraniskodawkowych preparatów. Artykuł ten ma na celu wyjaśnienie powstałych wątpliwości i przedstawienie naukowych doniesień na temat zastosowania ultraniskodawkowej antykoncepcji hormonalnej.

Skuteczność ultraniskodawkowej DTA

Na przestrzeni kilkadziesiąt lat obserwowaliśmy redukcję stosowanych dawek EE z 50 µg poprzez 35 µg, 30 µg,

20 µg, aż do najniższej stosowanej obecnie dawki EE, czyli 15 µg [3]. Pomimo tak niskiej dawki EE, preparat ultraniskodawkowy demonstruje doskonałe zahamowanie jajnikowej folikulogenezy i bardzo wysoką skuteczność antykoncepcyjną, porównywalną z innymi DTA [4, 5]. Jest to możliwe ze względu na zastosowanie gestagenu (GTD; 60 µg) o bardzo silnym oddziaływaniu antygonadotropowym (doustna dawka hamująca owulację to 40 µg), wysokiej biodostępności (prawie 100%) i przedłużonym okresie półtrwania (15–18 godzin) [6]. Ponadto, wysoka skuteczność blokowania czynności jajników preparat ultraniskodawkowy zawdzięcza nowemu schematowi dawkowania – 24/4. Skrócenie przerwy w zażywaniu tabletek z 7 do 4 dni efektywniej blokuje wzrost pęcherzyków jajnikowych i podwyższa potencjał antykoncepcyjny, pomimo zastosowania bardzo niskiej dawki EE [7]. Skuteczność antykoncepcyjna ultraniskodawkowej DTA była oceniana w dwóch dużych wieloośrodkowych, otwartych badaniach prospektywnych (*Gestodene Study Group 322* i *324*) przeprowadzonych odpowiednio na grupie 1496 oraz 539 kobiet (łącznie analizie poddano 21 068 cykli miesięczkowych) [4, 5]. W przeprowadzonych badaniach wyliczony indeks Pearl'a wynosił 0,21–0,44, a przy zastosowaniu metodologii analizy tablic przeżycia skumulowany odsetek niepożądanych ciąż po roku stosowania tej antykoncepcji wynosił nawet 0,0019 [4, 5]. Skuteczność antykoncepcyjna ultraniskodawkowej DTA jest zatem bardzo wysoka i porównywalna z preparatami zawierającymi 20 µg EE (indeks Pearl'a w przedziale 0,1–1,6) [8, 9]. Są to wartości zbliżone dla wszystkich dostępnych niskodawkowych preparatów antykoncepcyjnych (również plastra i pierścienia dopochwowego), a jak wiadomo z dostępnych prac przeglądowych i przeglądu systematycznego Biblioteki Cochrane z roku 2013 nie zaobserwowano różnic w skuteczności antykoncepcyjnej pomiędzy preparatami zawierającymi 20 µg i więcej niż 20 µg EE [8, 10].

Kwalifikacja do stosowania ultraniskodawkowej DTA

Wiek

Pomimo naturalnego spadku płodności wraz z wiekiem, potrzeba skutecznej antykoncepcji jest istotna dla wszystkich kobiet w okresie reprodukcyjnym, również po 40. roku życia. Po wykluczeniu przeciwwskazań do stosowania DTA (Kryteria dopuszczalności stosowania antykoncepcji, *World Health Organization* [WHO] 2015) dwuskładnikowe preparaty antykoncepcyjne można z powodzeniem stosować u kobiet do 50. roku życia [11, 12]. Brak ograniczeń wiekowych dotyczy również ultraniskodawkowej antykoncepcji. W przedziale wieku 40–50 lat korzyści ze stosowania DTA zdecydowanie

przewyższają potencjalne lub teoretyczne ryzyka (kategoria 2 według kryteriów dopuszczalności WHO) [12]. W omówionych powyżej wieloośrodkowych, otwartych badaniach prospektywnych (*Gestodene Study Group 322* i *324*) analizujących skuteczności ultraniskodawkowej antykoncepcji (15 µg EE/60 µg GTD) DTA stosowały kobiety w szerokim przedziale wieku – od 16 do 50 roku życia [4, 5]. Średnia wieku kobiet zażywających ten preparat antykoncepcyjny w badaniu klinicznym nr 322 wynosiła blisko 28 lat, jednakże w przedziale wieku 31–35 lat było 17%, a powyżej 36. roku życia było blisko 15% uczestniczek przedstawionego badania [4]. Wszystkie zaobserwowane ciążę w *Gestodene Study Group 322* i *324* (cztery na ponad 21 tysięcy analizowanych cykli miesięczkowych) były efektem błędu ludzkiego i wiek nie miał żadnego wpływu na zawodność antykoncepcyjną. Co również istotne, kobiet rozpoczynających antykoncepcję w obu badaniach było tylko 10%, natomiast zdecydowaną większość (ponad 60%) stanowiły pacjentki zmieniające inny preparat antykoncepcyjny na ultraniskodawkową DTA [4, 5].

Ultraniskodawkowa antykoncepcja nie ma niekorzystnego wpływu na gęstość masy kostnej (BMD) w okresie reprodukcyjnym i perimenopauzalnym [13]. Dodatkowo, w małym, kontrolowanym prospektywnym badaniu randomizowanym, przeprowadzonym na grupie kobiet w wieku 22–40 lat (średnia 29 lat) wykazano korzystny wpływ antykoncepcji ultraniskodawkowej (15 µg EE/60 µg GTD) na markery obrotu kostnego [13].

Masa ciała oraz BMI

Preparaty dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej zastosowane u kobiet z otyłością (*body mass index* [BMI] > 30 kg/m², czyli na przykład masa ciała pacjentki minimum 82 kg przy wzroście 165 cm) mogą teoretycznie mieć inny profil wchłaniania, dystrybucji, metabolizowania i wydalania niż w przypadku kobiet z prawidłową masą ciała i niewielką nadwagą [14]. Dlatego też pomimo bezpieczeństwa stosowania DTA u kobiet otyłych (kategoria 2 według kryteriów dopuszczalności WHO) istnieją obawy dotyczące obniżenia skuteczności antykoncepcyjnej DTA w tej grupie kobiet.

Nieliczne badania farmakokinetyczne, przeprowadzone na wybranych preparatach antykoncepcyjnych (EE i lewonorgestrel [LNG]) nie przyniosły jednoznacznych odpowiedzi. W niektórych pracach wykazano różnice tylko w stężeniach maksymalnych hormonów steroidowych w surowicy krwi, bez stwierdzenia różnic w stężeniach minimalnych i stacjonarnych hormonów oraz aktywności jajników u kobiet otyłych i z prawidłową masą ciała [15]. Inni badacze obserwowali znaczące obniżenie stężeń stacjonarnych hormonów steroidowych u kobiet otyłych (nawet o 20–30%), jednakże wartości te były zdecydowanie wyższe niż minimalne stężenia terapeutyczne, hamujące owulację [16, 17].

Niewątpliwie otyłość zmienia farmakokinetykę EE i gestagenów zawartych w DTA, jest to jednak proces wieloczynnikowy, w którym rolę odgrywa również SHBG (*sex hormone binding globulin*) i zwiększanie BMI nie pozostaje w liniowej zależności ze zmianami parametrów farmakokinetycznych [18]. Niektóre z badań nad farmakokinetyką hormonalnych preparatów dwuskładnikowych wskazywały na dłuższy okres potrzebny od uzyskania stężenia stacjonarnego hormonów steroidowych w surowicy krwi u kobiet otyłych [19]. Mogłoby to skutkować niższą skutecznością antykoncepcyjną w ciągu pierwszego tygodnia stosowania preparatu lub po 7-dniowej przerwie w zażywaniu tabletek [19]. Skrócenie przerwy w zażywaniu DTA do 4 dni, czyli schemat 24/4 dostępny przy zażywaniu ultraniskodawkowego preparatu antykoncepcyjnego znacząco ogranicza ten potencjalny problem.

Najnowsza re-analiza z roku 2019 danych z czterech badań farmakokinetycznych (preparat zawierający EE i LNG) wykazała obniżenie wartości stężeń maksymalnych, pola powierzchni pod krzywą oraz zwiększony klirens EE i LNG u kobiet otyłych [20]. Co istotne, nie zaobserwowano natomiast obniżenia wartości stężeń minimalnych hormonów steroidowych w surowicy krwi kobiet otyłych, co zdaniem autorów powoduje, że wpływ otyłości na skuteczność DTA, przy regularnym stosowaniu, jest minimalny [20].

Kliniczne badania obserwacyjne dotyczące wpływu otyłości na skuteczność hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych są nieliczne, słabej lub średniej jakości i dostarczają niejednoznacznych informacji. W najnowszym przeglądzie systematycznym Biblioteki Cochrane z roku 2016 restrykcyjne kryteria włączenia do analizy spełniło tylko 5 badań oceniających wpływ otyłości na skuteczność DTA [21]. W trzech badaniach nie zaobserwowano żadnego wpływu masy ciała na zawodność DTA [22–24]. W jednym badaniu stwierdzono obniżenie skuteczności antykoncepcyjnej przy BMI > 25 kg/m² (ryzyko względne 2,49; 95% CI 1,01 to 6,13) [25], a w ostatnim analizowanym badaniu zaobserwowano odwrotny trend, gdzie u kobiet otyłych stwierdzono mniej niepożądanych ciąż niż w przypadku pacjentek z prawidłową masą ciała [26]. W końcowych wnioskach autorzy meta-analizy Cochrane stwierdzają, że dostępne badania nie wskazują na wpływ podwyższonego BMI lub masy ciała na skuteczność DTA [21].

Najnowsza analiza systematyczna (2017) wszystkich badań o różnej jakości (kohortowych prospektywnych i retrospektywnych oraz kliniczno-kontrolnych) dotyczących wpływu otyłości na skuteczność dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej zidentyfikowała 12 prac oraz 2 metaanalizy dotyczące wpływu otyłości na zawodność DTA [27]. Cztery prace (3 średniej i 1 słabej jakości) wykazały wpływ otyłości na potencjalne obniżenie skuteczności DTA. Jednocześnie w dziesięciu pracach

(8 średniej i 2 słabej jakości) nie potwierdzono tej zależności. Trzy duże prospektywne badania kohortowe o najlepszej jakości, przeprowadzone w Europie i USA (*Oxford Family Planning Association study* – 17 tysięcy kobiet, EURAS-OC ponad 58 tysięcy kobiet oraz INAS-OC ponad 52 tysiące kobiet), ujęte w tej analizie wykazały brak lub bardzo niewielki wpływ masy ciała lub BMI na efektywność antykoncepcji [28–30]. Tylko w badaniu INAS-OC zaobserwowano, że kobiety z otyłością II stopnia (BMI ≥ 35 kg/m²) były narażone na wyższe ryzyko ciąży podczas stosowania DTA (ryzyko względne 1,5; 95% CI: 1,3–1,8) [29]. W podsumowaniu autorzy pracy zaznaczają, że dostępne badania miały ograniczenia, były co najwyżej średniej jakości i w większości nie wykazały związku pomiędzy rosnącym BMI a wzrostem zawodności DTA. Potencjalny wzrost zawodności niskodawkowych i ultraniskodawkowych DTA może być minimalny i najprawdopodobniej dotyczyć kobiet o znacznej i krytycznej otyłości [27].

Dysponujemy natomiast dwoma badaniami (średniej jakości) i ich analizami, które wskazują na wpływ otyłości na skuteczność dwuskładnikowego plastra antykoncepcyjnego [31, 32]. W badaniach tych u kobiet stosujących dwuskładnikowy plaster antykoncepcyjny wykazano podwyższony odsetek nieplanowanych ciąż w grupie z masą ciała powyżej 90 kg i w grupie kobiet z otyłością, co znalazło swoje odzwierciedlenie w uwagach w charakterystyce przezskórnego produktu leczniczego [31, 32].

Palenie papierosów i żylna choroba zatorowo-zakrzepowa

Podobnie jak w przypadku innych dwuskładnikowych hormonalnych metod antykoncepcyjnych stosowanie DTA (w tym również preparatów ultraniskodawkowych) jest przeciwwskazane u kobiet powyżej 35. roku życia, które palą papierosy. Palaczki palące do 15 papierosów/dzień zostały zakwalifikowane jako kategoria 3, a te palące powyżej 15 papierosów/dzień jako kategoria 4 dopuszczalności stosowania antykoncepcji według WHO (2015) – DTA są bezwzględnie przeciwwskazane jako metoda antykoncepcyjna w tej populacji kobiet [11, 12]. Połączenie palenia papierosów, wieku powyżej 35 roku życia oraz dodatkowo otyłości może zwiększyć ryzyko wystąpienia epizodów zatorowo-zakrzepowych nawet 5–15 razy. Ryzyko jest największe w trakcie pierwszego roku przyjmowania hormonów i wzrasta również po przerwie (powyżej 4 tygodni) w stosowaniu antykoncepcji [33]. Zmniejszenie dawki EE do 50 µg i poniżej na przestrzeni ostatnich dekad doprowadziło do obniżenia ryzyka rozwoju żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych (ŻChZZ) [34]. Nie dysponujemy jednakże jednoznacznymi badaniami wskazującymi, że dalsze obniżanie dawki EE prowadzi do liniowego zmniejszania ryzyka rozwoju ŻChZZ. W bardzo dużym badaniu kohortowym z 2016 roku przeprowa-

dzonym na 5 milionach Francuzek wykazano jednak, że dawki EE wynoszące 20 µg wiążą się z niższym ryzykiem wystąpienia zatoru płucnego, zawału serca i udaru mózgu niż wyższe dawki EE (> 20 µg) [35]. Tym samym można spekulować, że ultraniskie dawki EE są jednymi z najbezpieczniejszych wśród dostępnych DTA jeśli chodzi o ryzyko rozwoju ŻChZZ [36].

Spektrum objawów ubocznych

Wprowadzenie DTA z ultraniską dawką EE wiązało się z obawami występowania plamień i krwawień przełomowych. Pierwotne badanie rejestracyjne – *Gestodene Study Group 324* wykazało, że odsetek plamień i/lub krwawień przełomowych obniżał się z każdym cyklem i był nieistotnie wyższy niż w przypadku preparatu zawierającego 20 µg EE i 150 µg dezogestrelu [5]. Kolejne wieloośrodkowe badanie kliniczne dowiodło, że zastosowanie ultraniskodawkowej antykoncepcji hormonalnej, skróciło długość (o 2 dni) i obfitość krwawień miesięczkowych, a odsetek plamień/krwawień sukcesywnie spadał i w 6 cyklu był poniżej 10% [37]. Ponad dwuletnie doświadczenia własne pokazują, że kontrola cyklu z ultraniskodawkową DTA jest bardzo

dobra i częstość występowania epizodów plamień jest zdecydowanie niższa niż w pierwotnych badaniach rejestracyjnych. Ultraniskodawkowa DTA (15 µg EE/60 µg GTD) charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem estrogenozależnych objawów ubocznych [37]. W populacji stosującej ultraniskodawkową antykoncepcję hormonalną obserwowano mniej objawów ubocznych, takich jak ból głowy, nudności i tkliwość piersi [5]. Zastosowana antykoncepcja była dobrze tolerowana i nie zanotowano przypadków rezygnacji w udziale w badaniu z powodu występowania w/w objawów ubocznych [5].

Rekapitulując należy stwierdzić, że ultraniskodawkowa DTA jest nowoczesną metodą antykoncepcyjną stosowaną u kobiet w całym okresie reprodukcyjnym (18–50 lat) i o zróżnicowanym profilu masy ciała (również z nadwagą i otyłością). Ultraniskodawkowa DTA (15 µg EE/60 µg GTD) jest skuteczna, bezpieczna i charakteryzuje się niskim odsetkiem występowania objawów niepożądanych.

Konflikt interesów: Autor otrzymywał honoraria za wygłaszanie wykładów i przygotowanie opinii dla Berlin Chemie Menarini Polska sp. z o.o., Gedeon Richter Polska sp. z o.o. oraz Polpharma BH Sp z o.o.

Abstract

Ultralow-dose (15 µg ethinylestradiol) combined oral contraceptive (COC) pill is a modern contraceptive method used in women of broad spectrum of reproductive age (18-50 years old) and with the wide profile of body mass (also in obese women). The author analysed the potential influence of age, body mass and body mass index (BMI) on the effectiveness of COC, including both pharmacokinetic and observational clinical studies. Studies and recommendations on safety of COC and the risk of deep venous thrombosis episodes in smokers using COC, were analysed. Additionally, strategies to minimize side effects in COC users, including 24/4 dosing and very low doses of estrogens were discussed.

Key words: contraception, ultra-low dose, effectiveness, age, obesity

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 3: 123–128

Piśmiennictwo

1. Statystyczny GU. Stan Zdrowia Ludności w Polsce w 2009 roku. Warszawa: Główny Urząd Statystyczny; 2011.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division; World Contraceptive Use 2017.
3. Leo VDe, Musacchio M, Cappelli V, et al. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Human Reproduction Update*. 2016; 22(5): 634–646, doi: [10.1093/humupd/dmw016](https://doi.org/10.1093/humupd/dmw016).
4. 322 GSG. The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose oral contraceptive regimen containing gestodene 60 microg and ethinylestradiol 15 microg. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*. 1999;4 :9-15. Epub 2003/12/18. PubMed PMID. ; 14677620(Suppl 2).
5. 324 GSG. Cycle control, safety and efficacy of a 24-day regimen of gestodene 60 microg/ ethinylestradiol 15 microg and a 21-day regimen of desogestrel 150 microg/ethinylestradiol 20 microg. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception*. 1999; 4: 17-25. Epub 2003/12/18. PubMed PMID.; 14677621(Suppl 2).
6. Stanczyk F, Archer D. Gestodene: A review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations. *Contraception*. 2014; 89(4): 242–252, doi: [10.1016/j.contraception.2013.12.003](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2013.12.003).

7. Sullivan H, Furniss H, Spona J, et al. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril*. 1999; 72(1): 115–120, indexed in Pubmed: [10428158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10428158/).
8. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010; 15(1): 4–16, doi: [10.3109/13625180903427675](https://doi.org/10.3109/13625180903427675), indexed in Pubmed: [20136566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20136566/).
9. Poindexter A. The emerging use of the 20-µg oral contraceptive. *Fertility and Sterility*. 2001; 75(3): 457–465, doi: [10.1016/s0015-0282\(00\)01747-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01747-7).
10. Gallo M, Nanda K, Grimes D, et al. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, doi: [10.1002/14651858.cd003989.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.cd003989.pub5).
11. Safety and eligibility for hormonal and intrauterine contraceptions-Polish Gynecological Society Recommendation. *Ginekologia Polska*. 2014; 85(3): 234–239.
12. WHO. WHO, Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: A WHO Family Planning Cornerstone. 5th ed. Geneva: World Health Organization.; 2015.
13. Nappi C, Spiezio Sardo AD, Acunzo G, et al. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception*. 2003; 67(5): 355–359, doi: [10.1016/s0010-7824\(03\)00025-8](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(03)00025-8).
14. Simmons K, Edelman A. Hormonal contraception and obesity. *Fertility and Sterility*. 2016; 106(6): 1282–1288, doi: [10.1016/j.fertnstert.2016.07.1094](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1094).
15. Westhoff C, Torgal A, Mayeda E, et al. Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. *Contraception*. 2010; 81(6): 474–480, doi: [10.1016/j.contraception.2010.01.016](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.01.016).
16. Edelman A, Carlson N, Cherala G, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic–pituitary–ovarian activity. *Contraception*. 2009; 80(2): 119–127, doi: [10.1016/j.contraception.2009.04.011](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.04.011).
17. Edelman A, Cherala G, Munar M, et al. Prolonged monitoring of ethinyl estradiol and levonorgestrel levels confirms an altered pharmacokinetic profile in obese oral contraceptives users. *Contraception*. 2013; 87(2): 220–226, doi: [10.1016/j.contraception.2012.10.008](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.10.008).
18. Jusko W. Clarification of contraceptive drug pharmacokinetics in obesity. *Contraception*. 2017; 95(1): 10–16, doi: [10.1016/j.contraception.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.08.003).
19. Edelman A, Cherala G, Munar M, et al. Correcting oral contraceptive pharmacokinetic alterations due to obesity: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2014; 90(5): 550–556, doi: [10.1016/j.contraception.2014.06.033](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.06.033).
20. Luo D, Westhoff C, Edelman A, et al. Altered pharmacokinetics of combined oral contraceptives in obesity – multistudy assessment. *Contraception*. 2019; 99(4): 256–263, doi: [10.1016/j.contraception.2018.12.009](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.12.009).
21. Lopez LM, Bernholc A, Chen M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8): CD008452, doi: [10.1002/14651858.CD008452.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008452.pub4), indexed in Pubmed: [27537097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27537097/).
22. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2011; 16(6): 430–443, doi: [10.3109/13625187.2011.614029](https://doi.org/10.3109/13625187.2011.614029).
23. Westhoff C, Hait H, Reape K. Body weight does not impact pregnancy rates during use of a low-dose extended-regimen 91-day oral contraceptive. *Contraception*. 2012; 85(3): 235–239, doi: [10.1016/j.contraception.2011.08.001](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.08.001).
24. Nakajima S, Pappadakis J, Archer D. Body mass index does not affect the efficacy or bleeding profile during use of an ultra-low-dose combined oral contraceptive. *Contraception*. 2016; 93(1): 52–57, doi: [10.1016/j.contraception.2015.09.013](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.09.013).
25. Burkman R, Fisher A, Wan G, et al. Association between efficacy and body weight or body mass index for two low-dose oral contraceptives. *Contraception*. 2009; 79(6): 424–427, doi: [10.1016/j.contraception.2008.12.013](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.12.013).
26. Kaunitz A, Portman D, Westhoff C, et al. Low-Dose Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol Patch and Pill. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 123(2, PART 1): 295–303, doi: [10.1097/aog.0000000000000095](https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000095).
27. Dragoman M, Simmons K, Paulen M, et al. Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception*. 2017; 95(2): 117–129, doi: [10.1016/j.contraception.2016.10.010](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.10.010).
28. Vessey M. Oral contraceptive failures and body weight: findings in a large cohort study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2001; 27(2): 90–91, indexed in Pubmed: [12457519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12457519/).
29. Dinger JC, Bardenheuer K, Assmann A. International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives (INAS-OC Study). *BMC Med Res Methodol*. 2009; 9: 77, doi: [10.1186/1471-2288-9-77](https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-77), indexed in Pubmed: [19922634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922634/).
30. Dinger J, Heinemann L, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007; 75(5): 344–354, doi: [10.1016/j.contraception.2006.12.019](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.12.019).
31. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertility and Sterility*. 2002; 77(2 Suppl 2): S13–S18, indexed in Pubmed: [11849631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11849631/).
32. Yamazaki M, Dwyer K, Sobhan M, et al. Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives: an individual participant data meta-analysis. *Contraception*. 2015; 92(5): 445–452, doi: [10.1016/j.contraception.2015.07.016](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.07.016).
33. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171(6): R221–R230, doi: [10.1530/eje-14-0527](https://doi.org/10.1530/eje-14-0527).

34. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(3): CD010813, doi: [10.1002/14651858.CD010813.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010813.pub2), indexed in Pubmed: [24590565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590565/).
35. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ.* 2016; i2002, doi: [10.1136/bmj.i2002](https://doi.org/10.1136/bmj.i2002).
36. Stegeman BH, Bastos Mde, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347(sep12 1): f5298–f5298, doi: [10.1136/bmj.f5298](https://doi.org/10.1136/bmj.f5298).
37. Barbosa I, Filho C, Faggion D, et al. Prospective, open-label, non-comparative study to assess cycle control, safety and acceptability of a new oral contraceptive containing gestodene 60 µg and ethinylestradiol 15 µg (Minesse®). *Contraception.* 2006; 73(1): 30–33, doi: [10.1016/j.contraception.2005.06.057](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.06.057).