

# Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych w celach pozaantykonceptyjnych



WYTYCZNE POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO DLA LEKARZY POŁOŻNIKÓW I GINEKOLOGÓW

ACOG Practice Bulletin, numer 110, styczeń 2010  
(Uaktualnienie Committee Opinion, numer 337, czerwiec 2006)

Ponad 80% kobiet w Stanach Zjednoczonych stosuje w wieku rozrodczym hormonalne środki antykoncepcyjne.<sup>1</sup> Wiele z nich stosuje te środki z uwagi na ich działanie pozaantykonceptyjne. Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą korygować nieregularne występowanie miesiączek wynikające z oligoowulacji lub anowulacji i wpływać na większą przewidywalność cyklu miesięczkowego.

Celem niniejszej pracy jest opis pozaantykonceptyjnych działań hormonalnej antykoncepcji i zbadanie dowodów pozwalających na ocenę skuteczności jej stosowania w celach pozaantykonceptyjnych. W przypadku wielu chorób specjaliści sugerują, że działanie środków antykoncepcyjnych jest swoiste dla tej klasy leków i że wszystkie ich postaci mogą wywoływać podobne skutki. Zostaną podane dowody na skuteczność poszczególnych postaci i dróg podawania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, jeśli takie są dostępne, choć należy podkreślić, że istnieje niewiele danych na temat nowszych metod i postaci leczenia.

Ten dokument został opracowany przez ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology z udziałem Roberta L. Reida, MD. Zawarte w nim informacje mają pomóc klinicydom w podejmowaniu właściwych decyzji położniczych i ginekologicznych. Wytycznych tych nie należy traktować jako wyłącznego sposobu leczenia i postępowania. Zastosowanie ich w praktyce może zależeć od potrzeb i oczekiwań pacjentek, możliwości oraz ograniczeń właściwych dla danej instytucji medycznej lub stosowanych w niej procedur.

## Wprowadzenie

Pacjentki często są nieświadome pozaantykonceptyjnych korzyści płynących ze stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, co sugeruje zasadność prowadzenia odpowiedniego poradnictwa.<sup>2</sup> Niektóre pozaantykonceptyjne korzyści zostały wymienione w ramce.

Większość preparatów hormonalnej antykoncepcji stanowi połączenie progestagenu, mającego działanie antykoncepcyjne, oraz estrogeny, który stabilizuje endometrium i redukuje niepożądane plamienia. Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne oparte wyłącznie na progestagenie unikają skutków niepożądanych związanych ze stosowaniem antykoncepcji zawierającej estrogeny. Środki antykoncepcyjne zawierające progestageny mogą być stosowane u kobiet z przeciwwskazaniami do stosowania estrogenów. U niektórych kobiet problem mogą stanowić nieprzewidziane plamienia. Z czasem te niepożądane krwawienia zazwyczaj ustępują i metody oparte wyłącznie na progestagenach mogą stanowić bardzo skuteczną długoterminową terapię antykoncepcyjną.

Od kiedy w 1960 roku wprowadzono do użycia doustne środki antykoncepcyjne zawierające 150 mikrogramów mestranolu, dawka estrogeny na tabletkę została obniżona. Obecnie tabletki mogą zawierać nawet tylko 20 mikrogramów etynyloestradiolu. Pozostaje niejasne, czy trend zmierzający do stosowania niższych dawek le-

ków w antykoncepcji hormonalnej w ciągu ostatnich trzydziestu lat doprowadził do redukcji korzyści pozaantykonceptyjnych z hormonalnej terapii antykoncepcyjnej.

Nowe pochodne progesteronu cechują się mniejszą androgennością, a preparaty trójfazowe, w których są one stosowane, zaprojektowano w celu zredukowania ogólnej ekspozycji na progestagen, co doprowadziło do zmian proporcji składników w doustnej złożonej terapii antykoncepcyjnej.<sup>3</sup> Inne tabletki zawierają drospirenon lub octan cyproteronu, które mają dodatkowo właściwości antyandrogenne.

Nie ma dokładnych opublikowanych dowodów, które pozwalałyby ustalić, czy trójfazowe doustne preparaty antykoncepcyjne różnią się od doustnych preparatów antykoncepcyjnych jednofazowych pod względem skuteczności, profilu krwawień czy wskaźników kontynuacji terapii.<sup>4</sup> Wykazano, że preparaty trójfazowe redukują trądzik,<sup>5</sup> zmniejszają częstość występowania ciąży pozamacicznej i utratę krwi podczas krwawienia miesięcznego, zmniejszają też częstotliwość nieregularnych miesiączek oraz miesiączek krwotocznych.<sup>6</sup> Trójfazowe preparaty oparte na małych dawkach nie zapobiegały powstawaniu łagodnych torbieli jajników tak skutecznie jak preparaty jednofazowe stosowane w większych dawkach.<sup>7-9</sup>

Plaster antykoncepcyjny ma porównywalną skuteczność do złożonej doustnej terapii antykoncepcyjnej

## RAMKA

## Potencjalne korzyści pozaantykonceptyjne hormonalnych środków antykoncepcyjnych

- Regulacja cykli miesięczkowych
- Leczenie krwotocznych miesiączek
- Leczenie bolesnych miesiączek
- Zatrzymanie krwawień miesięczkowych ze względu na uwarunkowania związane z sytuacją życiową
- Leczenie zespołu napięcia przedmiesiączkowego
- Zapobieganie migrenom w okresie miesiączki
- Zmniejszenie ryzyka raka endometrium, raka jajnika i raka odbytu
- Leczenie trądziku lub hirsutyzmu
- Poprawa gęstości mineralnej kości
- Zmniejszanie krwawień wynikających z obecności mięśniaków
- Leczenie bólu miednicy z powodu endometriozy

i można się spodziewać, że przyczyni się do zmniejszenia częstości ciąży pozamacicznych, regulacji i redukcji krwawień oraz łagodzenia bolesnych miesiączek. Plastry o przedłużonym działaniu stosuje się w celu łagodzenia skutków niepożądanych związanych z cyklem miesięczkowym, w tym także migreny miesięczkowej.<sup>10,11</sup> Plaster antykoncepcyjny wpływa także pozytywnie na markery androgenowe, które wypadają korzystniej niż w przypadku złożonej doustnej terapii antykoncepcyjnej,<sup>12</sup> a zatem należy oczekiwać, że ma korzystne działanie na zaburzenia zależne od androgenów, takie jak np. trądzik. Uważa się, że dopochwowy krążek antykoncepcyjny jest skuteczny w przypadku bolesnych miesiączek oraz przedmiesiączkowych zaburzeń związanych z obniżeniem nastroju.<sup>13,14</sup> Publikacje dotyczące pozaantykonceptyjnych korzyści z antykoncepcyjnych implantów z progestagenów są nieliczne.<sup>15</sup> System wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu jest bardzo skuteczną metodą antykoncepcyjną, która przynosi znaczne korzyści pozaantykonceptyjne kobietom cierpiącym na nadmierne lub bolesne krwawienia miesięczkowe. Wiele badań potwierdza skuteczność systemu wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu w redukcji utraty krwi menstruacyjnej w przypadku idiopatycznego krwotoku miesięczkowego, adenomiozy,<sup>16,17</sup> mięśniaków gładkoko-

mórkowych,<sup>18,19</sup> zmniejszeniu bólu w endometriozie<sup>20-22</sup> oraz zaburzeniach hemostatycznych,<sup>23</sup> przy jednoczesnym łagodzeniu bolesnych miesiączek i niedokrwistości.<sup>17,24</sup>

### Rozważania kliniczne i rekomendacje

#### *Które hormonalne środki antykoncepcyjne przynoszą korzyści w leczeniu bolesnych miesiączek?*

Ból towarzyszący miesiączkom wynika z intensywnych skurczów macicy wywołanych przez wydzielane z endometrium prostaglandyny. Bóle miesięczkowe są najczęściej zgłaszanym przez pacjentki zaburzeniem menstruacyjnym i występują u prawie 90% młodych kobiet.<sup>25</sup> Wykazano, że doustna złożona terapia antykoncepcyjna redukuje wydzielanie prostaglandyn w macicy i przynosi ulgę w bólach miesięczkowych nawet u 70-80% kobiet. Niewielkie randomizowane badania kontrolowane<sup>26,27</sup> i dane z ankiet<sup>28</sup> świadczą o wyraźnym zmniejszeniu bólów miesięczkowych u kobiet, które stosują doustną złożoną terapię antykoncepcyjną. Ponadto randomizowane badanie kontrolowane, w którym porównywano działanie dopochwowego krążka antykoncepcyjnego i doustnej złożonej terapii antykoncepcyjnej, składającej się z 30 µg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu, wykazało, że do zmniejszenia bólu miesięczkowego doszło w obu grupach (z 17,4

do 5,9% u kobiet z pierścieniem dopochwowym oraz z 19,0 do 6,4% w grupie stosujących złożoną terapię doustną).<sup>13</sup>

Implant antykoncepcyjny z progestagenem także wydaje się łagodzić bóle miesięczkowe u większości użytkowniczek.<sup>29</sup> W jednym z badań odnotowano spadek wskaźnika kobiet z bólami miesięczkowymi z 59% w punkcie początkowym badania do 21% po zastosowaniu terapii.<sup>30</sup> Wśród kobiet, które na początku badania zgłaszały występowanie dolegliwości miesięczkowych, 81% deklaroowało poprawę po zastosowaniu antykoncepcyjnego implantu z progestagenem. W innym badaniu stwierdzono, że częstość bolesnego miesiączkowania wynosi 35%, z tego 82% kobiet stwierdza poprawę po zastosowaniu implantu antykoncepcyjnego.<sup>31</sup> Dane na temat wpływu wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel na bóle miesięczkowe są ograniczone, ale zważywszy na to, że w przypadku wielu kobiet prowadzi on do redukcji lub wyeliminowania krwawień, zgłaszane korzyści wydają się spójne z mechanizmem działania.<sup>32</sup>

Według nielicznych danych doustna złożona terapia antykoncepcyjna może zmniejszać nasilenie bólów miesięczkowych u kobiet z endometriozą.<sup>33</sup> Stosowana w sposób ciągły może przynosić dodatkowe korzyści wynikające z wyeliminowania krwawień i związanych z nią bólów miesięczkowych. Dowiedziono, że zarówno octan medroksyprogesteronu o przedłużonym działaniu (DMPA), jak i antykoncepcyjny implant z lewonorgestrellem zmniejszają ból związany z endometriozą.<sup>34,35</sup> Kilka badań wykazało, że wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel jest skuteczny w leczeniu bólów miesięczkowych i przewlekłego bólu miednicy mniejszej wiązanej z endometriozą.<sup>20,21,36,37</sup>

#### *Które antykoncepcyjne środki hormonalne przynoszą korzyści związane z kontrolą cyklu?*

Doustna złożona terapia antykoncepcyjna może prowadzić do korekty nieregularnych cykli miesięczkowych

wynikających z oligoowulacji lub anowulacji i sprawiać, że miesiączkowanie będzie w większym stopniu przewidywalne. Wydłużona terapia polegająca na 84-dniowym nieprzerwanym przyjmowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych, a następnie 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu hormonów może prowadzić do dalszej redukcji krwawień przewidzianych harmonogramem terapii, ale też wiązać się z częstszymi plamieniami i innymi nieprzewidywanymi krwawieniami w pierwszych miesiącach terapii.<sup>38</sup>

Większość badań klinicznych wykazała, że nieprzewidziane plamienia lub skąpe krwawienia często występują w pierwszych 3-6 miesiącach stosowania wszystkich doustnych złożonych terapii antykoncepcyjnych. Kobiety stosujące hormonalną antykoncepcję w celu regulacji cyklu miesiączkowego powinny być o tym uprzedzone.

Uważa się, że tabletki zawierające wyłącznie progestagen blokują jajeczkowanie u około 50% kobiet.<sup>39,40</sup> Pozostałe kobiety stosujące tę metodę nadal miesiączkują regularnie. Inne metody oparte wyłącznie na progestagenach (DMPA i wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel) początkowo skutkują częstszymi nieprzewidywanymi krwawieniami, ale z czasem prowadzą do mniejszej utraty krwi, a znaczna część kobiet stosujących te metody przestaje miesiączkować.

Ocena ciągłej terapii polegającej na przyjmowaniu tabletek zawierających 90 µg lewonorgestrelu na 20 µg etynyloestradiolu na dobę wykazała, że 79% kobiet zgłaszało brak krwawienia przy 13 opakowaniu, a częstość występowania krwawień przełomowych, pojawiających się w trakcie antykoncepcji hormonalnej, stopniowo malała.<sup>41</sup> Dostępnych jest także kilka preparatów, w których przyjmowanie aktywnych tabletek jest wydłużone do 24 dni (1 mg octanu norethisteronu i 20 µg etynyloestradiolu, a następnie cztery tabletki placebo lub 3 mg drospirenonu z 20 µg etynyloestradiolu i następnie cztery tabletki placebo). W badaniu randomizowanym wykazano, że tabletki zawierająca drospirenon redukuje objawy napięcia przedmiesiączkowego.<sup>42</sup> Została ona

zatwierdzona przez U.S. Food and Drug Administration jako środek, który może być stosowany w terapii zaburzeń związanych z obniżeniem nastroju i trądziku.

U kobiet stosujących hormonalną terapię antykoncepcyjną cyklicznie mogą występować dolegliwości w okresie przedmiesiączkowym i inne dokuczliwe objawy (łącznie z bólem w rejonie miednicy mniejszej, bólami głowy, nadwrażliwością piersi i wzdęciami) w czasie przerwy w przyjmowaniu hormonów.<sup>38,43</sup> Wykazano, że wydłużenie tradycyjnego 21-dniowego cyklu tabletki antykoncepcyjnej<sup>41,44,45</sup> prowadzi do zmniejszenia bólu w rejonie miednicy i bólów głowy, przy jednoczesnej ogólnej poprawie nastroju.<sup>46</sup> Wydłużone stosowanie plastra<sup>10</sup> i krążka antykoncepcyjnego<sup>47</sup> przynosi podobne korzyści. Takie postępowanie jest jednym ze sposobów unikania objawów związanych z miesiączkowaniem lub opóźnienia miesiączki u kobiet, które przewidują, że kolejne krwawienie będzie stanowiło niedogodność w trakcie podróży lub ważnych życiowych wydarzeń.

Wstrzyknięcie progestagenu (DMPA) lub antykoncepcyjny implant z lewonorgestrellem nie stanowią najlepszego rozwiązania w przypadku zatrzymania miesiączki w krótkim terminie z uwagi na możliwość występowania nieprzewidywanych krwawień w początkowym okresie stosowania. U znacznej części kobiet stosujących wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel i DMPA dochodzi do zatrzymania miesiączek. Te metody można rozważać w przypadku założenia długoterminowego zahamowania miesiączki, jeśli nie jest pożądane osiągnięcie natychmiastowego jej braku, jeśli istnieje przeciwwskazanie do stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen lub celem jest długoterminowa antykoncepcja.

***Jakie argumenty przemawiają za stosowaniem hormonalnej antykoncepcji zamiast postępowania zabiegowego w przypadku krwotocznych miesiączek?***

Nieleczone nadmierne krwawienie miesiączkowe (60-80 ml na cykl lub

więcej) może prowadzić do niedokrwistości z niedoboru żelaza.<sup>48</sup> Ocenia się, że występuje ona u około 10% kobiet w wieku rozrodczym, choć tylko 30% szuka pomocy z tego powodu.<sup>48-50</sup> Doustne złożone preparaty antykoncepcyjne mogą prowadzić do zmniejszenia nadmiernego krwawienia miesiączkowego u większości kobiet z tą dolegliwością i są uważane za rozsądne rozwiązanie w początkowym postępowaniu w przypadku krwotoków miesiączkowych. Z uwagi na natychmiastową odwracalność działania antykoncepcyjnego jest to szczególnie istotne w przypadku kobiet, które pragną w przyszłości posiadać potomstwo.

U kobiet, które przyjmowały doustne złożone preparaty antykoncepcyjne, utrata krwi miesiączkowej zmniejsza się o 40-50%.<sup>51-53</sup> Skuteczność złożonych tabletek antykoncepcyjnych może wynikać z wydłużenia cykli miesięcznych oraz ciągłości terapii, które powodują rzadsze występowanie krwawień.<sup>54,55</sup> Wydłużony cykl oraz ciągła doustna złożona terapia antykoncepcyjna oraz wiele metod antykoncepcyjnych opartych wyłącznie na progestagenach (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, DMPA, antykoncepcyjne implanty z progesteronem i system wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu) zmniejszają całkowitą liczbę dni krwawienia i u wielu kobiet mogą powodować brak miesiączki.<sup>45,56</sup> Badania kliniczne z zastosowaniem pojedynczego antykoncepcyjnego implantu z progestagenem wykazują, że nieregularne krwawienie typowe dla metod opartych wyłącznie na progestagenach pojawia się w pierwszych 3 miesiącach, a do ustąpienia miesiączek dochodzi u 30 i 40% kobiet w ciągu pierwszego roku terapii.<sup>29,57</sup> W przypadku zastosowania systemu wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu odnotowano zmniejszenie utraty krwi o 86% po 3 miesiącach i do 97% po 12 miesiącach.<sup>58-61</sup> Po 12 miesiącach od założenia systemu wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu wskaźniki braku miesiączki mieściły się między 20 a 80%.<sup>62-65</sup>

Przegląd bazy Cochrane miał na celu zbadanie skuteczności systemu wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu w porównaniu do cyklicznie podawanego doustnie noretisteronu w leczeniu ciężkich krwawień menstruacyjnych.<sup>66</sup> Raport wykazał, że system wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu jest skuteczniejszą metodą, kobiety są bardziej zadowolone z tego systemem niż z terapii doustnej i chętniej ją kontynuują. U tych kobiet występują jednak częściej objawy niepożądane, takie jak krwawienie między miesiączkami i nadwrażliwość piersi. Systematyczne badania i metaanaliza wykazały, że zarówno w przypadku systemu wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu, jak i ablacji endometrium w ciągu 24 miesięcy dochodzi do podobnej redukcji utraty krwi menstruacyjnej i obie terapie są kojarzone z podobną poprawą jakości życia.<sup>67</sup> Progestagenne działania niepożądane były silniejsze w przypadku kobiet stosujących system wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu, ale poważne powikłania pojawiały się częściej u kobiet, u których doszło do interwencji chirurgicznej.<sup>66,68</sup>

Do oceny efektywności kosztowej różnych podejść do postępowania w przypadku krwotoku miesięczkowego u kobiet chcących stosować antykoncepcję wybrano model Markova.<sup>69</sup> Jeśli nie ma przyczyny patologicznej, stosowanie doustnej złożonej terapii antykoncepcyjnej w przypadku krwotoku miesięczkowego było najefektywniejszą kosztowo metodą tylko w pierwszym roku. U kobiet, u których początkowo wystąpiła odpowiedź na doustną złożoną terapię antykoncepcyjną, bardziej opłacalne od jej kontynuacji było przejście na system wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu. Z kolei u kobiet, których organizm nie reagował na doustną złożoną terapię antykoncepcyjną, najefektywniejszym kosztowo rozwiązaniem był system wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu, a następnie – jeśli ten także zawiodł – operacja.<sup>69</sup>

### ***Które hormonalne środki antykoncepcyjne mają korzystne działanie w przypadku zespołu napięcia przedmiesiączkowego (PMS) oraz przedmiesiączkowego obniżenia nastroju?***

Pierwsze systematyczne badania mające na celu ocenę działania doustnej złożonej terapii antykoncepcyjnej na zespół napięcia przedmiesiączkowego wykazały, że różnice w objawach związanych z PMS u kobiet, które stosują doustną antykoncepcję oraz jej niestosujących, są małe.<sup>70,71</sup> Ponadto nie istniały znaczące różnice między środkami zawierającymi progestageny o różnym potencjale.<sup>72</sup> Preparaty jednofazowe i trójfazowe wykazywały podobne tempo symptomatologii.<sup>73</sup>

Przedmiesiączkowe zaburzenia polegające na obniżeniu nastroju, będące ciężką postacią zespołu napięcia przedmiesiączkowego, są dolegliwością negatywnie wpływającą na samopoczucie i relacje społeczne około 3-5% kobiet w wieku rozrodczym.<sup>74</sup> Jedyne randomizowane badania kontrolowane, które wykazują poprawę w objawach przedmiesiączkowych zaburzeń polegających na obniżeniu nastroju, zostały przeprowadzone z zastosowaniem doustnej złożonej terapii antykoncepcyjnej podawanej w trybie 24/4 i zawierającej 30 µg etynyloestradolu z drospirenonem jako składnikiem progestagennym.<sup>42,75,76</sup> Te badania wykazały poprawę zarówno w zakresie fizycznych, jak i psychologicznych objawów przedmiesiączkowych zaburzeń nastroju, a także poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem.

Bezpośrednie porównanie doustnej złożonej terapii antykoncepcyjnej zawierającej drospirenon z dopochwowym krążkiem antykoncepcyjnym wykazało jednakową poprawę w odniesieniu do PMS.<sup>13</sup> Doustna złożona terapia antykoncepcyjna zawierająca 30 µg etynyloestradolu oraz 3 mg drospirenonu także pozwala na złagodzenie przedmiesiączkowych objawów związanych z obniżeniem nastroju u kobiet w wieku rozrodczym leczonych z powodu depresji.<sup>77</sup> Inną metodą, która wydaje się pomocna w przypadku PMS, jest zahamowanie

miesiączkowania i stabilizacja hormonów za pomocą wydłużonej lub ciągłej doustnej terapii antykoncepcyjnej.<sup>78</sup>

### ***Które hormonalne środki antykoncepcyjne działają korzystnie w leczeniu bólów migrenowych występujących w czasie krwawienia miesięczkowego?***

Sześćdziesiąt procent kobiet cierpiących na migrenę kojarzy jej nasilenie z miesiączką. Udokumentowana migrena menstruacyjna występuje u 8-14% kobiet.<sup>79-81</sup> Te migreny występują wyłącznie w czasie miesiączki, a kobiety praktycznie nie odczuwają ich napadów w innych momentach cyklu, z wyjątkiem małego odsetka, u których krótkie napady bólu występują także w czasie jajczkowania. Stosowanie wydłużonej lub ciągłej hormonalnej terapii antykoncepcyjnej (łącznie z doustną złożoną antykoncepcją, plastrami antykoncepcyjnymi i DMPA) redukuje lub eliminuje wahania stężeń hormonów, które są najprawdopodobniej odpowiedzialne za wywoływanie nagłych napadów migreny, a co za tym idzie, może przynosić ulgę w migrenowych bólach głowy u części kobiet.<sup>11,79,82</sup>

Mimo że incydenty naczyńiowo-mózgowe występują rzadko u kobiet cierpiących na migreny stosujących doustną złożoną terapię antykoncepcyjną, skutki udaru są tak wyniszczające, że w przypadku kobiet, u których oprócz migreny występują ogniskowe objawy neurologiczne, palących tytoń lub w wieku powyżej 35 lat lekarze powinni rozważyć stosowanie antykoncepcji opartej wyłącznie na progestagenach, antykoncepcji wewnątrzmacicznej lub mechanicznej.

### ***Które antykoncepcyjne środki hormonalne są skuteczne w leczeniu hirsutyzmu i trądziku?***

Wszystkie doustne złożone preparaty antykoncepcyjne mogą przynosić poprawę w leczeniu hirsutyzmu i trądziku, ponieważ wszystkie podwyższają stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe i hamują wydzielanie w jajnikach androgenów stymulowanych hormonem luteinizującym, przez co

obniżają stężenie wolnych androgenów odpowiedzialnych za powstanie i utrzymywanie się zmian trądzikowych i wzrost włosów. Chociaż terapia hormonalna może hamować postęp hirsutyizmu, włosy, które już wyrosły, należy trwale usunąć.

W małym randomizowanym badaniu kontrolowanym dowiedziano, że w leczeniu hirsutyizmu połączenie drospirenonu z etynyloestradiolem jest równie skuteczne jak octanu cyproteronu z etynyloestradiolem.<sup>83</sup> Inne małe randomizowane badanie kontrolowane, w którym porównywano doustne złożone środki antykoncepcyjne drugiej generacji zawierające lewonorgestrel i trzeciej generacji zawierające desogestrel wykazało, że obie postaci leku są skuteczne w leczeniu hirsutyizmu.<sup>84</sup>

W ramach przeglądu bazy Cochrane oceniono wyniki 23 badań dotyczących działania złożonej hormonalnej terapii antykoncepcyjnej na trądzik: 5 badań kontrolowanych placebo, 17 porównujących różne dawkowanie złożonej doustnej terapii antykoncepcyjnej i 1 porównujące złożoną doustną terapię antykoncepcyjną z antybiotykem.<sup>85</sup> W porównaniu do placebo złożona hormonalna terapia antykoncepcyjna prowadziła do zmniejszenia zarówno zapalnych, jak i niezapalnych zmian na twarzy, ocenianych na podstawie liczby zmian trądzikowych, stopnia ich nasilenia oraz subiektywnego odczucia pacjentek. Różnic między różnymi rodzajami doustnej terapii antykoncepcyjnej i ich skutecznością w leczeniu trądziku było niewiele. Różnice w porównaniu skuteczności doustnej złożonej terapii antykoncepcyjnej zawierającej różne rodzaje i dawki progesteronu były mniej wyraźne, choć niektóre badania wykazały, że terapia zawierająca progestageny antyandrogenowe (drospirenon lub octan cyproteronu) jest skuteczniejsza.

Hormonalne środki antykoncepcyjne, które pozwalają na ominięcie wątroby i zminimalizowanie efektu pierwszego przejścia (plaster i dopochwowy pierścień antykoncepcyjny), mogą mieć mniejszy wpływ na globalny wiążące hormony płciowe.

Metody oparte wyłącznie na progestagenach nie są uważane za skuteczne w leczeniu trądziku.

### ***Jaka jest rola hormonalnej terapii antykoncepcyjnej w obniżeniu ryzyka raka?***

#### **Rak endometrium**

Istnieją silne dowody epidemiologiczne wskazujące, że ryzyko raka endometrium u kobiet, które stosowały złożoną doustną terapię antykoncepcyjną jest o 50% mniejsze niż w przypadku kobiet nigdy jej niestosujących.<sup>86-91</sup> Badanie Cancer and Steroid Hormone Study (CASH) potwierdziło, że krótkoterminowa (poniżej 5 lat) i długoterminowa (trwająca 5 lat lub więcej) doustna złożona terapia antykoncepcyjna powodują podobne zmniejszenie ryzyka.<sup>92</sup> Dłuższy okres stosowania terapii kojarzy się z wyraźniejszym zmniejszeniem ryzyka, sięgającym ilorazu szans rzędu 0,2.<sup>93,94</sup> To protekcyjne działanie utrzymuje się do 20 lat.<sup>95</sup> Liczba zgonów z powodu raka endometrium była znacznie zmniejszona w grupie stosującej w przeszłości doustną antykoncepcję (HR 0,2).<sup>96</sup> Ograniczone dane sugerują, że ryzyko utrzymuje się na obniżonym poziomie w przypadku stosowania nowych postaci leków i niższych dawek hormonów w złożonej doustnej antykoncepcji.<sup>90</sup> Niektóre badania wykazały zmniejszenie ryzyka raka endometrium niezależnie od siły oddziaływania progestagenu w doustnej złożonej antykoncepcji,<sup>97</sup> podczas gdy zgodnie z innymi badaniami to zmniejszenie było większe w przypadku doustnej złożonej antykoncepcji z silniejszym progestagenem.<sup>88,98</sup> Podobne działanie ochronne przed późniejszym rozwojem raka endometrium wykazuje octan medroksyprogesteronu o przedłużonym działaniu.<sup>99,100</sup>

Dzięki systemowi wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu możliwe jest osiągnięcie w endometrium stężeń kilkaset razy wyższych niż w przypadku tradycyjnej terapii systemowej.<sup>101</sup> W niektórych krajach system wewnątrzmacicznego uwalniania

lewonorgestrelu jest aktualnie za potwierdzony jako składnik progestagenny w pomenopauzalnej terapii hormonalnej.<sup>102</sup> Dlatego też naukowcy badają jego działanie pod kątem leczenia hiperplazji endometrium.<sup>103-105</sup> Systematyczny przegląd wykazał, że system wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu jest skuteczny w przypadku hiperplazji bez atypii (regresja w 96%).<sup>106</sup> W takich przypadkach niezwykle ważna jest jednak właściwa diagnoza oraz bieżąca obserwacja. W przypadku kobiet z hiperplazją z atypią dane na temat działania systemu wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu są ograniczone do małej liczby przypadków. Dlatego nie jest jasne, czy ten system jest skuteczny w leczeniu hiperplazji atypowej. Wszyscy badacze podkreślają znaczenie ciągłej obserwacji endometrium w celu wykrycia przypadków, w których utrzymuje się lub rozwija hiperplazja atypowa. Doniesienia o przypadkach, w których dochodziło do rozwoju raka endometrium mimo stosowania systemu wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu wskazują, że w takich przypadkach konieczna jest wyjątkowa rozważa.<sup>107</sup> Pobieranie próbek endometrium nigdy nie stanowi gwarancji, że zostanie zdiagnozowana najbardziej zaawansowana postać choroby, a ryzyko niewykrycia raka gruczołowego endometrium jest duże.<sup>108</sup> Wykazano też, że system wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu stanowi ochronę dla endometrium u kobiet przyjmujących tamoksyfen w ramach terapii adiuwantowej w przypadku raka piersi.<sup>109</sup>

#### **Rak jajnika**

Powtórna zbiorcza analiza światowych danych na temat doustnej złożonej terapii antykoncepcyjnej i raka jajnika, w której wzięto pod uwagę 45 badań epidemiologicznych dotyczących 23 000 przypadków raka jajnika i 87 000 pacjentek w grupie kontrolnej, wykazała, że jakiegokolwiek stosowanie złożonej antykoncepcji doustnej obniża ryzyko raka jajnika o 27%.<sup>110</sup> Im dłużej stosowana jest taka terapia, tym poważniejsze zmniejszenie ryzyka, przy

czym zakłada się, że na każde 5 lat stosowania terapii przypada około 20% zmniejszenie ryzyka. Wykazano, że działanie ochronne wydłuża się w przypadku terapii niskodawkowej.<sup>111</sup> Niekiedy sugeruje się, że złożona doustna antykoncepcja powinna być stosowana jako forma biochemicznej ochrony przed rakiem jajnika u kobiet z mutacjami w genie *BRCA*.<sup>112</sup>

### Rak odbytu

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie 6 badań kohortowych i 14 porównawczych przypadków wykazała, że u kobiet stosujących doustną antykoncepcję ryzyko rozwoju raka odbytu jest o 18% mniejsze. Najpoważniejsze zmniejszenie ryzyka dotyczyło niedawnego stosowania antykoncepcji i nie wykazano przedłużonego działania terapii.<sup>113</sup> Badanie nad doustną antykoncepcją przeprowadzone przez Royal College of General Practitioners' także wykazało, że obecne lub niedawne, ale nie przeszłe, stosowanie złożonej antykoncepcji doustnej zmniejsza ryzyko raka odbytu. żadne z przedstawionych wniosków nie są jednak istotne statystycznie.<sup>114</sup>

### Czy antykoncepcja hormonalna może być stosowana w zapobieganiu lub leczeniu torbieli jajników?

Jak sugerują doniesienia oparte na małej liczbie przypadków kazuistycznych, z uwagi na zapobieganie owulacji antykoncepcja hormonalna powinna prowadzić do rzadszego tworzenia i rozpoznawania za pomocą badania USG torbieli pęcherzykowych i torbieli ciała żółtego.<sup>115</sup> Takie torbiele są rzadko istotne z klinicznego punktu widzenia, choć wykrywane przypadkowo mogą prowadzić do niepotrzebnego powtarzania badań ultrasonograficznych. Doustna antykoncepcja w niskich dawkach nie zawsze hamuje powstawanie pęcherzyków i u kobiet stosujących ją dość często dochodzi do tworzenia niewielkich torbieli jajników.<sup>7-9</sup> Badania porównawcze przypadków nie wykazały różnicy w odsetku wykrytych torbieli czynnościowych jajników u kobiet stosujących jednofazową lub trójfazową złożoną antykoncepcję doustną.<sup>116</sup>

Wydaje się, że idealnym sposobem na przyspieszenie samoistnej regresji większych czynnościowych torbieli jajników byłoby działanie hamujące antykoncepcji hormonalnej polegające na obniżeniu stężenia hormonu folikulotropowego. Dostępne badania nie potwierdzają jednak takiego działania. W serii randomizowanych badań kontrolowanych przeprowadzonych wśród kobiet w wieku rozrodczym stosowanie złożonej antykoncepcji doustnej mimo oczekiwań nie przyspiesza zmniejszania się czynnościowych torbieli jajników.<sup>117-120</sup> Tym samym złożona doustna antykoncepcja nie powinna być stosowana w leczeniu istniejących czynnościowych torbieli jajników.

Starsze badania wykazywały, że bezobjawowe torbiele niepękniętego pęcherzyka Graafa mogą pojawiać się w 10-20% cykli u kobiet, które stosują antykoncepcję opartą wyłącznie na progestagenie.<sup>121</sup> U kobiet stosujących antykoncepcyjne implanty z progestagenem może dochodzić do powstawania torbieli jajników pomimo zahamowania owulacji.<sup>122</sup> Większość takich torbieli jest bezobjawowa i ustępuje samoistnie.

### Czy antykoncepcja hormonalna ma wpływ na masę kości i ryzyko złamań?

Estrogen jest silnym inhibitorem resorpcji kości. U młodych kobiet złamania związane z łamliwością kości występują rzadko, zatem aby ocenić wpływ antykoncepcji hormonalnej na kości, często stosuje się markery zastępcze, takie jak np. gęstość mineralna kości (bone mineral density, BMD). Gęstość mineralna kości dostarcza jednak tylko informacji o jednym aspekcie zdrowia kości i nie uważa się, aby mogła być stosowana u młodych kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną do przewidywania ryzyka złamań w przyszłości.<sup>123</sup>

Istnieją różne doniesienia na temat doustnej antykoncepcji wykazujące korzystny wpływ na mineralną gęstość kości lub jego brak.<sup>124-128</sup> Złożona antykoncepcja doustna wiąże się z większą BMD u kobiet w później-

szym wieku rozrodczym, a przy dłuższym stosowaniu (przez ponad 10 lat) przypisuje się jej wyższe wskaźniki BMD.<sup>124,125,129,130</sup> Sugeruje się też, że stosowanie złożonej antykoncepcji doustnej w okresowych niedoborach estrogenu może redukować ryzyko złamań.<sup>131</sup> Chociaż jedno z systematycznych badań wykazało, że istnieją wystarczające dowody wskazujące, że złożona antykoncepcja doustna prowadzi do wzrostu BMD, inne dane prowadzą do wniosku, że u dorastających i młodych dorosłych kobiet, które stosują złożoną antykoncepcję doustną, BMD będzie mniejsza niż u jej niestosujących.<sup>132-134</sup> W tych okolicznościach dodatkową ochronę może zapewnić stosowanie wapnia.<sup>135</sup> Stosowanie złożonej antykoncepcji doustnej przez kobiety przed i po menopauzie chroniło masę kości, natomiast kobiety niestosujące jej traciły BMD.<sup>131</sup>

W przeglądzie bazy Cochrane oceniano działanie antykoncepcji hormonalnej na ryzyko złamań i nie stwierdzono istnienia randomizowanych badań kontrolowanych, które badałyby związek złamań ze stosowaną terapią.<sup>136</sup> Wskazano na trzy badania obserwacyjne, w których nie dowiedziono wpływu złożonej antykoncepcji doustnej na ryzyko złamania,<sup>137-139</sup> trzy badania, w których udowodniono zwiększone ryzyko złamania u kobiet przyjmujących złożoną antykoncepcję doustną<sup>140-142</sup> i trzy badania, które wykazały ochronne działanie takiej terapii.<sup>143-145</sup> W większości badań nie określono dokładnej postaci złożonej antykoncepcji doustnej i żadne z nich nie dostarczało danych na temat wyników u kobiet stosujących terapię w niskich dawkach.

Na podstawie danych z badań dotyczących wpływu złożonej antykoncepcji doustnej na mineralną gęstość kości stwierdzono także, że taka antykoncepcja nie wydaje się wpływać ani na BMD, ani na biochemiczne wskaźniki gospodarki kostnej.<sup>136</sup> Dowody na wpływ innych złożonych metod hormonalnych są ograniczone. Jedno badanie wykazało, że mineralna gęstość kości jest mniejsza u kobiet przed menopauzą, które stosują eto-

nogestrel i dopochwowe krążki z etynyloestradiolem niż u kobiet, które ich nie stosowały.<sup>134</sup> Ponieważ BMD zmniejszyła się w granicach odchylenia standardowego od grupy kontrolnej, uznano, że te wyniki nie są istotne klinicznie.<sup>146</sup>

W kilku badaniach wykazano, że mineralna gęstość kości jest mniejsza u pacjentek stosujących octan medroksyprogesteronu o przedłużonym działaniu oraz implanty z progestagenami.<sup>147-149</sup> Dodatkowe dane powodują pojawienie się obaw, że stosowanie niskodawkowej antykoncepcji doustnej (20 µg etynyloestradolu) oraz DMPA może prowadzić do spowolnienia odbudowy kości.<sup>150</sup> Utrata tkanki kostnej w trakcie przyjmowania terapii antykoncepcyjnej może być analogiczna do występującej u matek karmiących piersią i może jej towarzyszyć gwałtowna następową odbudowa.<sup>151,152</sup> Kobiety, które w przeszłości stosowały DMPA, łącznie z tymi, które stosowały go po ukończeniu 40 roku życia, mają podobną mineralną gęstość kości jak kobiety, które nigdy go nie stosowały.<sup>153</sup> Nie istnieją dane na temat ryzyka złamań u kobiet po menopauzie, które stosowały DMPA w przeszłości.

### **Czy złożona antykoncepcja doustna ma wpływ na rozwój mięśniaków gładkokomórkowych? Czy złożona antykoncepcja lub wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel odgrywają rolę w leczeniu mięśniaków?**

Wpływ doustnej złożonej terapii antykoncepcyjnej na powstawanie i wzrost mięśniaków macicy nie został w pełni zbadany. Badania porównawcze przypadków wskazują na brak działania<sup>154</sup> lub ograniczone ryzyko<sup>155,156</sup> powstawania mięśniaków u kobiet stosujących złożoną antykoncepcję doustną. Dwa duże badania kohortowe dowiodły, że stosowanie antykoncepcji doustnej obecnie ani w przeszłości nie jest związane z ryzykiem rozwoju mięśniaków.<sup>157,158</sup>

Dane dotyczące działania terapii estrogenowej i progestagennej na mięśniaki są ograniczone. Taka tera-

pia może prowadzić do kontroli objawów polegających na krwawieniu, bez stymulowania dalszego rozwoju mięśniaka. Badania nad wpływem progestagenów prowadzą jednak do różnych wniosków. Chociaż w kilku małych badaniach wykazano zmniejszenie rozmiaru mięśniaka w czasie terapii progestagenem, w innych badaniach nad stosowaniem samego progestagenu lub w połączeniu z agonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę stwierdzono powiększenie rozmiarów mięśniaka lub macicy w trakcie terapii.<sup>159</sup> Wykazano, że w wyniku stosowania wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel ogólny rozmiar macicy się zmniejsza, ale terapia nie ma lub ma bardzo mały wpływ na wielkość mięśniaka.<sup>32,160</sup>

Podsumowując, na podstawie ograniczonych danych wydaje się, że złożona doustna terapia antykoncepcyjna i wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel mają niewielki wpływ na rozwój mięśniaków macicy.

### **Podsumowanie rekomendacji i wniosków**

#### **Poniższe rekomendacje i wnioski oparto na przekonujących i zgodnych dowodach naukowych (stopień zaleceń A):**

- Złożonej doustnej terapii antykoncepcyjnej nie należy stosować w celu leczenia istniejących czynnościowych torbieli jajników.
- Wykazano, że złożona antykoncepcja hormonalna zmniejsza ryzyko raka endometrium i jajników.
- Udowodniono, że złożona antykoncepcja doustna reguluje i zmniejsza obfitość krwawień miesięczkowych, stanowi metodę leczenia bolesnych miesięczek, redukuje przedmiesiączkowe zaburzenia związane z obniżeniem nastroju i leczy trądzik.
- W celu długoterminowego zahamowania miesięczek można rozważyć stosowanie złożonej antykoncepcji hormonalnej, DMPA lub wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel.

#### **Poniższe rekomendacje i wnioski oparto głównie na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych (stopień zaleceń B):**

- Opierając się na ograniczonych dostępnych danych, można przypuszczać, że złożona antykoncepcja doustna nie prowadzi do zwiększenia ryzyka rozwoju mięśniaków macicy.
- Należy rozważyć stosowanie antykoncepcji hormonalnej w leczeniu krwotocznych miesięczek u kobiet, które w przyszłości chcą zająć w ciąży.

Copyright © January 2010 by the American College of Obstetricians and Gynecologists. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, posted on the Internet, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the publisher.

### **PIŚMIENICTWO**

1. Piccinino LJ, Mosher WD. Trends in contraceptive use in the United States: 1982-1995. *Fam Plann Perspect* 1998;30:4-10, 46. (Level II-3)
2. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception* 1999;59:295-335. (Level III)
3. David PS, Boatwright EA, Tozer BS, Verma DP, Blair JE, Mayer AP, et al. Hormonal contraception update. *Mayo Clin Proc* 2006;81:949-54; quiz 955. (Level III)
4. Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Van Vliet HA, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003553. DOI:10.1002/14651858.CD003553.pub2. (Meta-analysis)
5. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafrissen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997;89:615-22. (Level I)
6. Cedars KD, Jorizzo JL. Triphasic oral contraceptives: review and comparison of various regimens. *Fertil Steril* 2002;77:1-14. (Level III)
7. Lanes SF, Birmann B, Walker AM, Singer S. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:956-61. (Level II-2)
8. Young RL, Snabes MC, Frank ML, Reilly M. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the impact of low-dose and triphasic oral contraceptives on follicular development. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:678-82. (Level I)
9. Grimes DA, Godwin AJ, Rubin A, Smith JA, Lacarra M. Ovulation and follicular development associated with three low-dose oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994;83:29-34. (Level I)
10. Stewart FH, Kaunitz AM, Laguardia KD, Karvois DL, Fisher AC, Friedman AJ. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1389-96. (Level I)
11. LaGuardia KD, Fisher AC, Bainbridge JD, LoCoco JM, Friedman AJ. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril* 2005; 83:1875-7. (Level 1)
12. White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:2055-9. (Level I)
13. Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, Rokstad K, Lindh I, Gruber CJ, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006;21:2304-11. (Level I)

14. Roumen FJ. The contraceptive vaginal ring compared with the combined oral contraceptive pill: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Contraception* 2007;75:420–9. (Level III)
15. Meirik O, Fraser IS, d'Arcangues C. Implantable contraceptives for women. WHO Consultation on Implantable Contraceptives for Women. *Hum Reprod Update* 2003;9:49–59. (Level III)
16. Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007;76:195–9. (Level III)
17. Cho S, Nam A, Kim H, Chay D, Park K, Cho DJ, et al. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:373.e1–373. e7. (Level III)
18. Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception* 2007;75:130–3. (Level III)
19. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:29–35. (Level II-3)
20. Lockhat FB, Embembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789–93. (Level II-3)
21. Petta CA, Feriani RA, Abrão MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel releasing intrauterine system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:128–9. (Level I)
22. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, 2009. (Meta-analysis)
23. Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2008;90:673–7. (Level III)
24. Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:120–8. (Level III)
25. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996;87:55–8. (Level II-3)
26. Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2002;66:393–9. (Level I)
27. Winkler UH, Ferguson H, Mulders JA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradiol. *Contraception* 2004;69:469–76. (Level I)
28. Milsom I, Sundell G, Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception* 1990;42:497–506. (Level II-2)
29. Hohmann H, Creinin MD. The contraceptive implant. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:907–17. (Level III)
30. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Implanon US Study Group. Contraception* 2005;71:319–26. (Level III)
31. Croxatto HB. Clinical profile of Implanon: a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5 (suppl 2):21–8. (Level III)
32. Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)—a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:9–28. (Level III)
33. Harada T, Momoda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583–8. (Level I)
34. Surrey ES. The role of progestins in treating the pain of endometriosis. *J Min Invasive Gynecol* 2006;13:528–34. (Level III)
35. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis — a pilot study. *Contraception* 2009;79:29–34 (Level I)
36. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertility and Sterility* 2001;75:485–488. (Level II-2)
37. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305–9. (Level I)
38. Steinauer J, Autry AM. Extended cycle combined hormonal contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:43–55, viii. (Level III)
39. Landgren BM, Diczfalussy E. Hormonal effects of the 300 microgram norethisterone (NET) minipill. I. Daily steroid levels in 43 subjects during a pretreatment cycle and during the second month of NET administration. *Contraception* 1980;21:87–113. (Level III)
40. Kim-Bjorklund T, Landgren BM, Hamberger L. Is the contraceptive effect of 300 micrograms of norethisterone mainly peripheral or central? *Contraception* 1992;45:57–66. (Level II-2)
41. Archer DF, Jensen JT, Johnson JV, Borisute H, Grubb GS, Constantine GD. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception* 2006;74:439–45. (Level II-3)
42. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foeigh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492–501. (Level I)
43. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95:261–6. (Level II-3)
44. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1142–9. (Level II-3)
45. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive [published erratum appears in *Contraception* 2004;69:175]. *Contraception* 2003;68:89–96. (Level I)
46. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007;75:444–9. (Level I)
47. Sulak PJ, Smith V, Coffee A, Witt I, Kuehl AL, Kuehl TJ. Frequency and management of breakthrough bleeding with continuous use of the transvaginal contraceptive ring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:563–71. (Level I)
48. Prentice A. Health care implications of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999;13:181–8. (Level III)
49. McKenna DM, Dockeraey CJ, McCann SR. Iron deficiency in pre-menopausal females. *Ir Med J* 1989;82:69–70. (Level III)
50. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45:320–51. (Level III)
51. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:66–70. (Level I)
52. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1992;46:327–34. (Level III)
53. Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18–30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1998;77:13–9. (Level II-2)
54. Braunstein JB, Hausfeld J, Hausfeld J, London A. Economics of reducing menstruation with trimonthly-cycle oral contraceptive therapy: comparison with standard-cycle regimens. *Obstet Gynecol* 2003;102:699–708. (Level III)
55. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:771–8. (Level I)
56. Sulak PJ, Carl J, Gopalakrishnan I, Coffee A, Kuehl TJ. Outcomes of extended oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval to manage breakthrough bleeding. *Contraception* 2004;70:281–7. (Level II-3)
57. Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods for preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001326. DOI: 10.1002/14651858. CD001326.pub2. (Meta-analysis)
58. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001;76:304–9. (Level I)
59. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:614–6. (Level III)
60. Tang GW, Lo SS. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995;51:231–5. (Level III)
61. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:690–4. (Level III)
62. Ronnerdag M, Odind V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:716–21. (Level III)
63. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997;90:257–63. (Level I)
64. Varila E, Wahlstrom T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;76:969–73. (Level III)
65. Hurskainen R, Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:487–90. (Level III)
66. Lethaby A, Cooke I, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD002126. DOI: 10.1002/14651858. CD002126. pub2. (Meta-analysis)
67. Kaunitz AM, Meredith S, Inki P, Kubba A, Sanchez-Ramos L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1104–16 (Meta-analysis)
68. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003855. DOI: 10.1002/14651858. CD003855.pub2. (Meta-analysis)
69. Blumenthal PD, Trussell J, Singh RH, Guo A, Borenstein J, Dubois RW, et al. Cost-effectiveness of treatments for dysfunctional uterine bleeding in women who need contraception. *Contraception* 2006;74:249–58. (Level III)
70. Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *J Psychosom Res* 1993;37:195–202. (Level II-3)
71. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1523–30. (Level II-3)
72. Andersch B. The effect of various oral contraceptive combinations on premenstrual symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 1982;20:463–9. (Level II)
73. Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992;36:257–66. (Level II-2)
74. Reid RL, Case AM. Premenstrual syndrome and menstrual related disorders. In: Falcone T, Hurd WW, editors. *Clinical reproductive medicine and surgery*. Philadelphia (PA): Mosby Elsevier; 2007. p. 335–51. (Level III)
75. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *PMS/PMDD*



- Research Group. *J Womens Health Genet Based Med* 2001; 10:561–9. (Level II-1)
76. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414–21. (Level II-3)
77. Joffe H, Petrillo LF, Viguera AC, Gottschall H, Soares CN, Hall JE, et al. Treatment of premenstrual worsening of depression with adjunctive oral contraceptive pills: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1954–62. (Level I)
78. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: Comparison of a 21/7 and extended regimen. *AJOG* 2006;156:1311–9. (Level II-2)
79. Case AM, Reid RL. Effects of the menstrual cycle on medical disorders. *Arch Intern Med* 1998;158:1405–12. (Level III)
80. Digre K, Damasio H. Menstrual migraine: differential diagnosis, evaluation, and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30:417–30. (Level III)
81. Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993;33:385–9. (Level III)
82. Nelson AL. Extended-cycle oral contraception: a new option for routine use. *Treat Endocrinol* 2005;4:139–45. (Level III)
83. Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006;85:436–40. (Level I)
84. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception* 2003;26:349–53. (Level I)
85. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub4. (Meta-analysis)
86. Kaufman DW, Shapiro S, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, et al. Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users. *N Engl J Med* 1980; 303:1045–7. (Level II-2)
87. Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Mostow ED, Schwartz PE, et al. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol* 1982;116:333–42. (Level II-2)
88. Hulka BS, Chambless LE, Kaufman DG, Fowler WC Jr, Greenberg BG. Protection against endometrial carcinoma by combination-product oral contraceptives. *JAMA* 1982;247:475–7. (Level II-2)
89. Jick SS, Walker AM, Jick H. Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993;82:931–5. (Level II-2)
90. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:277–84. (Level II-2)
91. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer: An update. *Drug Safety* 2001;24:741–54. (Level III)
92. Centers for Disease Control. Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1983;249:1600–04. (Level II-2)
93. Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer* 1983;47:749–56. (Level II-2)
94. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, et al. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993;54:243–8. (Level II-2)
95. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1851–63. (Level III)
96. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003; 362:185–91. (Level II-2)
97. Voigt LF, Deng Q, Weiss NS. Recency, duration, and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer (Washington, USA). *Cancer Causes Control* 1994;5:227–33. (Level III)
98. Rosenblatt KA, Thomas DB. Hormonal content of combined oral contraceptives in relation to the reduced risk of endometrial carcinoma. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991;49:870–4. (Level II-2)
99. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991;49:186–90. (Level II-2)
100. Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecological cancer. *J Reprod Med* 1996;41:419–27. (Level III)
101. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol* 1982;17:529–36. (Level II-3)
102. Sturdee D. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection. *J Br Menopause Soc* 2006;(suppl 1):1–3. (Level III)
103. Haimovich S, Checa MA, Mancebo G, Fuste P, Carreras R. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device. *Menopause* 2008;15:1002–4. (Level III)
104. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia – a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:169–75. (Level II)
105. Wildemeersch D, Janssens D, Pyllyser K, De Wever N, Verbeeck G, Dhont M, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: longterm follow-up. *Maturitas* 2007;57:210–3. (Level III)
106. Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:316–22 (systematic review)
107. Kresowik J, Ryan GL, Van Voorhis BJ. Progression of atypical endometrial hyperplasia to adenocarcinoma despite intrauterine progesterone treatment with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2008;111:547–9. (Level III)
108. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: An evaluation of current practice. *EJOG* 2006;125:259–64. (Level III)
109. Chan SS, Tam WH, Yeo W, Yu MM, Ng DP, Wong AW, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG* 2007; 114:1510–5. (Level I)
110. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303–14. (Meta-analysis)
111. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions. Am J Epidemiol* 2000;152:233–41. (Level II-2)
112. Grenader T, Peretz T, Lifchitz M, Shavit L. *BRCA1* and *BRCA2* germ-line mutations and oral contraceptives: to use or not to use. *Breast* 2005;14:264–8. (Level III)
113. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:722–7. (Meta-analysis)
114. Hannaford P, Elliott A. Use of exogenous hormones by women and colorectal cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception* 2005;71:95–8. (Level II-2)
115. Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception* 2002;66:153–7. (Level III)
116. Holt VL, Daling JR, McKnight B, Moore D, Stergachis A, Weiss NS. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1992;79:529–33. (Level II-2)
117. Steinkampf MP, Hammond KR, Blackwell RE. Hormonal treatment of functional ovarian cysts: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 1990;54:775–7. (Level I)
118. Turan C, Zorlu CG, Ugur M, Ozcan T, Kaleli B, Gokmen O. Expectant management of functional ovarian cysts: an alternative to hormonal therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47:257–60. (Level II-1)
119. MacKenna A, Fabres C, Alam V, Morales V. Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study. *Hum Reprod* 2000;15:2567–9. (Level I)
120. Bayar U, Barut A, Ayoglu F. Diagnosis and management of simple ovarian cysts. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:187–8. (Level II-1)
121. Tayob Y, Adams J, Jacobs HS, Guillebaud J. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only oral contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:1003–9. (Level II-3)
122. Hidalgo MM, Lisondo C, Juliato CT, Espejo-Arce X, Monteiro I, Bahamondes L. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception* 2006;73:532–6. (Level II-3)
123. Grimes DA, Schulz KF. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1114–8. (Level III)
124. Kleerekoper M, Brienza RS, Schultz LR, Johnson CC. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1991;151:1971–6. (Level II-3)
125. Lindsay R, Tohme J, Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre- and postmenopausal women. *Contraception* 1986;34:333–40. (Level II-2)
126. Lloyd T, Buchanan JR, Ursino GR, Myers C, Woodward G, Halbert DR. Long-term oral contraceptive use does not affect trabecular bone density. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:402–4. (Level II-2)
127. Lloyd T, Taylor DS, Lin HM, Matthews AE, Eggl DF, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2000; 74:734–8. (Level II-2)
128. Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Decreased bone turnover in oral contraceptive users. *Bone* 1995;16:499–503. (Level II-2)
129. Enzelsberger H, Metka M, Heytmanek G, Schurz B, Kurz C, Kusztrich M. Influence of oral contraceptive use on bone density in climacteric women. *Maturitas* 1988;9:375–8. (Level III)
130. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992;268:2403–8. (Level II-2)
131. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, Genazzani AR. Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Osteoporos Int* 2000;11:544–8. (Level I)
132. Hartard M, Bottermann P, Bartenstein P, Jeschke D, Schwaiger M. Effects on bone mineral density of low-dosed oral contraceptives compared to and combined with physical activity. *Contraception* 1997;55:87–90. (Level II-3)
133. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidencebased analysis. *Contraception* 2000;61:77–82. (Level III)
134. Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception* 2006;73:445–69. (Meta-analysis)
135. Teegarden D, Legowski P, Gunther CW, McCabe GP, Peacock M, Lyle RM. Dietary calcium intake protects women consuming oral contraceptives from spine and hip bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5127–33. (Level I)
136. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006033. DOI: 10.1002/14651858.CD006033.pub3. (Meta-analysis)
137. La Vecchia C, Tavani A, Gallus S. Oral contraceptives and risk of hip fractures. *Lancet* 1999;354:335–6. (Level III) Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Bergstrom R. Risk factors for fractures of the distal forearm: a populationbased case-control study. *Osteoporos Int* 1994;4:298–304. (Level II-2)
139. Tuppurainen M, Kroger H, Saarikoski S, Honkanen R, Alhava E. The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density of perimenopausal women. *Osteoporosis International* 1994;4:93–8. (Level II-3)
140. Cooper C, Hannaford P, Croft P, Kay CR. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone* 1993;14:41–5. (Level II-2)

- 141.** Barad D, Kooperberg C, Wactawski-Wende J, Liu J, Hendrix SL, Watts NB. Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Women's Health Initiative observational cohort study. *Fertil Steril* 2005;84:374–83. (Level II-2)
- 142.** Vessey M, Mant J, Painter R. Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for fracture. Findings in a large cohort study. *Contraception* 1998;57:231–5. (Level II-2)
- 143.** Johansson C, Mellstrom D. An earlier fracture as a risk factor for new fracture and its association with smoking and menopausal age in women. *Maturitas* 1996;24:97–106. (Level II-2)
- 144.** O'Neill TW, Marsden D, Adams JE, Silman AJ. Risk factors, falls, and fracture of the distal forearm in Manchester, UK. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:288–92. (Level II-2)
- 145.** O'Neill TW, Silman AJ, Naves Diaz M, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D. Influence of hormonal and reproductive factors on the risk of vertebral deformity in European women. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporosis Int* 1997;7:72–8. (Level II-3)
- 146.** Massai R, Makarainen L, Kuukankorpi A, Klipping C, Duijkers I, Dieben T. The combined contraceptive vaginal ring and bone mineral density in healthy pre-menopausal women. *Hum Reprod* 2005;20:2764–8. (Level II-1)
- 147.** Cundy T, Cornish J, Roberts H, Elder H, Reid IR. Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. *Obstet Gynecol* 1998;92:569–73. (Level II-3)
- 148.** Di X, Li Y, Zhang C, Jiang J, Gu S. Effects of levonorgestrel-releasing subdermal contraceptive implants on bone density and bone metabolism. *Contraception* 1999;60:161–6. (Level I)
- 149.** Bahamondes L, Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Dos Santos Fernandes AM, Lui-Filho JF, Perrotti M, et al. A prospective study of the forearm bone density of users of etonorgestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Hum Reprod* 2006;21:466–70. (Level I)
- 150.** Berenson AB, Rahman M, Breitkopf CR, Bi LX. Effects of depot medroxyprogesterone acetate and 20-microgram oral contraceptives on bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2008;112:788–99. (Level II-3)
- 151.** Gourlay ML, Brown SA. Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:603–14. (Level III)
- 152.** Kaunitz AM. Depo-Provera's black box: time to reconsider? *Contraception* 2005;72:165–7. (Level III)
- 153.** Rosenberg L, Zhang Y, Constant D, Cooper D, Kalla AA, Micklesfield L, et al. Bone status after cessation of use of injectable progestin contraceptives. *Contraception* 2007;76:425–31. (Level II-2)
- 154.** Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 1992;79:430–3. (Level II-2)
- 155.** Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:857–60. (Level II-2)
- 156.** Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives [published erratum appears in *Br Med J* 1986;293:1027]. *Br Med J* 1986;293:359–62. (Level II-2)
- 157.** Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2004;159:113–23. (Level II-2)
- 158.** Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70:432–9. (Level II-2)
- 159.** Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217–23. (Level II-3)
- 160.** Magalhaes J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007;75:193–8. (Level II-2)