

Contraccettivo orale combinato a base di 20 µg etinil-estradiolo/ 100 µg levonorgestrel: una scelta di qualità

Giovanni Grandi¹, Annibale Volpe²

1 Dipartimento di Ostetricia Ginecologia e Pediatria, Unità di Ostetricia e Ginecologia

2 ?

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA

Introduzione

La contraccezione ormonale combinata (COC) è una scienza in continua evoluzione da 50 anni a questa parte (1). Il suo obiettivo principale è quello di combinare due ormoni, l'estrogeno ed il progestinico, nel modo più congeniale per la salute della donna che desidera pianificare una gravidanza evitando possibilmente tutti gli effetti collaterali.

Ben diversa è la situazione di quella donna che assume la pillola come cura di una certa malattia, quali l'ovaio policistico, l'endometriosi, la dismenorrea primaria, l'acne o i cicli abbondanti.

In questi casi l'impatto favorevole sulla qualità di vita che l'estro-progestinico può dare va molto al di là del concomitante controllo delle nascite (2). Ricordiamo gli effetti di prevenzione oncologica che la pillola sta dimostrando di possedere, soprattutto sul tumore dell'ovaio, dell'utero e del colon-retto, che per quelle stesse donne sarà una sorpresa tanto celata quanto gradita della post-menopausa, periodo della vita in cui del controllo delle nascite si saranno ampiamente dimenticate (3).

Fra tutte le molecole di estrogeni e progestinici provate a scopo contraccettivo, le 2 più utilizzate negli anni rispetto alle altre sono l'estrogeno di sintesi etinil-estradiolo (EE) ed il progestinico di seconda generazione levonorgestrel (LNG). Basti pensare come quest'associazione abbia dimostrato ampia flessibilità di utilizzo in vari schemi terapeutici che vanno dal tradizionale 21+7 al 84+7. Inoltre si ricordi come il LNG, per le sue peculiari caratteristiche, è la molecola più utilizzata in tema di contraccezione d'emergenza nel mondo e l'unica contenuta nei dispositivi uterini medicati (LNG-IUS).

Dal dato dell'organizzazione mondiale della sanità (WHO), il COC a base di EE e LNG è la combinazione estro-progestinica ad oggi più usata nel mondo (4): fra il 2012 al 2013 questo tipo di contraccettivo orale combinato ha subito ancora nel mondo un lieve incremento delle vendite dello 0.5% (<http://www.evaluategroup.com>).

Questa review narrativa si propone di spiegare perchè un'associazione che esiste da quasi 40 anni, possa ancora oggi mantenere peculiarità tali da rappresentare una scelta quantomai ragionata.

I. STORIA E FARMACOLOGIA DEL CONTRACCETTIVO

L'invenzione della contraccezione ormonale combinata del gruppo di Gregory Pincus, approvata nel 1960 dalla Food and Drugs Administration (FDA) americana, è stata senza dubbio uno delle più grandi rivoluzioni che sia mai successa, e probabilmente succederà, nella storia della pianificazione familiare (5).

I composti progestinici possono essere considerati di prima (noretisterone, etinodiolo diacetato), seconda (LNG, norgestrel) e terza generazione (desogestrel, gestodene, norgestimato).

Il LNG è un progestinico di II generazione che è l'enantiomero del norgestrel e fu sintetizzato per la prima volta negli US all'inizio degli anni '60 (6).

E' rapidamente assorbito quando è somministrato per via orale. La biodisponibilità è di circa il 100%, senza rilevanti effetti di primo passaggio, con un picco nel plasma che viene ottenuto fra 1 e 3 ore dalla somministrazione.

Il LNG presenta una marcata attività progestinica, non ha effetti mineralocorticoidi o glucocorticoidi, associato ad un effetto antiestrogenico a livello epatico. Per di più davvero poca quantità di LNG è richiesta per inibire l'ovulazione, anche quando è utilizzato senza estrogeno. Di questo ne è dimostrazione il fatto che esistono nel mondo alcune Progestin-Only Pills (POP) a base di LNG 30 µg (5) e la sua efficacia in contraccezione d'emergenza. Questi dati suggeriscono l'importante effetto anti-gonadotropinico intrinseco che il LNG possiede. L'importante attività anti-estrogenica che il LNG mantiene anche a livello epatico è molto funzionale dal punto di vista clinico, ad esempio riguardo all'effetto sulle SHBG, il LNG controbilancia parzialmente l'effetto dell'EE di innalzamento delle SHBG.

L'EE, il 17 α -etinil derivato dell'estradiolo, fu sintetizzato per la prima volta a Berlino nel 1938 (7). Fu poi approvato dalla FDA americana nel 1943 e messo in commercio. Dopo i primi tentavi con il mestranolo, l'EE è stata la componente estrogenica esclusiva della contraccezione combinata, fino ad anni recentissimi in cui sono stati introdotti preparati a base di estrogeni naturali. La presenza del gruppo 17 α -etinilico previene

l'ossidazione del gruppo 17 β -idrossile.

Dopo la somministrazione orale, oltre al metabolismo ossidativo, l'EE va incontro a glucuronidazione e solfatazione da parte di glucuronil- e sulfo-trasferasi. Il gruppo 17 α etinilico dell'EE inoltre può essere ossidato, con la formazione di un elemento che inibisce gli isoenzimi del citocromo P450 che sono coinvolti nel metabolismo degli estrogeni.

La ridotta inattivazione enzimatica comporta un'attivazione di tutta una serie di attività epatiche, come la produzione di proteine. Fra queste ad esempio è molto importante l'effetto di stimolazione nella produzione di globuline (SHBG, TBG e CBG) e l'effetto anche sui fattori emostatici, i lipidi e le lipoproteine.

A causa dell'ampia variabilità interindividuale del metabolismo epatico di primo passaggio, la biodisponibilità orale dell'EE varia dal 35% al 50%, determinando un'importante differenza nelle concentrazioni plasmatiche fra i diversi individui.

L'EE non presenta affinità per le SHBG: per tale motivo circola legato per il 99% alle albumine plasmatiche e per l'1% come EE libero. Anche i metaboliti che si formano nel circolo enteroepatico dall'idrossilazione di C2 e C4 (2- e 4-metossi-EE) sono importanti nell'attività farmacocinetica dell'EE: questi metaboliti sono poi definitivamente escreti con le urine e le feci.

L'inibizione dell'ovulazione con 20 µg e 100 µg di LNG fu dimostrata per la prima volta durante 3 cicli di trattamento (8), con livelli di LH, FSH, estradiolo and progesterone soppressi durante il trattamento ed inibizione ovarica dimostrata anche ecograficamente (9), effetto completamente reversibile già al primo ciclo dopo la sospensione.

I tentativi preliminari di combinare il LNG con estrogeni naturali (5), come l'estradiolo (E2), in contraccettivi ormonali combinati si è dimostrato deludente in termini di controllo del ciclo, probabilmente per le dosi subottimali di estradiolo o per il rapporto inappropriato fra potenza estrogenica e progestinica..

2. EE 20 µg-LNG 100 µg: DUE MOLECOLE CHE SI COMBINANO BENE NELLA PRATICA CLINICA

L'impatto che i contraccettivi estro-progestinici esercitano sul metabolismo, i loro effetti benefici extra-contraccettivi ed i profili di tollerabilità determinati dai possibili eventi avversi sono fondamentali nel determinare la reale compliance della paziente al trattamento.

In generale si può affermare che il contraccettivo a base di EE 20 µg-LNG 100 µg ha effetti più limitati su metabolismo lipidico e glucidico rispetto a quello con EE 30 µg-LNG 150 µg (10,11). L'impatto su questi markers metabolici con questa pillola è globalmente molto limitato con valori che restano all'interno dei valori di normalità.

I primi preparati estro-progestinici a base di mestranolo e di 50 µg di etinil-estradiolo tendevano ad aumentare la pressione arteriosa in maniera non trascurabile (di circa 14 mmHg la sistolica e di 8 mmHg la diastolica) (12). Il graduale decremento della dose di EE contenuto nelle preparazioni ha ridotto in maniera importante questo effetto (4 mmHg per sistolica e diastolica coi 30 µg e 2 mmHg coi 15 µg), osservando una minima variazione di scarso impatto clinico con i prodotti contenenti 20 µg di EE (13).

La percezione della paziente di incrementare di peso (che sia realmente incremento ponderale o soltanto "sensazione di stare ingrassando") è una delle più importanti cause di sospensione dei metodi di contraccezione ormonale combinata. In questo campo la preparazione con EE 20 µg-LNG 100 µg è una delle più studiate e con risultati più solidi. Alcuni studi dimostrano che il trattamento di 6 cicli con EE 20 µg-LNG 100 µg non fa aumentare di peso (14), anche quando comparato con il placebo (15,16). Quando viene considerata anche la precisa composizione corporea delle pazienti con misurazioni impedenziometriche fra donne in terapia e controlli, il trattamento con EE 20 µg-LNG 100 µg per 6 mesi non cambia in modo significativo il peso corporeo, il BMI, il rapporto vita-fianchi, ma anche il massa grassa e magra corporea, l'acqua totale, quella extra ed intracellulare se comparato al basale ed ai controlli non in trattamento (17).

Altra causa di frequente interruzione di utilizzo di

contraccettivi ormonali è il controllo del ciclo. La durata in giorni in media del ciclo da sospensione durante il trattamento con EE 20 µg-LNG 100 µg è di 4.8 giorni (range fra 3 e 7), con una intensità media di sanguinamento limitata (18). Durante 6 cicli di trattamento il 12.1% delle pazienti svilupperà spotting. Un altro studio stabilisce la superiorità dei contraccettivi contenenti LNG sui contraccettivi contenenti progestinici di I generazione quale il NETA nel controllo del ciclo. Rispettivamente su 13 cicli di trattamento, lo spotting è presente nel 9.3% dei cicli con 20 µg EE/100 µg LNG, in 21% dei cicli con 20 µg EE/500 µg NETA e solo nel 3.3% dei cicli con 30 µg EE /150 µg LNG. D'altro canto l'incidenza di amenorrea è riportata nel 7.1% con 20 µg EE/100 µg LNG, nel 20.6% con 20 µg EE/500 µg NETA e nello 0.9% con 30 µg EE /150 µg LNG, specialmente nei primi cicli di trattamento (19).

Un effetto importante di questa associazione è stato dimostrato anche sull'acne e sull'iperandrogenismo: il trattamento di 3 mesi con 20 µg EE/100 µg LNG diminuisce significativamente i livelli degli androgeni circolanti (DHEAS, testosterone totale ed androsterone), aumentando le SHBG, con una riduzione dell'acne (20). Un successivo studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo ha poi dimostrato l'efficacia nel trattamento dell'acne moderato con 20 µg EE/100 µg LNG. Le lesioni totali sia infiammatorie che non infiammatorie si sono dimostrate significativamente più ridotte nel braccio di trattamento che non nel placebo, testimoniato anche da un miglioramento clinico globale (21).

L'utilizzo di CHC è stato anche associato con un calo della funzione sessuale in donne con precedente normale comportamento sessuale. Il calo dell'interesse sessuale è stato associato principalmente a 2 fattori: il calo degli androgeni dovuto all'inibizione della funzione ovarica, in particolare testosterone totale e quello libero, e all'aumento delle SHBG dovuto alla potenza estrogenica. Secondo questa teoria il contraccettivo ideale sarebbe quello con bassa potenza estrogenica e con un progestinico con un attività parziale androgenica (o anti-estrogenica). Tale teoria spiegherebbe uno studio che compara due pillole con LNG e rispettivamente 20 e 30 µg di EE: i livelli di testosterone e l'indice androgenico totale

Contraccettivo orale combinato a base di 20 µg etinil-estradiolo/100 µg levonorgestrel: una scelta di qualità

risultano maggiori durante il trattamento con EE 20 µg, con un più basso livello delle SHBG, se comparato con EE 30 µg, con un incremento del desiderio sessuale che risulta significativo solo nel gruppo in terapia con EE 20 µg e 100 µg LNG (22).

La somministrazione in regimi estesi del contraccettivo con 20 µg e LNG si è dimostrato efficace anche nel ridurre i sintomi dovuti alla sindrome premestruale (PMS) ed anche al più grave disordine disforico premestruale (PMDD), anche se a questo proposito c'è da riportare un importante effetto anche del placebo (23).

3. MODULAZIONE PROGESTINICA DEL RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA PROFONDA DURANTE L'UTILIZZO DI CHC: I VANTAGGI DELLA COMBINAZIONE EE 20 µG-LNG 100 µG

Tutti i contraccettivi estro-progestinici, proprio intrinsecamente per la componente estrogenica, sono dotati di un potenziale evento avverso in larga parte imprevedibile: la trombosi venosa profonda (TVP) e la successiva possibile evoluzione nella più grave embolia polmonare. Tale evento con i preparati di nuova generazione è comunque un evento molto raro, che si svilupperà al massimo in 12 donne su 10,000 a cui prescriveremo una pillola combinata in un anno. Ciò si verifica perché l'EE agisce come un attivatore emostatico: poco dopo il suo assorbimento, esso tende ad aumentare i procoagulanti e diminuire gli anticoagulanti fisiologici, in particolare la proteina S. L'effetto specifico dipende dal tipo di estrogeno, è maggiore più alta è la quantità di EE utilizzato (circa 5 volte con dosi di 50 µg di EE, 2.5-4 volte con dosi di 30 µg di EE, 2-3 volte con dosi di 20 µg di EE rispetto alle non-utilizzatrici) (24) ed è variamente modulato dal tipo di progestinico.

Nell'ottobre del 2013 il Comitato di Farmacovigilanza dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) è stato chiamato ad esprimersi sul rischio di TVP dovuta alla contraccettazione ormonale combinata. Tale presa di posizione è stata dettata dal diffondersi nell'opinione pubblica di alcuni reports che puntavano il dito verso il rischio troppo alto durante l'uso di alcune pillole di questo spiacevole e potenzialmente ad alto rischio effetto collaterale.

Un rigoroso processo di review del materiale

disponibile in letteratura ha portato il comitato di esperti ad affermare che i potenziali benefici che i CHCs possono dare in termini di protezione da eventuali gravidanze indesiderate continuano di gran lunga a superarne gli eventuali rischi di effetti collaterali. E' invece molto importante che sia medico che paziente siano adeguatamente messi in allerta dei segni e sintomi di questo raro effetto collaterale, come forte dolore, intorpidimento e gonfiore dell'arto inferiore, o dispnea improvvisa, tosse e dolore toracico in caso di susseguente tromboembolia, per fare in modo che la donna che li presenti possa accedere ad immediato consulto medico. Il rischio di TVP con i CHC dipende molto dal tipo di progestinico che viene utilizzato. Su 10,000 donne che non prendono contraccettivi ormonali, in 2 svilupperanno TVP nel corso di un anno di follow up. I progestinici che riescono a modulare meglio l'effetto dell'EE sul rischio di TVP sono quelli di I e II generazione (noretisterone e LNG): 5-7 casi su 10,000 utilizzatrici in anno.

Il rischio aumenta con i progestinici di III generazione (gestodene, desogestrel e il suo metabolita etonogestrel) e con il drospirenone, in cui il rischio si attesterebbe su 9-12 su 10,000 donne all'anno. Per progestinici di ultimissima generazione quali dienogest, clormadinone acetato e nomegestrolo acetato i dati non sono ancora abbastanza chiari per arrivare ad una precisa valutazione (Tabella 1).

Per riassumere durante COC, quelli contenenti progestinici di I e II generazione, di cui gli unici ancora diffusi sono quelli a base di LNG, hanno il minor rischio ad oggi dimostrato di sviluppare TEV, stimato in 5-7 casi su 10,000 (circa il doppio-triplo che nella popolazione generale). Con i progestinici di terza generazione o con il drospirenone tale rischio è aumentato dal 50 al 100% (fino a 6 casi in più su 10,000 donne). La larga parte di questi dati è stata raccolta con pillole a base di EE \geq 30 µg: ovviamente con l'utilizzo di dosi più basse di EE il rischio è ulteriormente più basso.

Per tali motivi secondo autorevoli autori internazionali in donne che iniziano per la prima volta contraccettazione ormonale combinata sarebbe utile raccomandare come prima scelta prodotti contenenti progestinici con una pluriennale evidenza epidemiologica quali LNG, noretisterone o norgestimate associati a 20 µg di EE (25).

Conclusioni

La pillola a base di 20 µg di EE e 100 µg di LNG, seppur un prodotto di non recente introduzione nel mercato, rimane un presidio insostituibile in contraccezione ormonale combinata e tuttora cardine nell'evoluzione dei contraccettivi estro-progestinici.

Il suoi maggiori punti di forza sono sicuramente il minimo impatto sul rischio di trombosi venosa profonda dimostrato in ampi studi epidemiologici, ambito nel quale questo preparato rappresenta al momento sicuramente la prima scelta in tema di contraccezione ormonale combinata e l'impatto neutrale sul peso e la composizione corporea durante la sua assunzione. La bassissima dose dell'EE in esso presente garantisce un minor impatto sul metabolismo glicolipidico e sulla pressione arteriosa rispetto agli altri preparati a base di LNG, non dovendo rinunciare ad un comunque ottimo controllo del ciclo.

L'attività androgenica del LNG sembra fornire vantaggi in termini di vita sessuale della paziente, argomento di non secondaria importanza in termini di counselling contraccettivo. Tutti questi dati insieme garantiscono un'ottima compliance della paziente nel trattamento contraccettivo a lungo termine. Gli effetti benefici extra-contraccettivi di questo preparato sono stati dimostrati anche sull'acne, l'iperandrogenismo e nella sindrome premestruale, oltre ai già noti vantaggi degli estroprogestinici in tema di prevenzione oncologica.

Per concludere essa rappresenta una pillola adatta ad ogni esigenza della donna, sia per quella che desidera il "solo" effetto contraccettivo, sia per quella che necessita di un valido trattamento per molti disturbi dell'età riproduttiva.

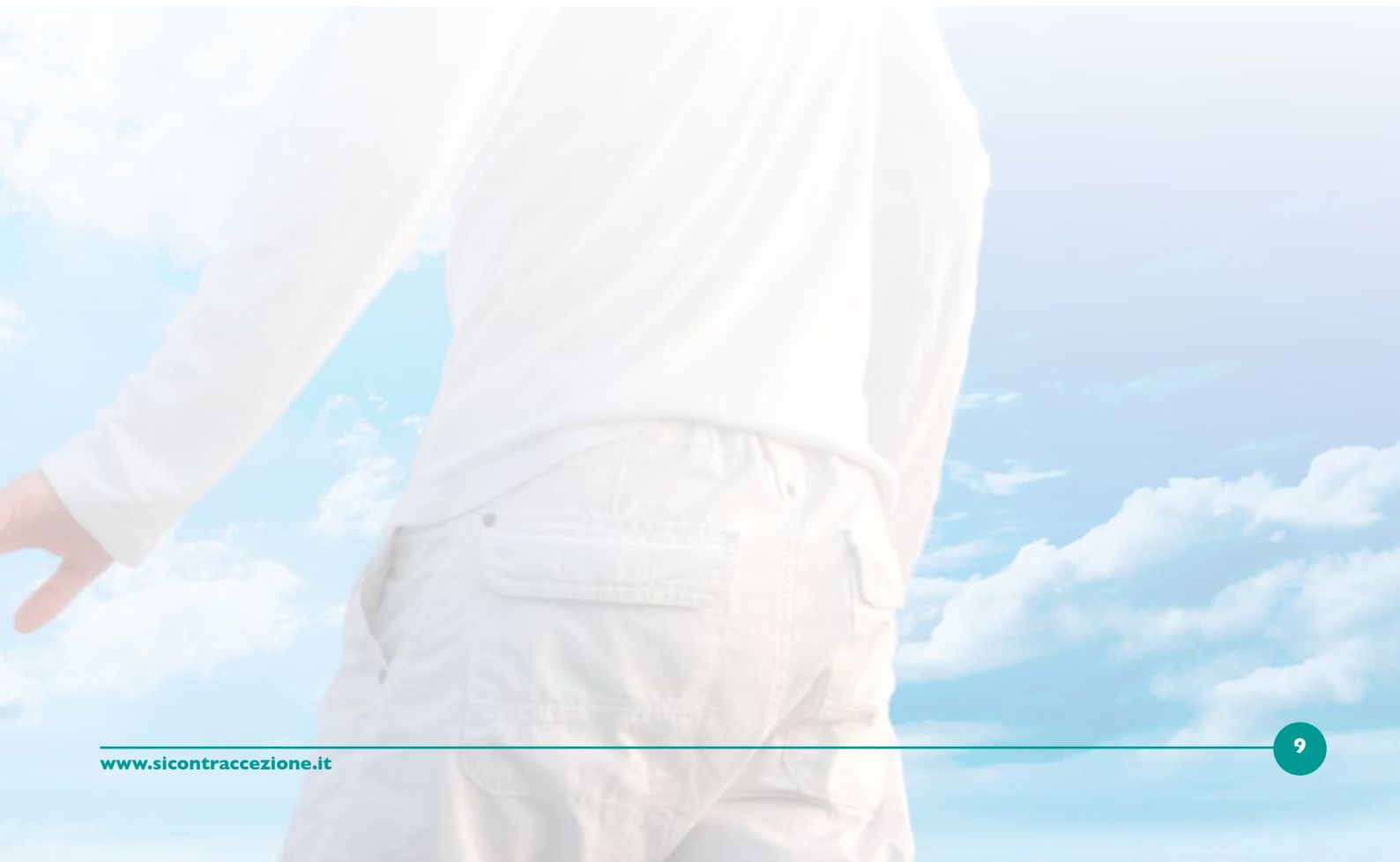
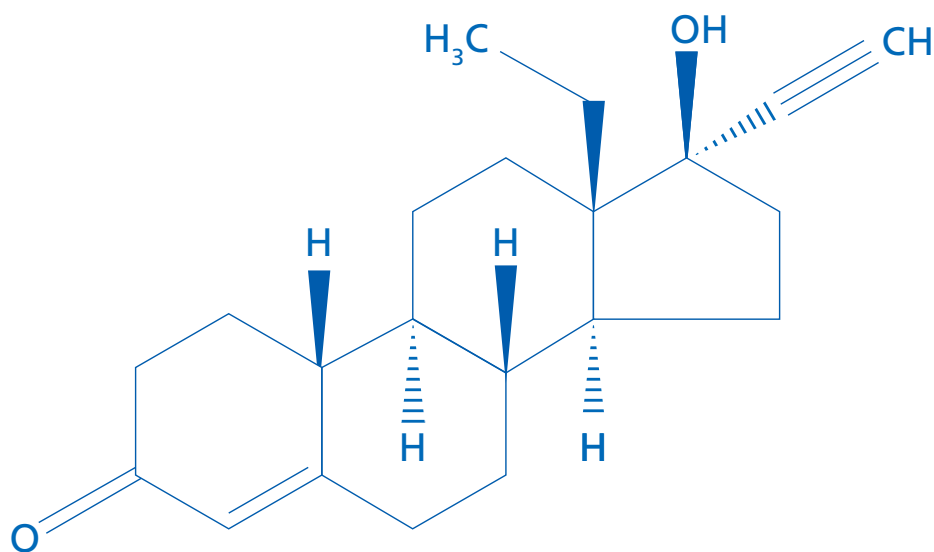
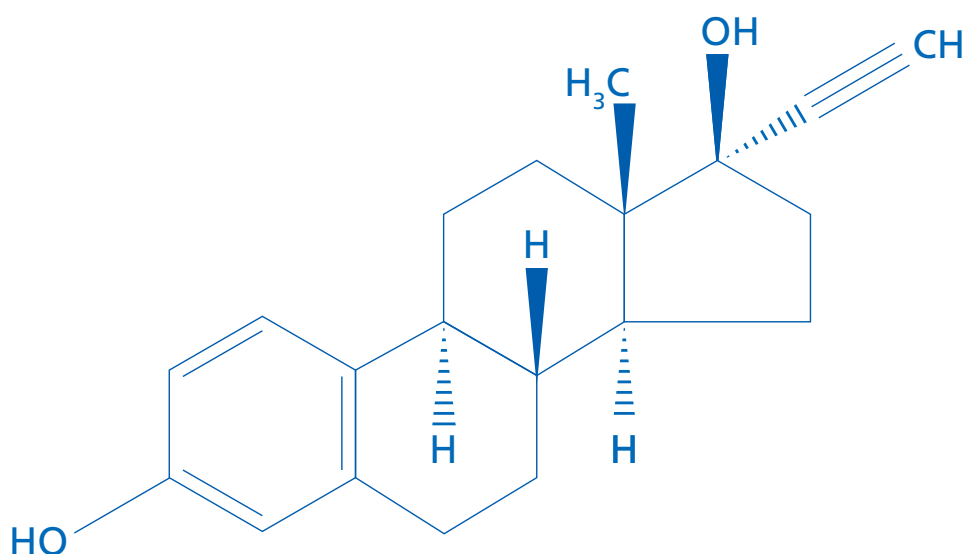


Figura 1

La struttura chimica del progestinico di II generazione levonorgestrel, per la prima sintetizzato in US negli anni '60 e tutt'ora il più utilizzato in contraccezione.

**Figura 2**

La struttura chimica del 17-β derivato dell'estradiolo, l'etinil-estradiolo, unico estrogeno utilizzato per decenni in contraccezione ormonale.



Contraccettivo orale combinato a base di 20 µg etinil-estradiolo/100 µg levonorgestrel: una scelta di qualità

Tabella 1.

Rischio Relativo ed Incidenza stimata di episodi di trombosi venosa profonda su 10,000 donne/anno in utilizzatrici di differenti CHC con EE in base alla componente progestinica (da "Comitato di Farmacovigilanza dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA)", Ottobre 2013).

Progestinico con EE	Rischio Relativo vs LNG	Incidenza stimata (per 10.000 donnelanno)
Non utilizzatrici non gravide	-	2
Levonorgestrel	Controllo	5-7
Norgestimate/Noretisterone	1	5-7
Gestodene/Desogestrel/Drospirenone	1.5-2	9-12
Etonogestrel/Norelgestromina	1-2	6-12
Clormadinone/Dienogest/Nomegestrol acetate	Non confermato	Non confermato

Contraccettivo orale combinato a base di 20 µg etinil-estradiolo/100 µg levonorgestrel: una scelta di qualità**REFERENCES**

1. Pincus G, Garcia CR, Rock J, Paniagua M, Pendleton A, Laraque F, Nicolas R, Borno R, Pean V. Effectiveness of an oral contraceptive. *Science* 1959;30:81-3
2. Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: establishes and emerging noncontraceptive health benefits. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:S4-8
3. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50
4. World Health Organization, Reproductive, Health Library, Contraception (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/en>)
5. Grandi G, Cagnacci A, Volpe A. Pharmacokinetic evaluation of desogestrel as a female contraceptive. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(1):1-10
6. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006;12:169-178
7. Inhoffen HH, Hohlweg W. New female glandular derivatives active per os: 17 α -ethinyl-estradiol and pregnen-in-on-3-ol-17. *Naturwissenschaften* 1938;26: 96
8. Spona J, Feichtinger W, Kindermann C, Wunsch C, Brill K. Inhibition of ovulation by an oral contraceptive containing 100 mcg levonorgestrel in combination with 20 mcg ethinylestradiol. *Contraception* 1996;54:299-304
9. Hoogland HJ, Skouby SO. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. *Contraception* 1993 Jun;47(6):583-90
10. Endrikat J, Klipping C, Cronin M, Gerlinger C, Ruebig A, Schmidt W, Düsterberg B. An open label, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 20 microg ethinyl estradiol and 100 microg levonorgestrel on hemostatic, lipids, and carbohydrate metabolism variables. *Contraception* 2002 Mar;65(3):215-21
11. Skouby SO, Endrikat J, Düsterberg B, Schmidt W, Gerlinger C, Wessel J, Goldstein H, Jespersen J. A 1-year randomized study to evaluate the effects of a dose reduction in oral contraceptives on lipids and carbohydrate metabolism: 20 microg ethinyl estradiol combined with 100 microg levonorgestrel. *Contraception*. 2005 Feb;71(2):111-7
12. Weir RJ, Briggs E, Mack A, Naismith L, Taylor L, Wilson E. Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Br Med J* 1974;1:533-5
13. Grandi G, Xholli A, Napolitano A, Piacenti I, Bellafronte M, Cagnacci A. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24 h in women using combined oral contraceptives with estradiol. *Contraception* 2014;90(5):529-34
14. Hite RC, Bannemerschult R, Fox-Kuchenbecker P, Turck R, Brill K. Large observational trial of a new low-dose oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 100 micrograms levonorgestrel (Miranova) in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4(1):7-13
15. Coney P, Washenik K, Langley RG, DiGiovanna JJ, Harrison DD. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001 Jun;63(6):297-302
16. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001 Sep;76(3):461-8
17. Lello S, Vittori G, Paoletti AM, Sorge R, Guardianelli F, Melis GB. Effects on body weight and body composition of a low-dose oral estrogen-progestin containing ethinyl estradiol 20 microg plus levonorgestrel 100 microg. *Gynecol Endocrinol* 2007 Nov;23(11):632-7
18. Archer DF, Maheux R, DelConte A, O'Brien FB. A new low-dose monophasic combination oral contraceptive (Alesse) with levonorgestrel 100 micrograms and ethinyl estradiol 20 micrograms. North American Levonorgestrel Study Group (NALSG). *Contraception* 1997;55(3):139-44
19. Endrikat J, Hite R, Bannemerschult R, Gerlinger C, Schmidt W. Multicenter, comparative study of cycle control, efficacy and tolerability of two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradiol/100 microg levonorgestrel and 20 microg ethinylestradiol/500 microg norethisterone. *Contraception* 2001 Jul;64(1):3-10
20. Thornycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception*. 1999 Nov;60(5):255-62
21. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001;76(3):461-8
22. Strufaldi R, Pompei LM, Steiner ML, Cunha EP, Ferreira JA, Peixoto S, Fernandes CE. Effects of two combined hormonal contraceptives with the same composition and different doses on female sexual function and plasma androgen levels. *Contraception* 2010;82(2):147-54
23. Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, Rapkin AJ, Skouby SO, Smith L, Mirkin S, Constantine GD. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception* 2012;85(5):437-45
24. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database System Rev* 2014; Mar 3: CD010813
25. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 Jul;91(7):769-78