

Ontwikkelingen in anticonceptie (Gebu 2008 (november); 42: 99-105)

Prof dr FM Helmerhorst, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

In de afgelopen decennia zijn diverse alternatieven voor de orale anticonceptiva geïntroduceerd. Het betreft het gestageen drospirenon in combinatie met ethinylestradiol 20 µg, de pilpleister, het gestageenimplantaat met etonogestrel, de vaginaalring en de hysteroscopische sterilisatietechniek. In dit artikel wordt onderzocht of deze alternatieven beter werken dan de standaardbehandeling met de anticonceptiepil van 30 µg ethinylestradiol en levonorgestrel (Gebu 2008; 42: 99-105).

Inleiding

In 1987 is voor het laatst uitgebreid aandacht besteed aan anticonceptie ([Gebu 1987; 19: 23-30](#)). Op de Nederlandse markt zijn alternatieven geïntroduceerd voor de standaardbehandeling van orale anticonceptiva, de anticonceptiepil die 30 µg ethinylestradiol en het tweedegeneratiegestageen levonorgestrel bevat. Dat zijn onder meer de combinatiepil met het nieuwe gestageen drospirenon (zie pag. 108-109 van dit nummer), andere combinatiepillen met slechts 20 µg ethinylestradiol, de pilpleister met ethinylestradiol en norelgestromine, en de vaginaalring met ethinylestradiol en etonogestrel. Nieuw zijn ook het gestageenimplantaat met alleen het derdegeneratiegestageen etonogestrel (de actieve metaboliet van desogestrel) en een nieuwe hysteroscopische sterilisatietechniek. Een gestageen of progestativum is een hormoon dat overeenkomt met een aantal eigenschappen van met progesteron.

Nu deze alternatieven enige tijd op de markt zijn, kan een balans worden opgemaakt: zijn de nieuwe anticonceptiva even effectief dan wel effectiever in het voorkomen van zwangerschap, komen bijwerkingen minder frequent voor en zijn deze van minder ernstige aard dan de standaardtherapie? Daarnaast worden andere werkingen dan de anticonceptieve, zoals een gunstig effect op acne, gepropageerd en de vraag is of de nieuwe middelen ten aanzien daarvan net zo effectief zijn als de standaardbehandeling. De behandeling waarmee het gestageenimplantaat moet worden vergeleken is de prikpil, en voor de nieuwe vaginale sterilisatietechniek is dat de laparoscopische sterilisatie van de tubae dan wel het hormoonafgevend spiraal. Achtereenvolgens komen in dit artikel aan de orde alternatieven voor de combinatiepil: ethinylestradiol/drospirenon, combinatiepillen met 20 µg ethinylestradiol, de pilpleister, de vaginaalring en het gestagene implantaat. Daarna komen aan de orde de sterilisatietechniek en nieuwe gegevens uit systematische literatuuroverzichten over het continu gebruik van de combinatiepil, de driefasenpil, de koperhoudende spiralen en postcoïtale anticonceptie (morning-after methode). Ten slotte volgt een plaatsbepaling.

Alternatieven voor de combinatiepil

Ethinylestradiol/drospirenon. Algemeen. In 1999 is in Nederland het anticonceptivum met het nieuwe gestageen drospirenon 3 mg gecombineerd met 30 µg ethinylestradiol geregistreerd voor de indicatie anticonceptie.

Effectiviteit. In een systematisch literatuuroverzicht uit de Cochrane-bibliotheek werden anticonceptiva die ethinylestradiol en verschillende gestagenen bevatten, met elkaar vergeleken.¹ Daarin zijn geen dubbelblinde onderzoeken opgenomen, maar slechts twee gerandomiseerde open onderzoeken waarin ethinylestradiol/drospirenon werd vergeleken met een derde generatie combinatiepil (ethinylestradiol/desogestrel), gedurende een periode van 26² en van 13 maanden³. Er werden respectievelijk 900 en 2.098 vrouwen gerandomiseerd waarvan er 627 respectievelijk 1.615 het onderzoek afmaakten. Na respectievelijk 26 en 13 maanden was het totale zwangerschapscijfer in de groepen ethinylestradiol/drospirenon en ethinylestradiol/desogestrel niet-significant verschillend (3/310 vs. 3/317 resp. 10/1.680 vs. 1/418). Hierbij moet worden opgemerkt dat de eerste analyse² niet volgens het 'intention-to-treat'-principe was, en dat beide onderzoeken niet uitgingen van 'typical use' (zie kader). Daarnaast gaven deze artikelen zwangerschapscijfers waarin alleen zwangerschappen werden meegerekend die volgens de onderzoekers te wijten waren aan een falende anticonceptiemethode ('method failure'). Uitval wegens bijwerkingen, zoals hoofdpijn, gevoelige borsten en misselijkheid, was in beide onderzoeken ongeveer even groot (264/900 resp. 442/2.098) en de uitval was vergelijkbaar voor beide behandelingen.

'Typical use' en 'perfect use'. Het zwangerschapscijfer bij typical use is het (jaarlijkse) percentage ongeplande zwangerschappen bij gebruik van de anticonceptiemethode in de dagelijkse praktijk. Bij perfect use gaat het om het percentage ongeplande zwangerschappen bij correct en consistent gebruik. Naarmate de therapietrouw aan een anticonceptiemethode geringer is, bijvoorbeeld doordat vergeten wordt het in te nemen of vanwege bijwerkingen, zal de kans op zwangerschap bij typical use groter zijn. Het vermelden van alleen het zwangerschapscijfer bij perfect use kan verhullen dat de betrouwbaarheid in de dagelijkse praktijk geringer is.

In het eerste jaar van gebruik van orale anticonceptiva werd 8% van vrouwen in een bepaalde populatie ongepland zwanger bij typical use, vergeleken met 0,3% bij perfect use in een andere populatie.⁴ Dezelfde percentages werden gevonden bij respectievelijk typical use en perfect use van de vaginale ring met ethinylestradiol/etonogestrel, en ook van de pilpleister met ethinylestradiol/norelgestromine. Voor het koperhoudende spiraal was het zwangerschapscijfer bij typical use (incl. expulsies) en perfect use 0,8% en 0,6%, en voor het levonorgestrel afgevend spiraal 0,2% en 0,2%.⁴

Andere effecten en bijwerkingen. Sinds de introductie van de combinatiepil heeft de fabrikant een aantal andere toepassingen gepropageerd die het welzijn van de vrouw zou kunnen verhogen.

Effecten op gewicht. Aanvankelijk werd gewichtsdeling door de fabrikant aangegeven, maar later werd gesteld dat er ten opzichte van de andere onderzochte combinatiepillen geen gewichtsstijging van de gebruiksters van de combinatiepil drospirenon/ethinylestradiol werd gevonden. In de praktijk menen veel gebruiksters bij gebruik van de pil in gewicht te zullen toenemen. In een systematisch literatuuroverzicht uit de Cochrane-bibliotheek uit 2006 naar de effecten van combinatie-anticonceptiva op het gewicht werd geconcludeerd dat met de beschikbare gegevens geen significant effect op het gewicht aantoonbaar was.⁵ In een gerandomiseerd dubbelblind en beoordelaarsgeblinderd onderzoek met 40 patiënten waarin ethinylestradiol 30 µg/drospirenon 3 mg werd vergeleken met ethinylestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg werden geen significante effecten op het gewicht vastgesteld.⁶ Voorts is in twee bovengenoemde gerandomiseerde onderzoeken de invloed van de nieuwe pil op gewicht onderzocht.^{2 3} Omdat dit open onderzoeken betreft met gewichtsverandering als secundaire uitkomstmaat worden deze verder niet besproken.

Begrippenlijst.

'Weighted Mean Difference' (WMD): het gewogen gemiddelde van de risicoreductie in verschillende onderzoeken, een uitkomstmaat in meta-analysen. Van het risico van een bepaalde gebeurtenis in de controlegroep minus het risico in de behandelde groep, dat in de ingesloten onderzoeken is gevonden, wordt het gemiddelde berekend en gewogen naar de omvang van de onderzoeken.

Odds Ratio (OR): associatiemaat die het relatieve risico (RR) benadert, gedefinieerd als de kans dat een gebeurtenis optreedt gedeeld door de kans dat deze niet optreedt. Relatief risico (RR): het risico van een bepaalde gebeurtenis in de behandelde groep (Y) R_y gedeeld door het risico in de controlegroep (X) R_x .

Formule: $RR = R_y / R_x$.

Relatief risico (RR): het risico van een bepaalde gebeurtenis in de behandelde groep (Y) R_y gedeeld door het risico in de controlegroep (X) R_x .

Formule: $RR = R_y / R_x$.

95% betrouwbaarheidsinterval (95%BI): interval waartussen, met 95% waarschijnlijkheid, de uitkomst zou liggen als het onderzoek zeer vaak en op identieke wijze zou

worden herhaald.

Zwangerschapscijfer (Pearl index): 13 maal het aantal zwangerschappen in de teller gedeeld door het aantal cycli in de noemer.

Effecten op acne en hirsutisme. In een systematisch literatuuroverzicht werd het effect van gecombineerde orale anticonceptiva bij de behandeling van faciale acne onderzocht.⁷ In totaal werden 23 gerandomiseerde onderzoeken ingesloten. Twee hiervan betroffen onderzoeken met samen 1.282 patiënten waarin ethinylestradiol 30 µg/drospirenon 3 mg werd vergeleken met andere orale anticonceptiva. Het betrof ethinylestradiol 35 µg/cyproteron 2 mg en trifasisch ethinylestradiol 35 µg/norgestimaat 180-215-250 µg, doch niet de standaardbehandeling.⁷ In beide onderzoeken was de wijze van blinding niet beschreven, en in één van beide ontbrak naast een beschrijving van de wijze van randomisatie ook adequate intention-to-treat analyse.⁷ Verder bleken alle onderzochte combinatiepreparaten (incl. de standaardbehandeling en de combinatiepil met cyproteron) even effectief in het verminderen van de verschijnselen van acne en hirsutisme.⁷ De kans op veneuze trombo-embolieën bij gebruik van anticonceptiva die cyproteron bevatten, was in een patiëntcontrole-onderzoek met 24.401 vrouwen van 16-39 jaar in een gegevensbestand uit Britse huisartsenpraktijken hoger dan bij andere combinatiepreparaten (OR 3,9 [95% BI=1,1-13,4]).⁸

Effecten op premenstruele klachten en premenstrueel syndroom. In een systematisch literatuuroverzicht zijn vijf gerandomiseerde onderzoeken opgenomen naar de effecten op het premenstruele syndroom van orale anticonceptiva die drospirenon bevatten.⁹ Vier van de vijf onderzoeken waren gesponsord door de fabrikant en in de tekst van de vijfde werd over sponsoring geen uitsluitend gegeven. De kwaliteit van de onderzoeken liet nogal te wensen over. Zo werden de internationale aanbevelingen voor adequate methodologie en rapportage van gerandomiseerd onderzoek, de 'Consolidated Standards of Reporting Trials' (CONSORT)¹⁰ niet of gebrekkig opgevolgd. Het betreft de methode van randomisatie, het 'intention-to-treat'-principe, 'loss-to-follow-up'-aantal en blinding. In totaal waren 1.600 vrouwen ingesloten in de onderzoeken. In twee van de gerandomiseerde open onderzoeken werd ethinylestradiol/drospirenon vergeleken met andere orale anticonceptiva. In één hiervan werd niet gespecificeerd hoe de premenstruele klachten waren gemeten anders dan met een dagboekje.² In het resterende gerandomiseerde open onderzoek werd een significante verbetering van de score gerapporteerd op een ingekorte versie van een gevalideerde vragenlijst bij vrouwen zonder premenstrueel syndroom die zes maanden ethinylestradiol 30 µg/drospirenon 3 mg hadden gebruikt, vergeleken met vrouwen die de standaardbehandeling hadden gebruikt.¹¹ Overigens bleek er geen verschil te zijn tussen de twee soorten pillen wat betreft vijf van de zes categorieën van de gebruikte vragenlijst over klachten van het premenstruele syndroom.¹¹ In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 82 vrouwen

die voldeden aan de diagnostische criteria voor 'premenstrual dysphoric disorder', een ernstige vorm van premenstrueel syndroom, bleek een drospirenonpreparaat met 30 µg ethinylestradiol gedurende drie cycli geen significant verschil op te leveren in klachtenverbetering (gemeten met 22 items van een specifieke vragenlijst) in vergelijking met placebo, en wel in één van de vier symptoomscores.¹² Het placebo-effect bedroeg 43% en het aantal uitvallers was 50% in de groep met ethinylestradiol/drospirenon en 30% in die met placebo¹², waardoor de validiteit van de uitkomsten sterk wordt verminderd.

Veneuze trombose. In een door een fabrikant gesponsord internationaal cohortonderzoek met 58.674 vrouwen en 2,4% uitvallers werd geen relatief risico gevonden van veneuze trombose van drospirenon bevattende anticonceptiva in vergelijking met levonorgestrel bevattende anticonceptiva.¹³ Starters en vrouwen die van middel veranderden, werden ingesloten zonder enig verder insluitcriterium. Dit betekent dat er grote kans bestaat op 'confounding by indication' (preferentieel voorschrijven aan vrouwen met een verwacht hoog of juist laag risico) (Gebu 1999; 33: 130-131). In een ander door de fabrikant gesponsord cohortonderzoek met 67.287 vrouwen werd eveneens geen verhoogd relatief risico gevonden van veneuze trombo-embolie bij gebruik van ethinylestradiol/drospirenon vergeleken met andere anticonceptiva, ook derdegeneratie anticonceptiva die zelf al een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie geven (Gebu 2001; 35: 129-130).¹⁴ In beide onderzoeken waren de uitkomsten gebaseerd op een klein aantal gevallen in een zeer groot cohort.

Hysteroscopische sterilisatie. Essure® is een flexibel implantaat, een legering van nikkel en titanium met polyethyleentereftalaat, dat zonder narcose door middel van een hysteroscopie via de cervix en uterus in de eileider wordt geplaatst. Hiermee wordt een irreversibele sterilisatie bereikt. Er zijn meer dan 60 onderzoeken met het implantaat opgenomen in de elektronische zoekmachine Pubmed, waarvan geen enkel gerandomiseerd onderzoek met een adequate controlegroep en het zwangerschapscijfer als primaire uitkomstmaat. Als controlegroepen zouden bijvoorbeeld vrouwen die een laparoscopische sterilisatie ondergaan of vrouwen met het levonorgestrel afgevend spiraal in aanmerking komen. Van de artikelen in PubMed gaan de meeste over de techniek, bijwerkingen, of patiënttevredenheid. Er is geen systematisch overzichtsartikel over Essure® verschenen, wel zeven verhalende overzichtsartikelen. Langetermijneffecten van het middel zijn onbekend. Van de laparoscopische tubaire sterilisatie kon eerder worden vastgesteld dat daar het risico op zwangerschap circa tien maal hoger lag dan tijdens decennia van gebruik werd aangenomen.²⁷ Dat risico bleef ook jaren na de ingreep aanwezig.

Combinatiepillen met 20 µg ethinylestradiol. Algemeen. Er is geprobeerd de dosis ethinylestradiol in orale anticonceptiva te verlagen met het oog op de oestrogene bijwerkingen (misselijkheid, hoofdpijn, gevoelige of gespannen of pijnlijke borsten, en doorbraakbloedingen ofwel 'spotting').

Effectiviteit. Er is slechts één vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van een monofasische combinatiepil met 20 µg ethinylestradiol en 30 µg ethinylestradiol gepubliceerd.¹⁵ Dit gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek betrof een oraal combinatie-anticonceptivum met desogestrel, wat niet de standaardbehandeling is, en was te kort van duur (12 cycli) om een verschil in effectiviteit tussen beide middelen definitief vast te kunnen stellen (zwangerschapscijfer 0,41 [0,04-1,5] vs. 0,6 [0,1-1,6]).¹⁵ Desondanks concluderen de auteurs dat de cycluscontrole van de combinatie met ethinylestradiol 20 µg minder effectief is. Een directe vergelijking tussen een monofasische pil van ethinylestradiol 20 µg met levonorgestrel en een monofasische combinatiepil is niet gepubliceerd.¹⁶ De Wereldgezondheidsorganisatie had geen gegevens over de effectiviteit van deze combinatiepillen.

Bijwerkingen. Verschillende combinatiepillen die ethinylestradiol 20 µg bevatten, gaven vaker aanleiding tot het vroeg staken van deelname aan de klinische onderzoeken in vergelijking met combinatiepillen met ethinylestradiol 30 µg.¹⁶ Dit kwam onder meer vanwege bijwerkingen. Gebruiksters van ethinylestradiol 20 µg/norethindron 1 mg staakten het gebruik ruim vijf keer vaker dan gebruiksters van ethinylestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg wegens onregelmatig bloedverlies (OR 5,38 [1,82-15,91]). Ook was er een grotere kans op cyclusstoornissen, zoals amenorroe of oligomenorroe, onregelmatige of frequente bloedingen, en doorbraakbloedingen of spotting,¹⁶ wat de acceptatie van een hormonaal anticonceptivum sterk beïnvloedt.¹⁷ Voor combinatiepillen met 20 µg ethinylestradiol/150 µg desogestrel kwam staken van deelname aan het onderzoek wegens onregelmatige bloeding 2,59 keer vaker voor (1,35–5,00).¹⁶ Over het verschil in kans op veneuze trombose bij vrouwen die combinatiepillen met ethinylestradiol 20 µg gebruiken ten opzichte van combinatiepillen met ethinylestradiol 30 µg, zijn geen klinische onderzoeksgegevens gepubliceerd.

De pilpleister. Algemeen. De pilpleister bevat ethinylestradiol 600 µg en het gestagee norelgestromine 6 mg. Per 24 uur wordt 20 µg ethinylestradiol en 150 µg norelgestromine afgegeven. De pleister wordt in totaal drie weken gebruikt waarna een pleistervrije week volgt.

Effectiviteit. In een recent systematisch literatuuroverzicht naar de effectiviteit van de pilpleister in vergelijking met orale combinatie-anticonceptiva zijn drie gerandomiseerde en door de fabrikant gesponsorde onderzoeken ingesloten.¹⁹ In geen van de onderzoeken werd de pilpleister vergeleken met de standaardbehandeling, maar met ethinylestradiol 20 µg en desogestrel gedurende 13 cycli, met ethinylestradiol 35 µg en norelgestromine gedurende vier cycli en een driefasencombinatiepil met levonorgestrel gedurende 13 cycli. In deze drie onderzoeken kon, tijdens een relatief korte tijd, slechts de effectiviteit tijdens

perfect use worden vergeleken (zie kader pag. 100). Er werd geen significant verschil in effectiviteit tussen de middelen gevonden.¹⁹

Bijwerkingen. In 2006 berichtte de Amerikaanse registratieautoriteit Food and Drug Administration (FDA) dat gebruiksters van de anticonceptiepleisters aan een hogere hoeveelheid oestrogeen worden blootgesteld dan wanneer zij orale anticonceptiva gebruiken (*Gebu 2006; 40: 47-48*). Een Amerikaanse onderzoeksgroep rapporteerde in februari 2007 dat gebruikers van de pilpleister een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie in vergelijking met gebruiksters van orale anticonceptiva die norgestimaat bevatten.²⁰ De Boston Collaborative Drug Surveillance Program, een onderzoeksgroep die onder meer gegevens van Amerikaanse zorgorganisaties gebruikt voor onderzoek, vond later dat jaar overigens geen verhoogd risico bij gebruik van de pilpleisters.²¹ Sindsdien heeft de FDA inzage gekregen in nieuwe, overigens niet-gepubliceerde, gegevens van deze laatste onderzoeksgroep. In januari 2008 waarschuwde de FDA naar aanleiding daarvan dat gebruiksters van de pilpleister een hoger risico hebben dan gebruiksters van orale anticonceptiva (*Gebu 2008; 42: 24*).²²

De vaginaalring. Algemeen. De vaginale ring is gemaakt van flexibele kunststof, 4 mm dik en 5,4 cm in doorsnee. De ring bevat ethinylestradiol en etonogestrel en is geregistreerd als anticonceptivum voor vaginaal gebruik bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (*Gebu 2001; 35: 116*). Elke dag wordt 15 µg ethinylestradiol en 120 µg etonogestrel afgegeven aan het vaginaslijmvlies. De vrouw brengt de ring zelf in, deze blijft drie weken in situ en wordt daarna verwijderd, waarna de onttrekkingsbloeding kan plaats hebben.

Effectiviteit. De betrouwbaarheid van de vaginale ring is gelijk aan die van de orale anticonceptiva (*Gebu 2003; 37: 101-102*). Gezien de wijze van toepassing is de kans op onjuist gebruik echter mogelijk groter. In het bovengenoemde literatuuroverzicht werden acht gerandomiseerde onderzoeken, waarvan vijf door de farmaceutische industrie gesponsord, ingesloten.¹⁹ Het percentage vrouwen dat deelname in vijf van de onderzoeken staakte, liep uiteen van 22 tot 32%. In twee van de gesponsorde onderzoeken werden ongeveer evenveel zwangerschappen waargenomen (0,0 en 0,5%) in vergelijking met orale anticonceptiva.¹⁹ Dit werd gevonden tijdens respectievelijk 6 en 13 cycli en respectievelijk 85 en 1.030 deelnemers. De effectiviteit van de vaginale ring verschilde niet van die van de pilpleister en de orale anticonceptiva. In een gerandomiseerd en gekruist onderzoek waarin de vaginaalring werd vergeleken met een combinatiepil, rapporteerde een groter aantal ringgebruiksters onjuist gebruik van het anticonceptivum dan pilgebruiksters (OR 3,99 [1,87-8,52]).¹⁹

Bijwerkingen. Het totaal aantal gebruiksters van de vaginale ring met bijwerkingen als misselijkheid (OR uiteenlopend van 0,26 tot 1,14) was kleiner dan dat bij gebruiksters van orale anticonceptiva.¹⁹ Gebruiksters van de vaginale ring hadden, in het enige onderzoek dat hen op klinische uitkomsten vergeleek met gebruiksters van ethinylestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg, significant meer bijwerkingen (28,9 vs. 22,1%), zoals vaginitis (OR 3,46[1,56 – 7,64]), genitale jeuk (OR 4,58 [1,14 – 18,41]) en witte afscheiding (OR

Eerder is bericht dat onderzoek in de richting wijst van een verlaagd risico van mamma-, ovarium- en uterus carcinoom bij gebruik van hormonale anticonceptiva (*Gebu 2008; 42: 1-11* en *Gebu 2002; 36: 115-116*). Of het gebruik van anticonceptiva op dit punt gezondheidswinst oplevert, is echter mede afhankelijk van de duur van het pilgebruik, de achtergrondincidentie van diverse vormen van kanker, de pariteit, en gelijktijdig bevolkingsonderzoek naar bijvoorbeeld cervixcarcinoom.**24** Indien daar aanleiding toe bestaat, zal in het bulletin op deze zaken worden teruggekomen.

Gestageen implantaat. Algemeen. In 1998 werd het subcutaan toe te dienen gestagene implantaat op de Nederlandse markt gebracht. Het staafje met een lengte van 40 mm en een diameter van 2 mm bevat etonogestrel, de biologisch actieve metaboliet van het derdegeneratiegestageen desogestrel. Etonogestrel is geregistreerd voor hormonale anticonceptie, al dan niet in combinatie met ethinylestradiol. Het implantaat dient aan de binnenzijde van de niet-dominante bovenarm subcutaan te worden ingebracht.

Effectiviteit. De effectiviteit en mogelijke bijwerkingen van het gestagene implantaat kunnen het beste worden vergeleken met de sinds enige decennia op de markt zijnde prikpil, waaruit het gestageen medroxyprogesteron langzaam wordt afgegeven. In een systematisch literatuuroverzicht werden acht gerandomiseerde onderzoeken ingesloten met in totaal 1.578 vrouwen. Hierin werd het, niet in Nederland verkrijgbare, etonogestrelimplantaat vergeleken met het implantaat dat alleen het tweedegeneratiegestageen levonorgestrel bevat (Norplant®, veel gebruikt in andere landen).**25** Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd waarin de effectiviteit van het etonogestrelimplantaat en medroxyprogesterondepot (de prikpil) zijn vergeleken. Het gerapporteerde percentage vrouwen met een ongeplande zwangerschap tijdens het eerste jaar van gebruik van de prikpil bedraagt drie bij typical use (bij de therapietrouw zoals die in de praktijk is, zie kader pag. 100).**4** Praktische problemen zijn de insertie en de juiste planning van een insertie in de cyclus. Het verwijderen van anticonceptieve implantaten vereist een kleine chirurgische procedure.**26**

Bijwerkingen. De meest voorkomende klachten bij preparaten met alleen gestagenen zijn onregelmatig vaginaal bloedverlies (afhankelijk van de behandelduur, uiteenlopend van ca. 7 tot 25% van de onderzochte vrouwen) en later amenorroe (tot 35% van de vrouwen).**25** Het beschikbare onderzoek liet geen definitief antwoord toe op de vraag naar relatieve effectiviteit, bijwerkingen en acceptatie van implantaten in vergelijking met andere anticonceptieve methoden. Diverse vraagtekens kunnen worden opgeroepen: het gebrek aan vergelijkende onderzoeken met medroxyprogesterondepot, zeer beperkte informatie over mislukte verwijdering van de implantaten, achterwege blijven van blindering bij op één na alle onderzoeken, en het feit dat acht van de negen onderzoeken in het overzicht

gesponsord zijn door de fabrikant.

Nieuwe gegevens uit systematische literatuuroverzichten

Continu gebruik van de combinatiepil. Het is de vraag of vrouwen die tijdens de pilvrije periode ernstige klachten ondervinden, zoals spanningshoofdpijn of dysmenorroe, veilig kunnen overgaan tot continu pilgebruik (zonder pilvrije periode). In een systematisch literatuuroverzicht van zes gerandomiseerde onderzoeken waarbij de discontinu methode (21 dagen pil en 7 pilvrije dagen) met de continu methode werd vergeleken, was er geen verschil in zwangerschapspercentage en bijwerkingen, noch in therapietrouw tussen de discontinu en continu methode.²⁸ Patiënten rapporteerden een hoge mate van tevredenheid met beide methoden. In de meeste onderzoeken verschilden de groepen niet significant wat betreft het percentage dat het onderzoek voortijdig beëindigde. Bloedingspatronen waren gelijk (vier onderzoeken) tussen beide groepen dan wel verbeterd (twee onderzoeken, OR 3,0 [1,5- 5,9] en OR 3,6 [1,6 – 8,2]) bij de continu methode. In de drie onderzoeken waarin menstruele symptomen werden gerapporteerd, hadden vrouwen die de continu methode gebruikten significant minder hoofdpijn, genitale irritatie, gespannen of pijnlijke borsten en menstruatiepijn.

Meerfasepreparaten. In twee literatuuroverzichten zijn de bi- en trifasische combinatiepillen vergeleken met monofasische.^{29 30} De meerfasepreparaten zijn op de markt gebracht om spotting en doorbraakbloedingen te voorkomen. De wijze van randomisatie in de onderzoeken was niet beschreven, de blindering van de toewijzing van de behandeling ontbrak en het percentage patiënten dat niet kon worden gevolgd was dusdanig dat er eerder sprake was van observationeel onderzoek. Er is dus geen wetenschappelijke basis voor de veronderstelling dat meerfasepreparaten minder klachten van spotting en doorbraakbloedingen geven dan monofasische pillen. Een monofasisch preparaat blijft derhalve de pil van eerste keuze. Overigens zijn over de zwangerschapskans bij trifasische preparaten ten opzichte van monofasische geen gegevens bekend.

Koperhoudende spiralen. In een systematisch literatuuroverzicht zijn gegevens gepresenteerd betreffende circa 48.000 vrouwen in 35 gerandomiseerde onderzoeken met tien verschillende soorten koperhoudende spiralen.³¹ Het meest effectieve en veilige koperhoudende spiraal bleek de TCU380A te zijn, een spiraal dat niet in Nederland verkrijgbaar is. TCU380A was effectiever in het voorkomen van zwangerschap dan de wel verkrijgbare MultiLoad Cu375 (MLCu375) (jaarlijks 1,70% minder zwangerschappen [0,07-2,95%] na vier jaren gebruik). Met de TCU380 Slimline (TCU380S), een aangepast spiraal waarbij het koper is verwerkt in de uiteinden in plaats van rondom de stam, traden minder zwangerschappen op dan met TCU380A na het eerste gebruiksjaar. Dit verschil was echter pas na vier gebruiksjaaren statistisch significant: de TCU380S gaf 1,62% minder zwangerschappen (-3,00 - 0,24%). Desondanks werd de TCU380S vaker uitgestoten (risicoverschil 3,50% [0,36-6,63%] na vier jaar). In vergelijking met TCU380A of TCU380S had geen van de spiralen enig voordeel wat betreft bloeding of pijn, of andere redenen

voor vroegtijdig staken, noch ten aanzien van pijnklachten bij insertie of het gemak van de insertie. Er is geen bewijs voor een verschil in kans op uterusperforaties tussen de verschillende spiralen. De weinige gegevens over nullipara tonen dat er geen bewijs is dat een bepaald type spiraal geschikter is voor nullipara. TCU380A is effectief gedurende tenminste 12 jaar gebruik. Ondanks de potentiële gebruiksvriendelijkheid die het raamwerkloze spiraal (GyneFix) aanvankelijk leek te hebben (met name bij nullipara),³² is gebleken dat expulsies en stoppen wegens bloeding of pijn juist vaker voorkwamen bij GyneFix dan bij TCU380A (na 1 jaar RR 2,48 [1,89 – 3,26]).³³ Met de FlexiT300 of FlexiT380 is nimmer een gerandomiseerd onderzoek gedaan, noch zijn deze in gerandomiseerd onderzoek vergeleken met het raamwerkloze spiraal.

Over de vermeende nadelen van het spiraal is eerder bericht (*Gebu 2001; 35: 141*). De effectiviteit is niet geringer dan van orale anticonceptiva en het risico op opstijgende infecties bij het spiraal is, zoals eerder bericht, niet verhoogd. Infectie met *Chlamydia trachomatis* dient wel te worden uitgesloten. Ook is het risico op infertiliteit niet verhoogd na verwijdering van het spiraaltje in geval van kinderwens, en bij vrouwen die het spiraal gebruiken, is het risico op extra-uteriene zwangerschap zelfs verlaagd in vergelijking met vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.³²

Het levonorgestrel afgevend spiraal. Het levonorgestrel afgevend spiraal (LNG-spiraal) is in Nederland geregistreerd voor anticonceptie, versterkt menstrueel bloedverlies of menorrhagie, en als gestageenadjuvans ter voorkoming van endometriumhyperplasie tijdens oestrogeentherapie in de peri- en postmenopauze. Van deze indicaties wordt alleen anticonceptie hier besproken. Tijdens het eerste jaar van gebruik van het LNG-spiraal treden twee op de 1.000 ongeplande zwangerschappen op, bij een koperhoudend spiraal tussen de zes en acht op de 1.000.⁴ De werkzaamheid van het LNG-spiraal bedraagt vijf jaar, die van koperhoudende spiralen tenminste 10 jaar.³¹ In een systematisch literatuuroverzicht werden acht gerandomiseerde onderzoeken opgenomen met het LNG-spiraal met als primaire uitkomstmaten ongeplande zwangerschap tijdens (al dan niet correct) gebruik van het anticonceptivum of het staken van het gebruik.³⁴ In een meta-analyse van deze onderzoeken werden géén aanwijzingen gevonden voor een verschil in zwangerschapskans tussen LNG-spiraal en koperhoudende spiralen met een koperoppervlak >250 mm². Voorts verschilde de kans om de anticonceptiemethode te continueren na vijf jaar niet significant tussen gebruiksters van het LNG-spiraal en die van andere spiralen. Wel was de kans op amenorroe en expulsie van het spiraal groter bij gebruiksters van het LNG-spiraal dan van koperhoudende spiralen met een koperoppervlak >250 mm², terwijl de kans om te stoppen wegens pijn of bloeding juist groter was bij de koperhoudende spiralen. De kans op andere ongewenste effecten, zoals acne of opstijgende infecties verschilde voor deze groepen niet significant.

Postcoïtale anticonceptie. In een overzichtsartikel naar postcoïtale anticonceptie zijn 81 gerandomiseerde onderzoeken opgenomen met in totaal meer dan 45.000 vrouwen.³⁵ De meeste onderzoeken zijn in China verricht. Levonorgestrel, het in Nederland meest gebruikte middel, is effectief als postcoïtale anticonceptie in de eerste dagen na coïtus. De

betrouwbaarheid van levonorgestrel neemt na enkele dagen snel af. In twee van de ingesloten onderzoeken werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden tussen tweemaal 0,75 mg met een tussenpoos van twaalf uur en éénmaal 1,5 mg levonorgestrel. Ten opzichte van levonorgestrel blijkt het in Nederland vooral buiten de eerste lijn toegepaste mifepriston met een dosis van 25-50 mg effectiever te zijn (RR 2,01 [1,27-3,17]) en even effectief bij een dosis van <25 mg. Een nadeel van mifepriston is dat het begin van de verwachte menstruatie wordt vertraagd en dit zo aanleiding kan geven tot meer medische zorg omdat het onduidelijk is of het heeft gewerkt. Het koperspiraaltje blijft een werkzame postcoïtale anticonceptiemethode, ook al omdat de werkzaamheid aanwezig is tot vijf dagen na het seksuele contact. Bovendien kan het daarna zeer betrouwbaar worden gebruikt voor de continuering van de anticonceptie. Het LNG-spiraal is niet geschikt voor postcoïtale anticonceptie volgens de huidige richtlijnen, en postcoïtale anticonceptie blijft uiteraard veel minder effectief dan gewone anticonceptie.⁴

Plaatsbepaling

De door de fabrikanten gepropageerde voordelen van de nieuwe anticonceptieve middelen blijken teleurstellend te zijn. Ofschoon de veiligheid en de effectiviteit van de nieuwe methoden bij registratie zijn beoordeeld, geldt dit niet altijd voor de betekenis van deze methoden voor de praktijk. Registratiedossiers baseren zich bovendien vooral op niet-gepubliceerd open onderzoek.

Het nieuwe gestageen drospirenon dat in combinatie met ethinylestradiol 20 µg thans als Yaz® naast het reeds beschikbare Yasmin® wordt aangeprezen, is nimmer adequaat vergeleken met de standaardbehandeling. Slechts één ander combinatiepreparaat met 20 µg ethinylestradiol, namelijk met desogestrel, is vergeleken met ethinylestradiol 30 µg en niet met levonorgestrel, wat geen aanleiding geeft om de behandeling van eerste voorkeur te wijzigen. Er is onvoldoende onderzoek verricht om te kunnen beoordelen of de effectiviteit van de pilpleister verschilt van andere orale combinatiepreparaten. Het is niet vergeleken met de standaardbehandeling. Er is wel een groter risico op tromboembolie. De vaginale ring, systemisch werkend, biedt wel vergelijkbare effectiviteit bij correct en consistent gebruik, maar geeft aanleiding tot meer lokale klachten. Het gestageenimplantaat met etonogestrel is niet vergeleken met de standaardtherapie, de prikpil. De hysteroscopische sterilisatietechniek is niet in gerandomiseerd onderzoek vergeleken met andere behandelingen. Van beide therapieën kan dus geen plaatsbepaling worden gegeven.

In het geval van klachten tijdens de pilvrije periode blijft het continu gebruik van monofasisch ethinylestradiol 30

µg/levonorgestrel 150 µg aangewezen, totdat doorbraakbloedingen te veel klachten geven. In dat geval kan een pilvrije periode van vijf dagen worden ingelast. Overigens is deze methode al jaren in gebruik en niet duur. Er is geen wetenschappelijke basis voor de veronderstelling dat meerfasepreparaten minder spotting en doorbraakbloedingen geven dan monofasische. Het meest effectieve en veilige koperspiraal is in Nederland helaas niet verkrijgbaar. Bewijs voor verschil tussen de alternatieve koperhoudende spiralen is er niet, behalve dat het raamwerkloze spiraal vaker aanleiding geeft tot expulsies en stoppen met het gebruik. Er is geen bewijs voor de vermeende risico's verbonden aan het gebruik van spiralen, zoals het risico op opstijgende infecties en infertiliteit. Bij gebruik van het LNG-spiraal dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van onregelmatig vaginaal bloedverlies, indien de normale cyclus regelmatig is. Aan de andere kant kan het LNG-spiraal van voordeel zijn als er juist een onregelmatige cyclus is voordat het LNG-spiraal wordt geplaatst, zoals bijvoorbeeld na het stoppen van de combinatiepil na het 40e levensjaar. Voorts is het LNG-spiraal ook een beter alternatief voor sterilisatie bij de vrouw gezien de lagere zwangerschapscijfers. Postcoïtale anticonceptie kan nog steeds het beste worden verricht met levonorgestrel (1,5 mg in één dosis).

Samenvattend blijft eerstekeuze de anticonceptiepil die 30 µg ethinylestradiol en levonorgestrel bevat. Een alternatief is een koperhoudend spiraal. Bij onregelmatige cyclus en in situaties waarin sterilisatie van de vrouw ongewenst is, is het LNG-spiraal een goed alternatief. Voor diverse groepen (bijvoorbeeld vrouwen die in goede gezondheid niet dagelijks een pil willen slikken, en zij die daar niet goed toe in staat zijn zoals sommige psychiatrische patiënten) bestaat er behoefte aan alternatieven. Hoe wenselijk ook, er is geen bewijs dat de nieuwe alternatieven even betrouwbaar en veilig zijn als de standaardbehandeling.

Trefwoorden: anticonceptie, drosperinon, combinatiepil, sub-30 pil, pilpleister, vaginaalring, gestageen implantaat, hormoon afgevend spiraal, koperhoudende spiralen, sterilisatietechniek, postcoïtale anticonceptie

Stof- en merknamen: deze zijn opgenomen in de tabel

Tabel. Anticonceptiemethoden, stof- en merknamen, aantal gebruiksters, kosten, effectiviteit en bijwerkingen.

| methode, | merkna | gebruiks | kost | effectiviteit | overige |
|----------|--------|----------|------|---------------|---------|
|----------|--------|----------|------|---------------|---------|

| stofnaam | am® | ters/jaa r a | en/ 28 d (€) | eit zwanger schap | effecten/b ijwerkinge n |
|---|---|---------------------|--------------------------------|--|---|
| Tweedegeneratie OAC met 30-50 µg ethinylestradiol | | | | | |
| monofasisch: ethinylestradiol/levonorgestrel | merkloos / Microgynon 30/ Stediril 30 | } 1.125.50 0b | 1,35 / 1,74 / 1,31 | standaard behandeling optimaal gebruik: 3 zwangerschappen/ 1000 vrouwen/jaar dagelijks gebruik: 3- 80/1000 rouwen/jaar | risico DVT** 15- 20/100.000 vrouwen/jaar, t.a.v. acne niet inferieur aan cyproteron/ ethinylestradiol |
| trifasisch: ethinylestradiol/levonorgestrel | Trigynon/ Trinordiol | } 125.300d | 2,43 / 2,43 | gelijkwaardigheid trifasische preparaten aan standaard niet bewezen | klachtenverbetering bij trifasische preparaten niet bewezen |
| Tweedegeneratie OAC met <30 µg ethinylestradiol | | | | | |
| monofasisch: ethinylestradiol/levonorgestrel | Microgynon 20/ Lovette | 1.125.50 0b | 3,41 /4,4 8 | even effectief als standaard behandeling | surrogaatparameters, lager risico DVT niet bewezen, spotting/cyc lusproblemen: staken |
| Derdegeneratie OAC met 30-50 µg ethinylestradiol | | | | | |
| monofasisch: ethinylestradiol/desogestrel | Marvelon | 196.700b | 3,77 | | risico van DVT 25 a 40/100.000 vrouwen/jaar, |
| ethinylestradiol/gestodeen | merkloos /Femoden/ Minulet | } 88.600b | 2,51 / 3,55 / 2,44 | even effectief als standaard behandeling | hierin geen verschillen tussen |

| | | | | | |
|--|---------------------------|------------|--------------------|---|---|
| | | | | ng | derdegeneratie |
| ethinylestradiol/norgestimat | Cilest | 11.000 | | | anticonceptiva onderling, klachtenverbetering bij meerfasepillen niet bewezen |
| trifasisch: ethinylestradiol/gestodeen | Triodeen | 4.300d | 4,05 | gelijkwaardigheid trifasische preparaten aan standaard niet bewezen | klachtenverbetering bij trifasische preparaten niet bewezen |
| pleister (transdermaal) | | | | | |
| ethinylestradiol/norelgestromin | Evra | 4.600 | 2,67 | gelijkwaardigheid aan standaard niet bewezen | FDA*** verhoogde kans DVT/embolie |
| Derdegeneratie OAC met <30 µg ethinylestradiol | | | | | |
| monofasisch: ethinylestradiol/desogestrel | Mercilon | 1.400b | 4,11 | even effectief als standaard behandeling | lager risico DVT niet bewezen, spotting/cycclusproblemen: staken gebruik |
| Overige OAC | | | | | |
| ethinylestradiol/cyproteron | merkloos / Minerva/ Diane | } 195.100c | 3,35 / 3,35 / 3,35 | vergelijkbaar met standaard behandeling | risico DVT ca. viervoudig verhoogd |
| ethinylestradiol 30 µg/ drospirenon 150 µg | Yasmin | 89.900b | 6,93 | lage statistische zeggingskracht, | preventie van overgewicht, acne, premenstru |

| | | | | | |
|---|----------|---------|---------|--|--|
| | | | | gelijkwaardigheid aan standaard niet bewezen | eel syndroom en lager risico DVT niet bewezen |
| ethinylestradiol 20 µg/ drospirenon 150 µg | Yaz | 89.900b | 8,78 | gelijkwaardigheid aan standaard niet bewezen | preventie van overgewicht, acne, premenstrueel syndroom en lager risico DVT niet bewezen |
| Vaginale ring | | | | | |
| ethinylestradiol/etonogestrel | Nuvaring | 51.400 | 9,33 | lage statistische zeggingskracht, gelijkwaardigheid aan standaard niet bewezen | risico DVT theoretisch verhoogd, meer vaginale afscheiding gemeld |
| Gestagenen | | | | | |
| gestageen implantaat etonogestrel (subcutaan) | Implanon | 3.500 | 126,71e | niet vergeleken met standaard, applicatie/verwijdering lastig | onvoldoende duidelijk |
| levonorgestrel afgevend spiraal | Mirena | 75.800 | 140,38e | vergelijkbaar met OAC | (gewenste) amenorroe: risico DVT theoretisch laag |
| Continu inname van combinatiepil | | | | | |
| diverse | diverse | diverse | diverse | even effectief | klachtenverbetering |

| | | | | | |
|--|--|---------|---------------------------|----------------------------------|---|
| | | | | als met stopweek | niet bewezen |
| Koperhoudend spiraal | | | | | |
| koperoppervl ak: 300 mm ² | Flexi-T 300/ Flexi-T Plus 300 | 15.800f | 36,7 8e/ 36,1 7e | TCu 380A meest effectief | TCu 380A het vaakst uitgestoten en in Nederland niet verkrijgbaar |
| koperoppervl ak: 380 mm ² | Flexi-T Plus 380 | 15.800f | 37,4 0e | | |
| koperoppervl ak: 330 mm ² | Gynefix | 15.800f | 106, 00e | | |
| koperoppervl ak: 375 mm ² | ML Cu375/M L Cu375 SL | 15.800f | 34,2 4e/ 34,2 4e | | |
| Postcoïtale anticonceptie | | | | | |
| levonorgestrel (oraal 1,5 mg) | Norlevo | 22.200e | 14,9 5e | minder dan mifepristo n | minder bijwerkinge n dan mifepriston |

*OAC: Orale anticonceptiva. **DVT: Diep Veneuze Trombose. ***FDA: Food and Drug Administration. susp. i.m.: Suspensie voor intramusculaire injectie.

ethinylestradiol/norethisteron (Trinovum®), ethinylestradiol/lynestrenol (Ministat®) en ethinylestradiol/norethisteron (Modicon®, Neocon®) blijven buiten beschouwing. a. Aantal vrouwelijke gebruiksters van 15 t/m 59 jaar, bij benadering (ontleend aan Stichting Farmaceutische Kengetallen, gebaseerd op geregistreerde verstrekkingen via openbare apotheken ongeacht ziektekostenverzekeringsstatus, naar stofnaam) tenzij anders vermeld. b. Gezamenlijke schatting voor alle orale monofasische preparaten van deze samenstelling en ongeacht de dosis. c. Op basis van schatting GIP-databank. d. Gezamenlijke schatting voor alle orale sequentiële preparaten (meerfasenpillen) van deze samenstelling en ongeacht de dosis. e. Verkoopprijs incl. BTW per stuk.

Levonorgestrelafgevend spiraal kan minimaal 5 jaar gedragen worden, koperhoudende spiralen minimaal twaalf jaar. f. Gezamenlijke schatting voor alle typen koperhoudend spiraal.

Literatuurreferenties

1. Maitra NN, Kulier R, Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Gülmezoglu AM. Progestogens in combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD004861. DOI: 10.1002/14651858.CD004861.
2. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R.
3. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; 5: 124-134.

4. Huber J, Foidart JM, Wuttke W, Merki-Feld GS, The HS, Gerlinger C, Schellschmidt I, Heithecker R. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 25-34.
5. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, Cates W, Stewart F, Guest F, Kowal D. *Contraceptive Technology: Nineteenth Revised Edition*. New York NY: Ardent Media, 2007, p. 24.
6. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub2.
7. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the rennin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrin Metab* 1995; 80: 1816-1821.
8. Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
9. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358: 1427-1429.
10. Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub2.
11. Moher D, et al. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-1194.
12. Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 microg on premenstrual symptoms. *Contraception* 2005; 71: 1-7.
13. 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. *Journal of Women's Health & Gender-based Medicine* 2001; 10: 561-569.
14. Dinger JC, et al. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-354.
15. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of Thromboembolism in Women Taking Ethinylestradiol/Drospirenone and Other Oral Contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 587-593.
16. Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 µg desogestrel and either 30 µg or 20 µg ethinyl estradiol. *Br J Obstetr Gynaecol* 1993; 100: 832-838.
17. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. 20 mcg versus >20 mcg Estrogen

- combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD003989. DOI: 10.1002/14651858.CD003989.pub2.
18. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 577-582.
 19. Trussell J, Vaughan B. Contraceptive failure, method-related discontinuation and resumption of use: results from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31: 64-72.
 20. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. The Cochrane database of systematic reviews 2008. Issue 1. Art No.: CD003552. DOI: 10.1002/14651858.CD003552.pub2.
 21. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01781.html>
 22. Jick S, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007; 76: 4-7.
 23. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 339-346.
 24. Oddson K, Leifels-Fischer B, Roberto de Melo N, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CHJ, Dieben T.O.M. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005; 71: 176-182.
 25. Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD001326. DOI: 10.1002/14651858.CD001326.pub2.
 26. Vidin E, Garbin O, Rodriguez B, Favre R, Bettahar-Lebugle K. Removal of etonogestrel contraceptive implants in the operating theater: report on 28 cases. *Contraception* 2007; 76: 35-39.
 27. Schmeink CE, et al. Pilgebruik en een verhoogde kans op cervixcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 1717-1718.
 28. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1161-1168.
 29. Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub2.
 30. Vliet HAAM van, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus

monophasic oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD002032. DOI: 10.1002/14651858.CD002032.pub2.

31. Vliet HAAM van, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, 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.
 32. Kulier R, O'Brien PA, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, D'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005347. DOI: 10.1002/14651858.CD005347.pub3.
 33. Hamerlynck JVThH, Knuist M. Moderne intra-uteriene anticonceptie: het betere alternatief. Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145; 1621-1624.
 34. O'Brien PA, Marfleet C. Frameless versus classical intrauterine device for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD003282
 35. French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD001776.
 36. Cheng L, Gülmezoglu AM, Oel CJ van, Paiggio G, Ezcurra E, Look PFA van. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.
-