

P-pille og trombose

Forfatter: Øjvind Lidegaard

OC guideline gruppe: Kresten Rubeck Petersen, Peter Helm, Lars Franch Andersen og Ø. Lidegaard

Korrespondance til tovholder:

Øjvind Lidegaard, Gynækologisk klinik, RH, e-mail: Lidegaard@rh.regionh.dk

Status:

Første udkast: 2003

Opdateret i 2005, 2007, 2009 og nu 2011

Næste revision: Tentativt 2013.

Indhold:

Introduktion	1
Resumé af konklusiv viden	1
Resumé af kliniske redommandationer	2
P-pilletter	3
Trombose blandt yngre kvinder	3
P-piller og cerebral trombose	4
P-piller og akut myokardieinfarkt	4
P-piller og venøs trombose	5
Referencer	9

Indledning

Omkring 400.000 danske kvinder benytter p-piller (pp), først og fremmest på grund af deres gode kontrceptive egenskaber, men også på grund af deres non-kontrceptive virkninger. Blandt yngre kvinder benytter mere end hver anden pp. Den væsentligste risiko og bekymring ved brug af pp er en øget risiko for udvikling af venøs og i mindre grad arteriel trombose. Da der er tale om et lægemiddel som gives til raske kvinder, er det væsentligt, at den information der gives i forbindelse med ordination af disse også rummer en nøgtern information om de risici og fordele, der måtte være forbundet med brugen af pp.

Konklusiv viden

- Risikoen for udvikling af tromboembolisk sygdom ved brug af pp influeres både af østrogendosis og gestagentype (II). Efter at høj-dosis pp (50ug EE) er udgået, spiller gestagentypen den største rolle for størrelsen af risikoen for venøs trombose.
- Den absolutte risiko for venøs tromboemboli (VTE) (dyb venøs trombose + lungeemboli), akut myokardieinfarkt (AMI) og cerebral trombose (CT) er pr. 10.000 ikke gravide kvinder som ikke anvender p-piller per år hhv 4, 1 og 2, hvis man tager gennemsnittet for aldersgrupperne 15-49 år. Dødeligheden ved de tre blodprotyper er hhv 1%, 25% og 3% (III).
- Den absolutte risiko for tromboemboliske komplikationer stiger eksponentielt med alderen. Stigningen med alderen er mest markant for de arterielle tromboser (I).

- Den relative risiko for udvikling af tromboemboliske komplikationer ved brug af pp er ens i forskellige aldersgrupper (III).
- Den relative risiko for udvikling af VTE er øget 3 gange ved brug af 1. og 2. generations pp med *norethisteron*, *levonorgestrel* eller *norgestimat*, og øget 6 gange ved brug af pp med *desogestrel*, *gestoden*, *drospirenon* eller *cyproteronacetat* (II)
- Den relative risiko for udvikling af AMI er øget omkring 50% ved brug af middeldosis pp. Der er ikke fundet konsistente forskelle i relation til gestagentyper (II)
- Den relative risiko for udvikling af cerebral trombose er øget 2½ gang ved brug af 2. generations pp og måske mindre ved brug af pp med 3. generations gestagener. Risikoen ved brug af pp med 4. generations gestagener kendes ikke (II).
- Risikofaktorer for VTE er: Familiær disposition, faktor V Leiden mutation og andre genetiske tilstande som øger risikoen for trombosdannelse, overvægt og åreknuder (II).
- Risikofaktorer for arterielle tromboser er: Familiær disposition (førstegrads slægtninge, især hvis de har fået blodprop i ung alder), rygning, hypertension, migræne (CT), diabetes og hyperlipidæmier (I).
- Der er for 2. og 3. generations p-piller dokumenteret mindsket risiko for VTE ved reduktion i østrogendosis (III).
- Minipiller indebærer ingen øget risiko for tromboembolisk sygdom (II)
- Hormonspiral indebærer ingen øget risiko for tromboembolisk sygdom (II)
- Plasterkontrception (hormonplaster EVRA) indebærer større risiko for VTE end den tilsvarende pp med gestagenet *norgestimat*, og må sidestilles med risikoen ved 3. og 4. generations pp.

Kliniske rekommandationer

- ⇒ Ordination af pp skal som udgangspunkt ske i dialog med kvinden, og bør basere sig på en helhedsvurdering af såvel kontrceptive som non-kontrceptive forhold, herunder særlige risikofaktorer for tromboemboliske komplikationer.
- ⇒ Pga risikoen for venøs trombose anbefales generelt en pp med 1. eller 2. generations gestagen, dvs med *levonorgestrel*, *norethisteron* eller *norgestimat* (b) med lavest tilgængelige østrogendosis som førstevalg.
- ⇒ Særlige forhold kan begrunde andet valg, fx dårlig erfaring med 1. og/eller 2. generations pp, eller non-kontrceptive indikationer.
- ⇒ Til kvinder med risikofaktorer for VTE anbefales: Barrieremetoder, kobberspiral, hormonspiral, minipiller eller anden gestagen only kontrception (c).
- ⇒ Til kvinder med risikofaktorer for arteriel trombose anbefales: Barrieremetoder, kobberspiral, hormonspiral, minipiller eller anden gestagen only kontrception. Ved tilstedeværende non-kontrceptive indikationer eventuelt lavdosis pp (d).
- ⇒ Kvinder, som allerede har anvendt 3. eller 4. generations pp >1 år, kan fortsætte med disse, hvis særlige forhold taler herfor (compliance, non-kontrceptive indikationer). Derfor bør der gennemføres en individuel drøftelse med disse i forbindelse med udskrivelse af ny recept.
- ⇒ Alle kvinder skal informeres om den tromboemboliske risiko ved brug af pp.
- ⇒ Alle skal informeres om symptomerne ved dyb venøs trombose og lungeemboli, så tidlig intervention sikres ved udvikling af VTE.
- ⇒ Kvinder, som tidligere har udviklet tromboembolisk sygdom, bør ikke ordineres kombinationspiller (c).

⇒ Kvinder med aktuel parenkymatøs leversygdom bør ikke anvende kombinations pp (d).

Litteratursøgningsmetode

Medline, engelsksprogede og nordiske artikler i perioden 1970 juni 2011.

Dokumentation

P-pilletyper

Indtil 2009 var der i Danmark mere end 30 forskellige pp på markedet, som alle indeholdt det samme type østrogen; ethinylestradiol (EE). De forskellige præparater adskilte sig kun ved østrogendosis, gestagendosis og gestagen type. I 2009 kom første p-pille med naturligt østrogen (østradiol valerat = E2V) på markedet i Danmark (Qlaira®). Risikoen for tromboemboliske komplikationer ved brug af denne nye (af nogen kaldet 5. generations) p-pille kendes ikke.

Østrogendosis

Pp med mere 50 µg EE er nu borte fra markedet i Danmark der derfor nu rummer præparater med 30-40, 30, 20 og 0 (mini-piller) µg EE. Der er konsensus om, at risikoen for udvikling af tromboembolisk sygdom ved brug af pp er mindsket i takt med reduktionen i pp'nes østrogendosis. Fra starten af 1980erne har pp med 30-40µg EE domineret markedet. For den nye p-pille med østradiolvalerat (E2V) kan man som tommelfingerregel regne med at 10-20ug EE svarer til 2mg E2V.

Gestagentyper

Det var først med publikationen af fire nye epidemiologiske studier i midten af 1990erne, at det blev klart, at også gestagentyperne kunne spille en rolle for størrelsen af risikoen for at udvikle tromboembolisk sygdom (1, 2). Man inddeler gestagenerne i generationer. *Første generation* omfatter de typer, som blev markedsført først, i Danmark væsentligt pp med norethisteron. *Andengenerations* gestagenerne omfatter *norgestrel*, *levonorgestrel* og *norgestim*. *Tredje-generations* gestagener udgøres af *desogestrel* og *gestoden*. I 2001 kom *4. generations gestagenet* drospirenon. Det har ud over en gestagen effekt også en let diuretisk effekt. August 2009 kom så gestagenet dienogest (DNG), som er et estranderivat ligesom norethisteron, altså principielt et 1. generations gestagen. Generelt beskrives pp i generationer efter gestagentypen. Da den seneste pp med dienogest er kombineret med naturligt østrogen har nogen foreslået at kalde dem *5. generations p-piller*.

Tromboemboliske sygdomme blandt yngre kvinder

De tre væsentlige tromboemboliske sygdomme, som kan ramme yngre kvinder, er cerebral trombose (CT), akut myokardieinfarkt (AMI), samt dyb venøs trombose og lungeemboli tilsammen venøs tromboemboli (VTE). Incidensraten, mortaliteten og "case-fatality"-raten (dvs hvor stor en andel af de, som rammes af blodprop, der dør) er angivet for disse tre kliniske end points i **Tabel 1** (3). Ved vurderingen af den kliniske betydning af tromboemboliske sygdomme er det imidlertid ikke nok blot at se på incidens- og mortalitetsrater. Følgevirkningerne blandt de, som overlever, og langtidsoverlevelsen er også væsentlig. Som det fremgår af Tabel 1, har omkring en tredjedel af de, som rammes af en arteriel trombose, væsentlige langtidsfølger. Langtidsoverlevelsen påvirkes væsentligt efter AMI, kun beskedent efter cerebral trombose, og næsten ikke efter VTE.

Tabel 1 Thromboembolisk sygdom blandt ikke gravide kvinder 15-49 år uden brug af p-piller (3).

DK 2001-2010	CT	AMI	VTE
Incidens per million	120	60	400
Mortalitet per million	3.6	15	5.2
Case-fatality rate	3%	25%	1.3%
Svære følgevirkninger	30%	30%	5%
Langtidsoverlevelse	↓	↓↓	→

Pp og cerebral trombose

Der forekommer i Danmark 120 cerebrale tromboser blandt 1 mio kvinder i fertil alder pr. år (Tabel 1). Mortaliteten er 3%, og omkring en tredjedel af de, som rammes heraf, vil have langvarige følgevirkninger af deres sygdom. Ældre studier, som har kortlagt risikoen for cerebral trombose blandt brugere af pp, er mindre relevante i dag, fordi de moderne lavdoserede pp synes at indebære en væsentligt mindre risiko end de ældre højdoserede pp. I Tabel 2 er opført nyere studier, som har kortlagt risikoen ved de moderne p-pilletyper (4-6).

Tabel 2

Studier vedrørende cerebral trombose og pp

Studie (ref)	Land	PDS	cases/kontr	2. generation	3. generation
WHO (4)	World	89-93	489/3967	2.7 (1.8-4.1)	1.7 (1.2-2.5)
Heinemann (5)	Europe	93-96	220/439	2.7 (1.5-4.6)	3.4 (1.9-6.4)
Lidegaard (6)	DK	94-98	626/4054	2.2 (1.6-3.0)	1.4 (1.0-1.9)

Det fremgår af Tabel 2 at også brugen af de nye lavdoserede pp øger risikoen for udvikling af CT. Risikoen er muligvis større blandt brugere af 2. generations pp (signifikant øget i tre ud af tre studier med odds ratioer på mellem 2,2 og 2,7) end blandt brugere af 3. generations pp, hvor risikoen var øget signifikant i to af tre studier, med risiko estimer på 1,4, 1,7 og 3,4. Et amerikansk studie, hvor hovedparten af p-pillebrugerne havde benyttet en lavdosis pp med første-generations gestagen fandt ingen øget risiko for cerebral trombose blandt brugere af pp sammenlignet med ikke brugere; OR 1.1 (7). Der foreligger ingen studier vedrørende risikoen for cerebral trombose blandt brugere af pp med drospirenon eller med naturligt østrogen.

Pp og akut myokardieinfarct (AMI)

Blandt ikke gravide kvinder i alderen 15-49 år forekommer der i Danmark 60 AMI per en million per år (Tabel 1). Mortaliteten blandt kvinder, som rammes af AMI, er 25%. Det indebærer, at mortaliteten blandt fertile kvinder er fem gange højere som følge af AMI end som følge af cerebral trombose.

Der foreligger otte nyere studier vedrørende risikoen for at udvikle AMI ved brug af pp (8-15). Resultaterne af disse otte studier fremgår af Tabel 3. Det ses, at pp generelt indebærer mindre risiko for AMI end for CTA (og VTE). Af de seks nyere studier, som specifikt har kortlagt risikoen blandt brugere af pp med hhv. anden- og tredje-generations gestagener, fandt to studier (10, 14) en signifikant øget risiko for AMI blandt brugere af pp med anden-generations gestagener. Fem af de seks studier fandt en lavere risiko blandt brugere af pp med tredje-generations gestagener end med anden-generations gestagener, forskellen var signifikant i de to. Hvis risikoen for AMI er øget ved brug af lavdosis pp er øgningen under alle omstændigheder beskedent, og af størrelsesordenen 50%.

Cigaretrykning spiller en afgørende rolle for risikoen for AMI, og ikke mindre end 80% af alle AMI-tilfælde blandt yngre kvinder ville forsvinde, hvis de ophørte med at ryge. Risikoen for AMI øges 4-12 gange, afhængigt af hvor mange cigaretter man ryger. Tager man pp øges denne risiko yderligere 50%. Er man ryger, er der derfor et ekstra rationale i at benytte pp med lav dosis østrogen.

Tabel 3 Studier vedrørende risikoen for akut myokardieinfarkt (AMI) blandt brugere af pp. Studierne opført efter publikationsår

Studie (ref)	Land	PDS	cases/kontr	2. generation	3. generation
Thorogood (8)	UK	89-93	161/309	1.9 (0.7-4.9)	-
Sidney (9)	USA	91-94	130/339	1.7 (0.5-5.9)	-
Lewis (10)	Europe	91-95	182/635	3.0 (1.5-5.7)	0.8 (0.3-2.3)*
Jick (11)	UK	91-94	10/cohort	1 (reference)	0.7 (0.1-8.2)
WHO (12)	Europe	89-95	198/480	1.6 (0.5-5.5)	1.0 (0.1-6.7)
MICA (13)	UL	93-95	448/1728	1.3 (0.6-2.6)	1.8 (0.8-4.1)
Tanis (14)	NL	90-95	248/925	2.5 (1.5-4.1)	1.3 (0.7-2.5)
Lidegaard (15)	DK	94-98	264/4054	1.2 (0.6-2.3)	1.8 (1.1-3.0)

Pp og venøs tromboemboli (VTE)

Blandt ikke gravide kvinder i alderen 15-49 år forekommer der i dag 400 tilfælde af VTE per en million om året, eller 4 per 10.000 (Tabel 1). Dødeligheden er 1-2% og kun få procent har væsentlige følgevirkninger af deres sygdom. Under 30 år forekommer der flere venøse end arterielle tromboembolier, mens billedet er omvendt over 30-års alderen (3).

Der er gennemført en lang række studier over sammenhængen mellem brug af pp og VTE. De 16 nyeste er opført i Tabel 4 (16-31). Fælles for disse nyere studier er, at deres overordnede risikoestimer ligger på linje med de risikoestimer, som fandtes i den periode, hvor man (også) anvendte højøstrogene pp. Der synes således ikke at være indtruffet samme reduktion i den med pp forbundne risiko for udvikling af VTE, som vi så det med de arterielle tromboser. Fælles for de 16 studier i Tabel 4 er endvidere, at de har udregnet specifikke risikoestimer for 2. og 3. eller 4. generations pp. Som det fremgår, har 11 af 12 studier fundet større risiko for VTE blandt brugere af 3. generations pp end blandt brugere af 2. generations pp. Forskellen er signifikant i 8 af de 12 publikationer.

Konsistens

Der er en acceptabel og god overensstemmelse mellem de forskellige nyere studier. Forskellen mellem studierne er lidt større for pp med tredje-generations gestagener, hvilket delvis kan tilskrives, at risikoen falder med varigheden af brugen, således at de angivne risikoestimer vil være afhængige af fordelingen af brugere i relation til længden af deres brug af pp. Et af de tre studier, som ikke kunne påvise nogen forskel mellem 2. og 3. generations pp (26) er det samme som et af de to studier, som ikke kan påvise en forskel i risikoen for VTE mellem 2. og 4. generations pp (26, 29).

Udvikling i VTE over tid blandt yngre kvinder og mænd

Et dansk studium har påvist, at forekomsten af VTE blandt yngre kvinder steg med omkring 17% i den periode, pp med tredje-generations gestagener blev introduceret (33). Man kunne ikke konstatere en tilsvarende stigning blandt mænd, men dødeligheden efter VTE var stabil for begge køn. Incidensen af VTE blandt gravide (få af hvilke må antages at tage pp) steg imidlertid i samme periode med 250%. Der må altså være andre faktorer, som har påvirket registreringen af VTE, i hvert fald blandt gravide i den periode.

Kontrol for confoundere

Flere har været relevant bekymrede for, at forskellene i risikoen for VTE kan hænge sammen med, at de nye pp specielt hyppigt ordineres til kvinder med øget risiko for tromboemboliske komplikationer, således at denne gruppe kvinder med øget risiko systematisk er blevet skiftet over på pp med 3. generations gestagener. Endvidere at der er særligt mange kort-tidsbrugere blandt

de nye p-pillebrugere, som typisk får ordineret nyere pp (med 3. eller 4. generations gestagener). I flere af de nye studier har man imidlertid kontrolleret for disse forhold, og finder stadig samme eller større forskel mellem brugere af 3./4. og 2. generations pp.

Tabel 4

*Studier vedrørende risikoen for udvikling af venøs trombose blandt brugere af 2., 3. og 4. generations pp i forhold til ikke brugere med mindre anden referencegruppe er angivet for det enkelte studium.
Studierne opført efter tidspunktet for dataopsamling (PDS)*

Author (ref)	Sampling period	VTE No	COC LNG	95% CI	COC 3 rd	95% CI	COC DRSP	95% CI
Bloemenkamp (16)	1988-1992	126	3.8	1.7-8.4	8.7	3.9-19.3	Na	-
WHO (17)	1989-1993	433	3.6	2.6-5.1	7.4	4.2-12.9	Na	-
Jick (18)	1991-1994	80	Ref	-	1.8	1.0-3.2	Na	-
Spitzer (19)	1991-1995	471	3.7	2.2-6.2	6.7	3.4-13.0	Na	-
Farmer (21)	1991-1995	85	3.1 ⁺	2.1-4.5	5.0 ⁺	3.7-6.5	Na	-
Lewis (20)	1993-1995	502	2.9	1.9-4.2	2.3	1.5-3.5	Na	-
Todd (23)	1992-1997	99	Ref	-	1.4	0.7-2.8	Na	-
Bloemenkamp (24)	1994-1998	185	3.7	1.9-7.2	5.6	na	Na	-
Lidegaard (25)	1994-1998	987	2.9	2.2-3.8	4.0	3.2-4.9	Na	-
Dinger (26)	2000-2004	118	Ref	-	1.3	na	1.0	0.6-1.8
Vlieg (27)	1999-2004	1,524	3.6	2.9-4.6	7.3	5.3-10.0	6.3	2.9-13.7
Lidegaard (28)	1995-2005	4,213	2.0	1.8-2.3	3.6	3.3-3.8	4.0	3.3-4.9
Dinger (29)	2002-2008	680	Ref	-	Na	-	1.0	0.6-1.8
Parkin (30)	2002-2009	61	Ref	-	Na	-	2.7	1.5-4.7
Jick (31)	2002-2008	186	Ref	-	Na	.	2.8	2.1-3.8
Lidegaard (32)	2001-2009	4,246	2.2	1.7-2.8	4.2	3.6-4.9	4.5	3.9-5.1
Confirmed events	do	2,707	2.9	2.2-3.8	6.8	5.7-8.1	6.3	5.4-7.5

LNG=levonorgestrel (2. generations gestagen), DRSP=drospirenon (4. generations gestagen)

Biologiske mekanismer

Der er publiceret en plausibel mekanisme, ved hvilken de to generationer af pp udøver deres effekt, og som kan forklare forskellen i de epidemiologiske fund, nemlig en specifik påvirkning af aktiveret protein C (APC-resistensen) (34). Denne differentierede effekt mellem gestagentyperne er nu bekræftet af andre forskergrupper. Det øger selvsagt troværdigheden af de epidemiologiske fund, at der er identificeret en plausibel biologisk model.

Fald efter mindsket brug af 3. generations pp?

Hvis 3. generations pp indebar en dobbelt så stor risiko for venøs trombose som pp med 2. generations gestagener, ville vi med det store skift fra 3. til 2. generations pp, som fandt sted i Tyskland, England og Norge, forvente et fald i forekomsten af venøs trombose fra udgangen af 1995, hvor skiftet skete. Farmer et al har publiceret en opgørelse over VTE blandt brugere af pp i perioden januar 1993-oktober 1995 og sammenlignet forekomsten med forekomsten i perioden november 1995-december 1998 (35). Han kunne ikke påvise noget fald. Interessant nok har Jick et al tre måneder senere publiceret en opgørelse af samme data, men med modsatte konklusion, nemlig at forekomsten af VTE blandt brugere af pp faldt i England efter skiftet fra tredje til anden generations pp (36). De metodologiske forhold i sidstnævnte opgørelse fremstår mere overbevisende end i førstnævnte analyse.

Drospirenon og VTE

Risikoen for VTE blandt brugere af 4. generations pp ligger på niveau med risikoen ved 3. generations pp. Dette baserer sig dels på EURAS-studiet (27), dels på det store danske studie (29), men støttes også af påvirkningen af p-piller med drospirenon på sexhormonbindende globulin (SHBG)(37) og på koagulationssystemet vurderet ved APC-resistensen (38), samt ved et case-only studie, som fandt en relativt høj risiko for VTE blandt brugere af pp med 30 ug EE og drospirenon (39).

At risikoen dermed også er dobbelt så høj som ved anvendelse af 2. generations pp, dokumenteres af nu fire uafhængige studier (28, 29, 31 og 32). Dinger og medarbejdere står således ret alene med det synspunkt, at gestagentypen ikke spiller nogen rolle for størrelsen af risikoen for venøs trombose ved brug af pp.

EVRA[®] og VTE

Der er publiceret to studier vedrørende risikoen for VTE blandt brugere af det nye transdermale kombinationspræparat EVRA[®] (40, 41). Jick et al fandt at risikoen for VTE blandt brugere af EVRA[®] svarede til risikoen blandt brugere af p-pillen med samme gestagen (norgestimat). Cole fandt, at EVRA indebar en mere end dobbelt så høj risiko for VTE end den tilsvarende p-pille, og argumenterede for troværdigheden af dette fund ved at plasmakoncentrationen af norgestimat ved brug af EVRA[®] ligger 60% over det tilsvarende ved brug af p-pillen. Upublicerede danske data støtter sidstnævnte. EVRA må derfor foreløbig kategoriseres som et høj-dosis produkt.

Der findes ikke epidemiologiske data på p-ring (NuvaRing[®]) vedrørende risikoen for VTE.

Pp og VTE: Konklusion

Det må i dag fastslås, at gestagentypen spiller en væsentlig rolle for størrelsen af den risiko, kvinder løber ved brug af pp. Man må derfor foreløbig regne med, at man tre-dobler sin risiko for VTE ved brug af 2. generations pp og seks-dobler risikoen ved brug af 3. eller 4. generations pp. Da risikoen for VTE i gennemsnit er 4 per 10.000 pr. år blandt ikke gravide som ikke anvender pp, indebærer brug af de nyere p-pilletyper altså en absolut risiko på 24 pr. 10.000 eller omkring 1 tilfælde af VTE pr. 400 kvinder pr. år. Anvender en sådan kvinde pp i 10 år, vil hun have en risiko for VTE på 2,4 % ! Risikoen ved brug af pp med cyproteronacetat svarer til risikoen for 3. og 4. generations pp (28).

Samlet vurdering og valg af p-pilletype

Som det fremgår, er der nu substantiel videnskabelig dokumentation for en differentieret risiko for udvikling af tromboser ved brug af pp med hhv. 2., 3., og 4. generations gestagener således at førstnævnte indebærer en halvt så stor risiko for VTE. Usikkerheden er større på den arterielle side hvor studier for 4. generations pp helt mangler.

Anbefalingen er derfor, at førstevalg er en 1. eller 2. generations p-pille (med *norethisteron*, *levonorgestrel* eller *norgestimat*). Vil man ordinere pp til kvinder med disposition for venøs trombose (overvægt, familiær disposition, genetisk disposition), vil det være nærliggende i stedet at vælge en minipille eller en hormonspiral. Ordinerer man pp til en kvinde med disposition for arteriel trombose (rygere, kvinder med AMI eller cerebral trombose i familien, kvinder med hypertension, hypercholesterolæmi, eller migræne uden aura) ville et naturligt førstevalg igen være en minipille eller i anden omgang en lavdosis (20 ug EE) pp. Indtil yderligere nyere dokumentation foreligger, kan man i disse tilfælde ikke entydigt pege på en bestemt gestagetype, men måske lade sig vejlede af kvindens alder, hvor ung alder giver præference for 1. eller 2. generations pp mens man hos ældre fertile kvinder kunne anvende lavdosis 3. eller 4. generations pp.

Det er stadig dialogen mellem lægen og kvinden som bedst sikrer, at den enkelte kontraceptions-søgende kvinde får den for netop hende mest hensigtsmæssige kontraception.

Information om risiko for tromboemboli ved ordination af pp

Det er altid en balancegang at informere om sjældne men alvorlige mulige bivirkninger ved brug af et givet lægemiddel. Ved ordination af en lavdosis p-pille bør kvinden informeres om, at der foreligger en **tre gange øget risiko for udvikling af VTE ved 2. generation og seksdobling ved brug af 3. og 4. generations pp.** samt en fordoblet risiko for cerebral trombose ved brug af alle kombinations pp. Det er relevant at præcisere, at der er tale om sjældne sygdomme, og at en øget risiko for en sjælden sygdom stadig indebærer en lille absolut risiko for udvikling af sygdommen. Man kan også sige at alder er den væsentligste risikofaktor for tromboembolisk sygdom generelt, og at man ved at benytte pp øger sin risiko for VTE svarende til, at man var 15 år ældre ved brug af 2. generation pp og 30 år ældre ved brug af 3. og 4. generations pp.

Referencer

1. Lidegaard Ø, Schiødt AV, Poulsen EF. P-piller og trombose. *Ugeskr Læger* 2001; 163: 4549-53.
2. Lidegaard Ø, Bygdeman M, Milsom I, Nesheim B-I, Skjeldestad FE, Toivonen J. Oral contraceptives and thrombosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 142-9.
3. Lidegaard Ø. Thrombotic diseases in young women and the influence from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S62-7.
4. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 301-2.
5. Heinemann LAJ, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmos-Holzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic stroke in young women. *Contraception* 1998; 57: 29-37.
6. Lidegaard Ø, Kreiner S. Oral contraceptives and cerebral thrombosis. A five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 197-205.
7. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women. *Stroke* 1998; 29: 2277-84.
8. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Is oral contraceptive use still associated with an increased risk of fatal myocardial infarction. Report of a case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 1245-53.
9. Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP, Klatsky AL, Ziel HK, Wolf S. Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 939-44.
10. Lewis M, Heinemann LAJ, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. *Contraception* 1997; 56: 129-140.
11. Jick H, Jick SS, Myers MW, Vasilakis C. Risk of acute myocardial infarction and low-dose combined oral contraceptives. [Letter]. *Lancet* 1996; 347: 627-8.
12. World Health Organization Collaborative Study on cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-9.
13. Dunn NR, Thorogood M, Faragher B, De Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann RD. Oral contraceptives and myocardial infarction: Results of the MICA case-control study.
14. Tanis BC. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 377-80.
15. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and acute myocardial infarction. A five-year nation-wide case-control study [Abstract]. *Eur J Contraception Reprod Health Care*, 2000; 5: suppl 1, 29.
16. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-6.
17. World Health Organization Collaborative Study on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-8.
18. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
19. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-8.
20. Lewis MA, MacRae KD, Kühl-Habich D, Bruppacher R, Heinemann LAJ, Spitzer WO. The differential risk of oral contraceptives: the impact of full exposure history. *Hum Reprod* 1999; 14: 1493-9.
21. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83-8.
22. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception* 1998; 57: 291-301.
23. Todd J-C, Lawrenson R, Farmer RDT, Williams TJ, Leydon GM. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: A re-analysis of the MediPlus database. *Hum Reprod* 1999; 14: 1500-5.

24. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Büller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Int Med* 1999; 159: 65-70.
25. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.
26. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-54.
27. Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009; 339: b2921.
28. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009; 339: b2890.
29. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: Results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 123-9.
30. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: Nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 340: d2139.
31. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 340: d2151.
32. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Oral contraception and venous thromboembolism. A national cohort study 2001-2009. Submitted.
33. Mellekjær L, Sørensen HT, Dreyer L, Olsen J, Olsen JH. Admission for and mortality from primary venous thromboembolism in women of fertile age in Denmark 1977-95. *BMJ* 1999; 319: 820-1.
34. Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, Thomassen MCLGD, Oerle RV, Ploeg PMENV, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematology* 1997; 97: 233-8.
35. Farmer RDT, Williams TJ, Simpson EL, Nightingale AL. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of General Practice Research Database. *BMJ* 2000; 321: 477-9.
36. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with Levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321: 1190-5.
37. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?: A discussion based on recent recommendations from the European agency for evaluation of medicinal products regarding third generation oral contraceptive pills. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81, 482-90.
38. Vliet HAAMV, Winkel TA, Noort I, Rosing J, Rosendaal FR. Prothrombotic changes in users of combined oral contraceptives containing drospirenone and cyproterone acetate. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2060-2.
39. Pearce HM, Layton D, Wilton LV, Shakir SAW. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism reported in the prescription event monitoring study of Yasmin. *Br J Clin Pharm* 2005; 60: 98-102.
40. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 ug of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73: 223-8.
41. Cole JA, Horman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 339-46.