

P-pille og trombose

12.6.2007

(del af DSOG guidelines)

Forfatter: Øjvind Lidegaard. Referent

Omkring 350.000 danske kvinder benytter p-piller (pp). 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 arteriel og venøs 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, 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 gestagentyper (II).
- 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 per år hhv 1-2, 0,6 og 1-2. Dødeligheden ved de tre blodprotyper er hhv 1%, 25% og 2% (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 under brug af pp er ens i forskellige aldersgrupper (III).
- Den relative risiko for udvikling af VTE, AMI og CT ved brug af lav-dosis pp med anden generations gestagener (*levonorgestrel eller norgestimat*) er 3,0, 1,5 og 2,5 hhv (II)
- Den relative risiko for udvikling af VTE, AMI og CT ved brug af lav-dosis pp med tredje generations gestagener (*desogestrel eller gestoden*) er hhv 4,0, 1,5 og 1,5 (II)
- Risikofaktorer for VTE er: Familiær disposition, Leiden faktor V, overvægt, åreknuder (II).
- Risikofaktorer for arterielle tromboser er: Familiær disposition, rygning, hypertension, migræne (CT), diabetes og hyperlipidæmier (I).
- Risikoen for tromboembolisk sygdom ved brug af pp med (4. generationsgestagenet) *drosperinon* er af samme størrelse som for 3. generations pp.
- Der er ikke dokumenteret mindre risiko for tromboliske komplikationer ved brug af pp med 20 i forhold til 30µg ethinylestradiol (III).
- Minipiller indebærer ingen øget risiko for tromboembolisk sygdom (II)
- Plasterkontraception (EVRA) indebærer mindst samme risiko for VTE som den tilsvarende pp med gestagenet *norgestimat*.

Kliniske rekommandationer

- ⇒ Start med lavdosis pp dvs med 20-30µg ethinylestradiol (b).
- ⇒ Til kvinder med risikofaktorer for VTE: Minipille eller lavdosis 2. generations pp (c).
- ⇒ Til kvinder med risikofaktorer for arteriel trombose: Lavdosis 3. generations pp (d).
- ⇒ Alle kvinder skal informeres om den tromboemboliske risiko ved brug af pp.
- ⇒ Kvinder, som tidligere har udviklet tromboembolisk sygdom, bør ikke ordineres kombinationspiller (c).
- ⇒ Kvinder med aktuel parenkymatøs leversygdom bør ikke anvende kombinations pp (d).

Dokumentation

P-pilletter

Der er i Danmark mere end 30 forskellige pp på markedet. Der er imidlertid kun tre komponenter, som varierer, nemlig østrogendosis, gestagendosis og gestagen type. Alle pp indeholder samme type østrogen; ethinylestradiol (EE).

Østrogendosis

Pp med mere end 50µg EE blev trukket ud af det danske marked for mere end 20 år siden. På markedet er således præparater med 50, 30-40, 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'ernes østrogendosis. Fra starten af 1980'erne har pp med 30-40µg EE domineret markedet.

Gestagentyper

Det var først med publikationen af fire nye epidemiologiske studier i midten af 1990'erne, 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. Anden-generations gestagenerne omfatter *norgestrel* og *levonorgestrel*. *Norgestim* blev introduceret samtidig med de nye tredje-generations gestagener *desogestrel* og *gestoden*. Da hovedparten imidlertid metaboliseres til *levonorgestrel*, er det mest logisk at rubricere *norgestim* sammen med anden-generations gestagenerne. Endelig kom i 2001 4. generations gestagenet *drosiprenon*. Det har ud over en gestagen effekt også en let diuretisk effekt.

Tromboemboliske sygdomme blandt yngre kvinder

De fire væsentlige tromboemboliske sygdomme, som kan ramme yngre kvinder, er cerebral trombose og transitorisk cerebral iskæmi tilsammen cerebrale tromboemboliske angreb (CTA), akut myokardieinfarkt (AMI), samt dyb venøs trombose og lungeemboli tilsammen venøs tromboemboli (VTE). Incidensraten, mortaliteten og "case-fatality"-raten 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 langtidspfølger. Langtidsoverlevelsen påvirkes væsentligt efter AMI, kun beskedent efter cerebral trombose, og næsten ikke efter VTE.

Pp og cerebral trombose

Der forekommer i Danmark 150 cerebrale tromboemboliske angreb blandt 1 mio kvinder i fertil alder pr. år (Tabel 1). Mortaliteten er 2-3%, 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-pilletter (4-6).

Tabel 1 *Thromboembolisk sygdom blandt ikke gravide kvinder 15-44 år (3).*

DK 1980-93	CTA	AMI	VTE
Incidens per million	150	60	170
Mortalitet per million	3.0	15	2.3
Case-fatality rate	2.3%	25%	1.3%
Svære følgevirkninger	30%	30%	5%
Langtidsoverlevelse	↓	↓↓	→

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).

Pp og akut myokardieinfarkt (AMI)

Blandt ikke gravide kvinder i alderen 15-44 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%.

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)

Cigaretrygning 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 øget 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 rationale i at benytte pp med lav dosis østrogen.

Pp og venøs tromboemboli (VTE)

Blandt ikke gravide kvinder i alderen 15-44 år forekommer der 170 tilfælde af VTE per en million om året, eller mellem 1 og 2 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 ti nyeste er opført i Tabel 4 (16-27). 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 11 studier i Tabel 4 er endvidere, at de har udregnet specifikke risikoestimer for 2. og 3. generations pp. Som det fremgår, har alle studierne fundet større risiko for VTE blandt brugere af 3. generations pp end blandt brugere af 2. generations pp. Forskellen er signifikant i otte af de 10 publikationer.

Tabel 5

Studier vedrørende risikoen for udvikling af venøs trombose blandt brugere af 2. og 3. generations pp. Studierne opført efter tidspunktet for dataopsamling (PDS)

Studie (ref)	Land	PDS	cases/kontr	2. generation	3. generation
Andersen (16)	DK	77-95?	67/134	5.2 (1.6-16.4)	48 (5.6-423)
Blomenkamp (17)	NL	88-92	126/159	3.8 (1.7-8.4)	8.7 (3.9-19.3)
WHO (18)	Europe	89-93	433/1044	3.6 (1.4-7.9)	7.4 (4.2-12.9)
Jick (19)	UK	91-94	80/cohort	1 (reference)	1.8 (1.0-3.2)
Spitzer (20)	Europe	91-95	471/1772	3.2 (2.3-4.3)	4.8 (3.4-6.7)
Lewis (21)	Europe	93-95	502/1864	2.9 (1.9-4.2)	2.3 (1.5-3.5)
Farmer (22)	UK	91-95	85/cohort	3.1* (2.1-4.5)	5.0* (3.7-6.5)
Lidegaard (23)	DK	94-95	375/1041	1.8 (1.1-2.9)	3.2 (2.3-4.4)
Todd (24)	UK	92-97	99/cohort	1 reference	1.4 (0.7-2.8)
Bloemenkamp (25)	NL	94-98	185/591	3.7 (1.9-7.2)	7.0 (?)
Lidegaard (26)	DK	94-98	987/4054	2.9 (2.2-3.8)	4.0 (3.2-4.9)
					4. gen. vs 2. gen
Dinger (27)	Europe	00-04	118/cohort		1.0 (0.6-1.8)

Generelt styrker følgende epidemiologiske forhold mistanken om, at relationen mellem en eksposition og risikoen for blodprop er kausalt betinget:

- 1 Der er konsistente fund i de forskellige epidemiologiske studier
- 2 Forekomsten af VTE blandt yngre steg selektivt blandt kvinder på det tidspunkt, hvor pp med tredje-generations gestagener blev introduceret.

- 3 De gennemførte studier har taget højde for relevante confoundere (andre risikofaktorer med association til brug af pp).
- 4 Hvis vi har en god biologisk forklaring på de epidemiologiske fund.
- 5 Forekomsten af VTE faldt selektivt blandt yngre kvinder i de lande og på det tidspunkt hvor brugen af pp med tredje-generations gestagener faldt væsentligt i midten af 1990erne (England, Norge og Tyskland).

Konsistens

Bortset fra det først anførte studie (16) er der 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.

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 (28). Man kunne ikke konstatere en tilsvarende stigning blandt mænd, men *dødeligheden* efter VTE var stabil for begge køn. En "lidt irriterende" detalje er det forhold, at incidensen i VTE blandt gravide (få af hvilke må antages at tage pp) i samme periode steg 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 risiko-kvinder, således at denne gruppe kvinder med øget risiko systematisk er blevet skiftet over på pp med tredje-generations gestagener. Endvidere at der er særligt mange kort-tidsbrugere blandt de nye p-pillebrugere, som typisk får ordineret nyere pp (med tredje-generations gestagener). Begge forhold kan være en fejlkilde i nogle af de gennemførte studier, men forklarer på den anden side næppe hele den påviste forskel.

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 påvirkningen af APC-resistensen (29). 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 tredje til anden 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 (30). 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 (31). De metodologiske forhold i sidstnævnte opgørelse fremstår mere overbevisende end i førstnævnte analyse.

Pp og VTE: Konklusion

Skønt de primært publicerede arbejder langt fra har taget højde for alle relevante confoundere, må vi alligevel konstatere, at flere forhold taler *for* end *imod* en kausal forskel på indvirkningen af 2. generations sml med 3. generations pp, og at sidstnævnte således foreløbig må formodes at indebære en risiko for udvikling af VTE som ligger lidt over risikoen blandt brugere af 2. generations pp. For begge produkters vedkommende gælder, at risikoen aftager med tiden pp er

brugt. Der er således dobbelt så stor risiko for at udvikle venøs trombose gennem det første års brug i forhold til risikoen under de følgende års brug. Det betyder desværre ikke, at risikoen er elimineret efter første års brug, men kun at risikoen er blevet halvt så stor som det første år, og i gennemsnit ca. tre gange øget.

Samlet vurdering og valg af p-pilletepe

Som det fremgår, tyder meget på, at der er en differentieret risiko for udvikling af tromboser ved brug af pp med hhv. anden- og tredje-generations gestagener således at førstnævnte kunne indebære en større risiko for udvikling af cerebral trombose, mens sidstnævnte synes at indebære en lidt større risiko for VTE. Hvis man ordinerer pp til kvinder med særlig disposition for venøs trombose (overvægt, familiær disposition, genetisk disposition), vil det derfor være nærliggende foreløbig at vælge en minipille eller en 2. generations pp. Ordinerer man omvendt pp til en kvinde med disposition for arteriel trombose (rygere, kvinder med AMI eller cerebral trombose i familien, kvinder med hypertension, hypercholesterolæmi, eller migræne) ville et naturligt førstevalg være en 3. generations pp eller minipille.

Dropirenon og VTE

Risikoen for VTE blandt brugere af 4. generations pp må foreløbig antages at ligge på niveau med risikoen ved 3. generations pp. Dette baserer sig dels på EURAS-studiet (27), dels på påvirkningen af p-piller med drospirenon på sexhormonbindende globulin (SHBG)(32) og på koagulationssystemet vurderet ved APC-resistensen (33), og endelig ved et case-only studie, som fandt en relativt høj risiko for VTE blandt Yasminbrugere (34). Sidstnævnte studie havde ikke nogen referencegruppe.

EVRA og VTE

Der er publiceret to studier vedrørende risikoen for VTE blandt brugere af det nye transdermale kombinationspræparat EVRA (35, 36). 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. Vi må foreløbig konkludere, at risikoen ved brug af EVRA ligger på mindst den risiko, som er fundet for p-pillen med norgestimat.

Der findes ikke epidemiologiske data på NuvaRing vedrørende risikoen for VTE. Men vurderet ud fra surrogatindikatoren SHBG skulle risikoen for VTE ligge i den nedre ende af den man ser ved brug af kombinations p-piller (32).

Til kvinder uden særlig risiko for tromboembolisk sygdom kan man ordinere alle lavdoserede pp.

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 flere gange øget risiko for udvikling af VTE og en let øget risiko for cerebral trombose. Det er væsentligt at præcisere, at der er tale om sjældne sygdomme, og at en øget risiko for en meget sjælden sygdom stadig indebærer en meget lille absolut risiko for udvikling af sygdommen. Vi plejer at formulere det på den måde, 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 10 år ældre, og for cerebral trombose svarende til at man var to år ældre.

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
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. Andersen BS, Olsen J, Nielsen GL, Steffensen FH, Sørensen HT, Baech J, Gregersen H. Third generation oral contraceptives and heritable thrombophilia as risk factors of non-fatal venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 28-31.
17. 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.
18. 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.
19. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of ideopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception* 1998; 57: 291-301.
24. 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.
25. 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.
26. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.