

Risici/systemiske effekter af hormonel kontraception

Titel

Hormonel kontraception og tromboembolisk sygdom.

Forfattere:

Navn:	Stilling	Arbejdssted
Malene Mie Caning	Reservelæge	Holbæk Sygehus
Stine Lundgaard Jørgensen	Reservelæge	Hvidovre Hospital
Mette Calundann Noer	Reservelæge	NOH Hillerød
Lærke Marijke Nørholm	Ph.d.-studerende	CAMES, Rigshospitalet
Øjvind Lidegaard (<i>primær intern reviewer</i>)	Professor	Rigshospitalet
Kresten Rubeck Petersen	Overlæge	Herlev Hospital

Arbejdsgruppens medlemmer i øvrigt:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Lars Franch Andersen (<i>tovholder</i>)	Overlæge	NOH Hillerød
Abir Khalil Bchtawi	Reservelæge	OUH
Bashayir Said Muse Issa	KBU-læge	Esbjerg Sygehus
Lea Ankerstjerne	Introlæge	OUH
Camilla Hartvigsen	Introlæge	Sygehus Lillebælt

Korrespondance:

Lars Franch Andersen, lars.franch.andersen@regionh.dk

Status

Første udkast: 2019
Diskuteret af Hindsgavl/DSOG dato: 06.09.2019
Korrigeret udkast dato: 21.11.2019
Endelig guideline dato: 17.05.2020
Guideline skal revideres seneste dato: 2022

Externt review:

Guideline gennemgået af afdelingslæge, ph.d. Maja Hellfritsch Poulsen, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og overlæge, professor, dr.med. Sven O. Skouby (DSOG) og forud for plenargennemgang på guidelinemødet 06.09.2019

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side 2
Forkortelser	side 3
Indledning:	side 3
Litteratursøgningsmetode:	side 3
Emneopdelt litteratur gennemgang:	
P-piller og venøs trombose	side 4
Risikoen for arteriel trombose	side 5
Kliniske aspekter	side 5
Parenterale kombinationspræparater og trombose	side 7
Peroral gestagen-alene og trombose	side 7







Parenteral gestagen-alene præparater og trombose Information	side 8
Screening	side 9
Referencer	side 10
Appendiks 2: Søgeprofiler	side 13

Resume af kliniske rekommandationer:

Kvinder <30 år <i>uden eller med få</i> dispositioner for tromboembolisk sygdom anbefales andengenerations-p-pille med levonorgestrel og 20 µg EE som førstevalg.	B
P-plaster og p-ring er de hormonelle kontraceptionsformer, der indebærer størst risiko for tromboembolisk sygdom; p-plaster pga. højere dosering end den tilsvarende p-pille med norgestimat og p-ring pga. indhold af 3. generations gestagen.	B
Perorale gestagen-alene præparater indebærer ikke risiko for venøs tromboembolisk sygdom og kan med fordel især anvendes af kvinder med øget risiko herfor (>35 år, rygning, tidligere venøs tromboemboli (VTE) eller genetisk disposition til VTE).	A
Parenteral gestagen-alene præparater med lav dosis gestagen (gestagenspiral og implantat ”p-stav”) indebærer ikke en øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom og kan med fordel især anvendes af kvinder med øget risiko herfor (>35 år, rygning, tidligere VTE eller genetisk disposition til VTE).	B
Depot medroxyprogesteronacetat indeholder en relativ høj dosis gestagen og indebærer en øget risiko for VTE sammenlignet anvendelse af ikke-hormonholdig kontraception.	B
Alle kvinder bør informeres om den tromboemboliske risiko ved brug af hormonel kontraception. Der bør desuden informeres om symptomer på VTE mhp tidlig intervention.	C

Tabel 1:

Den relative risiko for venøs trombose blandt brugere af forskellige typer hormonal kontraception stratificeret efter østrogendosis, gestagentyper og administrationsvej. Referencegruppe: ikke-brugere af hormonal kontraception. *

 RR ≥4,5	 RR 2,5-4,4	 RR 1.5-2.4
 RR <1,5	 Begrænsede data	 Data savnes

Østrogen dosis (µg EE)	Norethisteron	Levonorgestrel	Norgestimat	Desogestrel eller etonogestrel	Gestoden	Drospirenon	Andre
Kombinationsprodukter (østrogen og gestagen)							
30-40	3	3	3	6	6	6	CPA 6
20		ca. 2		5		6	
E2	E2V DNG 4.5			E2 NOMAC			
Non oral			Plaster 7	Vaginalring 6			
Gestagen alene							
Oral	1			Desogestrel 1			
Non oral		LNG-IUS 1		P-stav 1.4			MPA 2

E2 = østradiol, E2V = østradiolvalerat, DNG = dienogest, NOMAC = nomegestrol acetat,
CPA = cyproteronacetat, EE = ethinylestradiol, LNG-IUS = levonorgestrel intrauterine system = hormonspiral
MPA = Medroxyprogesteron depot

*RR for venøs trombose er størst i de første tre måneder efter opstart af HC. De i tabellen her angivne RR er *efter* tre måneders brug af hormonal kontraception, hvor risikoen er faldet i forhold til RR initialt.

Forkortelser:

AMI: Akut myokardieinfarkt

CT: Cerebral trombose

VTE: Dyb venøs trombose og lungeemboli tilsammen venøs tromboemboli

EE: Ethinylestradiol

PCOS: Polycystisk ovariesyndrom

Indledning:*Baggrund:***Tromboemboliske sygdomme blandt yngre kvinder**

De tre væsentligste tromboemboliske sygdomme, som kan ramme yngre kvinder, er cerebral trombose (CT), akut myokardieinfarkt (AMI), samt dyb venøs trombose og lungeemboli, tilsammen venøs tromboemboli (VTE).

Blandt unge kvinder (15-30 år) er den hyppigste tromboemboliske komplikation den venøse tromboemboli, som blandt kvinder, der ikke anvender hormonal kontraception, optræder med en incidens på to tilfælde per 10.000 kvinder per år. Blandt kvinder i alderen 30-49 år er incidensen i gennemsnit dobbelt så høj eller fire per 10.000 per år (7). De vigtigste risikofaktorer for udvikling af venøs tromboemboli er øget koagulationsaktivitet (kirurgi, traume, cancer), øget koagulationspotentiale (trombofili) og/eller nedsat venøst flow (parese, immobilisation)[1]. Blandt kvinder i alderen 15-30 år forekommer der 0,6 arterielle tromboser per 10.000 per år, mens der blandt kvinder mellem 30 og 49 år i gennemsnit forekommer fem tilfælde pr. 10.000 kvinder per år. De vigtigste risikofaktorer for arteriel trombose er høj alder, rygning, hyperkolesterolemie, diabetes, hypertension og migræne, især migræne med aura.

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler risikoen for udvikling af tromboembolisk sygdom hos præmenopausale kvinder, der anvender hormonal kontraception. Idet de venøse tromber er de hyppigst forekommende blandt yngre kvinder, har vi valgt at have størst fokus på risikoen for udvikling af venøse tromber, herunder betydningen af gestagentyper, administrationsvej og dosis. Dog omtales også risikoen for arteriel trombose, men her er der ikke kommet ny evidens siden 2015, hvorfor der ikke er væsentlige ændringer i rekommandationerne. Guidelinen er en opdatering af tidligere guideline om samme emne 2015[2].

Guidelinen omfatter ikke tromboserisiko i forbindelse med graviditet. Der henvises til eksisterende guideline fra DSTH "Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum"[3] samt den obstetriske guideline "Venøse tromboemboliske lidelser – profylakse, udredning og behandling", som tager udgangspunkt i DSTHs guideline[4].

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: ultimo maj 2019

Databaser der er søgt i: PubMed

Søgetermer: Se Appendiks 2

Tidsperiode: ubegrænset

Sprogområde: Engelsk

Evidensgradering:

Oxford, version marts 2009.

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling (PICO):

Population: Kvinder 15-49 år

Intervention: Kvinder 15-49 år, der benytter hormonal kontraception.

Comparison: Kvinder 15-49 år, der *ikke* benytter hormonal kontraception.

Outcome: Venøs og arteriel tromboembolisk sygdom.

1. P-piller og venøs trombose

Omkring 400.000 danske kvinder benytter p-piller, først og fremmest på grund af deres gode kontrceptive egenskaber, men også på grund af nogle non-kontrceptive fordele. Blandt yngre kvinder benytter mere end hver anden p-piller. Den væsentligste risiko og bekymring ved brug af p-piller 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 ordinationen også rummer en nøgtern information om de risici og fordele, der måtte være forbundet med brugen af p-piller.

P-pilletyper

Tidligere indeholdt alle p-piller på markedet samme type østrogen: ethinylestradiol (EE).

De forskellige præparater adskilte sig kun ved EE-dosis, gestagendosis og gestagentyper. I 2009 kom første p-pille med naturligt østrogen (østradiolvalerat = E2V) på markedet i Danmark og i 2012 kom et præparat indeholdende mikroniseret østradiol (E2). Risikoen for tromboemboliske komplikationer ved brug af disse nye p-piller er endnu ikke fuldt videnskabeligt undersøgt.

Østrogendosis

På det danske marked findes i dag p-piller med 30-40, 30 og 20µg EE. Det er evidenter, at risikoen for udvikling af tromboembolisk sygdom ved brug af p-piller er mindsket i takt med reduktionen i p-pillernes østrogendosis[5,6]. Fra starten af 1980-erne har p-piller med 30-40µg EE domineret markedet. For de nye p-piller med østradiol (E₂V eller E₂) kan man for praktiske formål regne med at 2mg E₂/E₂V svarer til 10-20µg EE.

Gestagentyper

Traditionelt klassificeres p-piller i generationer efter gestagentyper. Med introduktionen af nyere p-piller, der ”går på tværs” af generationerne hvad angår østrogendosis og gestagentyper, kan generationsnomenklaturen siges at være noget forældet. Da der dog endnu ikke er konsensus om en inddeling, der bedre klassificerer p-piller efter farmakodynamiske egenskaber, har vi i nærværende guideline valgt indtil videre at bibeholde opdelingen i generationer.

Første-generation gestagener omfatter de typer, som blev markedsført først, i Danmark væsentligst p-piller med *norethisteron*. Anden-generationsgestagenerne omfatter *norgestrel*, *levonorgestrel* og *norgestimat*, mens tredje-generationsgestagener udgøres af *desogestrel* og *gestoden*. Endelig er der fjerde-generationsgestagen, som på det danske marked udgøres af *drospirenon*. Nomegestrolacetat, (NOMAC), der anvendes i nyere p-piller med østradiol, er et progesteronderiveret gestagen af 19-norprogesteron typen og indgår ikke i den sædvanlige generationsklassifikation. Dienogest samt cyproteronacetat indgår begge i kombinationspræparater, men kan ikke klassificeres i den traditionelle generationsklassifikation.

Risikoen for venøs tromboemboli

Risikoen for venøs trombose blandt brugere af p-piller afhænger i dag i mindre grad af østrogendosis og primært af gestagentyper (Tabel 1) [7,8]. Således øger p-piller med de gamle første -og andengenerations-gestagener risikoen omkring 3 gange, mens p-piller med de nyere tredje - og fjerdegenerations-gestagener øger risikoen 5-6 gange, afhængigt af østrogendosis. De angivne relative risici er et vægtet gennemsnit fra nyere publikationer om emnet [7–21]. Beregnet på en basisincidens af venøs trombose for alderen 20 år, 30 år og 40 år på henholdsvis 1, 3 og 5 per 10.000 per år er den absolutte risiko for udvikling af venøs trombose per 10.000 år henholdsvis 3, 9 og 15 ved brug af første- og andengenerationsgestagener, mens den absolutte risiko per 10.000 år ved brug af tredje- og fjerdegenerations gestagener ligger på henholdsvis 5, 15 og 25. Der er en væsentlig konsistens mellem resultaterne fra de to største og seneste studier på området [10,18]. Det fremgår også, at p-piller med en relativt høj østrogendosis (30µg EE) med ældre gestagener indebærer mindre risiko for venøs trombose end en østrogen lavdosis p-pille (20µg EE) med de nyere gestagener.

Ud fra resultater fra hidtidige undersøgelser må man konkludere, at kombinationen med 20µg EE og andengenerationsgestagenet levonorgestrel indebærer den laveste risiko for udvikling af venøs trombose og derfor bør være førstevalg[13].

Risikoen for arteriel tromboemboli

Brugen af hormonel kontraception indebærer en væsentlig mindre risiko for arteriel trombose (CT og AMI) i forhold til venøs trombose. Gestagen alene indebærer ikke nogen signifikant øgning af risikoen for arteriel trombose. Blandt brugere af kombinations-p-piller øger middeldosis p-piller med anden- og fjerdegenerations gestagener samt lavdosis tredje-generationsgestagener risikoen med en faktor 1,5; middeldosis p-piller med tredje-generationsgestagener øger risikoen med faktor 2, mens den største risiko findes blandt brugere af vaginalring og plaster-kontraception[20,22]. I den danske kohorte fra 2012 fandt man, at risikoen var øget med en faktor 0,9-1,7 ved brug af orale

kontraceptiva som indeholder 20µg EE, og en faktor 1,3-2,3 ved 30-40µg EE med små forskelle i risikoen afhængig af gestagentype[22].

I modsætning til fundene ved venøs trombose ses der ikke nogen væsentlig ændring i risikoen for arteriel trombose med varigheden af brugen.

Kliniske aspekter

Den absolutte risiko for udvikling af tromboemboliske komplikationer øges markant med stigende alder, hvilket bør have in mente i klinisk praksis. Det er dog vigtigt, at man altid laver en individuel vurdering af hver enkelt kvinde og tilpasser rådgivningen hendes profil.

Kvinder under 30 år

For yngre kvinder (<30 år) uden (kendt) disposition for venøs trombose anbefales en p-pille med et andengenerationsgestagen som førstevalg. Da risikoen for arteriel trombose er lav blandt yngre kvinder, kan kvinder en enkelt risikofaktor for til disse tilstande (f.eks. diabetes, rygning og overvægt) godt anvende p-piller. Da der ikke er nogen væsentlig forskel på risikoen for arteriel trombose ved anvendelse af forskellige gestagentyper, vægter hensynet til de venøse tromber højest, og anbefalingen er derfor stadig en andengenerations-p-pille med lavest mulige østrogenosis som førstevalg. En del kvinder kan have forsøgt en andengenerations-p-pille og ophørt grundet bivirkninger. Disse kvinder kan overveje gestagen-alene præparater (beskrevet nedenfor) eller alternativt kan kvinder *uden* disposition for venøs trombose overveje tredje – eller fjerdegenerations-p-piller, såfremt de informeres om den derved fordoblede risiko for venøs trombose i forhold til brug af anden generations-p-piller samt om henvendelse til læge ved symptomer på trombose. Til kvinder med genetisk disposition for venøs trombose anbefales generelt rene gestagen-præparater (eks. levonorgestrelspiralel).

Kvinder over 30 år

Med stigende alder vejer risikofaktorer i forhold til både venøs og arteriel trombose tungere i den kliniske beslutningsproces vedrørende brugen af kontraception. Hvis en kvinde er disponeret for enten venøs eller arteriel trombose (kendt trombofili, rygning, tidligere venøs eller arteriel trombose, familiær disposition og alder >30 år), anbefales generelt gestagen-alene produkter (f.eks. levonorgestrelspiralel) der, uden at øge risikoen for tromboemboliske komplikationer, både forhindrer graviditet og samtidig kan mindske de blødningsgener, som en del kvinder oplever i sidste halvdel af deres fertile periode.

Kvinder med sygdomme, som behandles med p-piller

En række tilstande, eksempelvis PCOS og akne, behandles med p-piller. En del af disse kvinder oplever bedre effekt af præparater med nyere gestagentyper, og i disse tilfælde kan den øgede risiko for venøs trombose opvejes af indikationen for at behandle deres sygdom eller tilstand. Som for alle andre er information vedrørende den øgede risiko for og symptomerne på venøs trombose væsentlig ved opstart af behandlingen.

Der foreligger ingen sammenlignende studier af effekten på endometriose af p-piller med forskelligt østrogenindhold eller gestagenkomponent – således kan der som udgangspunkt ikke anbefales nyere gestagener til kvinder med endometriose. P-piller indeholdende cyproteronacetat (CPA) er under skærpet overvågning, og i medicin.dk anbefales, at behandling med CPA seponeres 3-4 cycli efter at symptomer som akne, svær seboré, hirsutisme eller androgen alopeci er forsvundet.

Behandlingen kan om nødvendigt genoptages ved recidiv.

Skal kvinder, som har anvendt tredje- og fjerde generationsgestagener i flere år uden problemer, skifte til første- og anden generationsgestagener?

Efter de første måneders brug ligger risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer stabilt (svarende til de relative risici angivet i tabel 1.) Det betyder, at man, uanset hvornår man skifter fra et høj-risiko til et lav-risiko produkt, vil halvere sin risiko for udvikling af venøs trombose [18,23]. Vejledende kan her være den enkelte kvindes egne erfaringer med andengenerations-p-piller. Hvis kvinden tidligere har forsøgt og ikke trivedes med disse, kan man argumentere for at fortsætte med høj-risiko præparatet. Hvis kvinden derimod aldrig har prøvet et lav-risiko præparat, bør man diskutere et skift og efterfølgende lade sig vejlede af, hvordan kvinden trives med dette.

Resume af evidens

Evidensgrad

Brug af p-piller med de ældre første- og andengenerationsgestagener indebærer en ca. 3 gange øget relativ risiko for VTE i forhold til kvinder der ikke bruger p-piller.	2a
Brug af p-piller med de nyere tredje- og fjerdegenerationsgestagener øger den relative risiko for VTE med 5-6 gange.	2a
P-piller med en relativt høj østrogendosis (30µg EE) med ældre gestagener indebærer mindre risiko for VTE end en østrogen lavdosis p-pille (20µg EE) med de nyere gestagener.	2a
Den absolutte basisrisiko for trombose som de relative risici skal ganges med er 1, 3 og 5 per 10.000 per år, når en kvinde er henholdsvis 20, 30 og 40 år.	2a

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kvinder <30 år uden eller med få dispositioner for tromboembolisk sygdom anbefales andengenerations-p-pille med lavest mulige østrogendosis som førstevalg.	B
Kvinder ≥30år og/eller er disponeret for enten venøs eller arteriel trombose, anbefales generelt gestagen-alene produkter.	B
P-piller med 20µg EE og andengenerationsgestagenet levonorgestrel indebærer den laveste risiko for udvikling af venøs trombose og anbefales derfor som førstevalg.	B
Kvinder, hvor p-piller anvendes som led i en behandling (f.eks. PCOS og akne), kan opleve bedre effekt af præparater med nyere gestagentyper. Kvinderne bør grundigt informeres om den øgede risiko for samt symptomer på venøs trombose, særligt da PCOS i sig selv indebærer en fordobling af risikoen for venøs trombose.	B

2. Parenterale kombinationspræparater og trombose

Der findes ét tilgængeligt p-plaster (ethinylestradiol+norelgestromin, 203+33,9µg/24timer) og én p-ring (ethinylestradiol+etonogestrel, 120+15 µg/24 timer) på det danske marked aktuelt. Begge gestagener tilhører 3. generationsgruppen. Der er i et stort dansk kohortestudie fundet en relativ risiko (RR) på 7,9 og 6,5 for VTE hos hhv. p-plaster- og p-ringbrugere i forhold til ikke-brugere af hormonel kontraception[24]. P-plaster er således det produkt, der øger risikoen for VTE mest af de hormonelle kontraceptiva [18,24]. Vi har ikke identificeret andre studier, der sammenligner brugen af p-plaster og p-ring med ikke-brugere, hvorfor rekommandationerne alene baseres på dette studie. Fra samme kohorte findes en øget risiko for CT ved anvendelse af både p-plaster; RR = 3.2 (0.8-12.6), samt p-ring; RR = 2.5 (1.4-4.4) sammenlignet med ikke-brugere. Incidensen af AMI var i kohorten for lav til at kunne give pålidelige estimater [22].

P-plaster og p-ring indebærer således den største risiko for tromboembolisk sygdom, dels pga. højere systemisk hormondosis end ved den tilsvarende p-pille med norgestimat, dels pga. indhold af 3. generations gestagen.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er en 7,9 gange forhøjet risiko for VTE og en 3 gange forhøjet risiko for CT ved brug af p-plaster ift. ikke-brugere.	2b
Der er en 6,5 gange forøget risiko for VTE og en fordoblet risiko for CT ved brug af p-ring ift. ikke-brugere.	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

P-plaster og p-ring indebærer den største risiko for tromboembolisk sygdom, for førstnævnte pga. højere dosering end den tilsvarende p-pille med norgestimat og for sidstnævnte pga. indhold af 3. generations gestagen.	B
--	---

3. Peroral gestagen-alene og trombose

Disse præparater omfatter minipiller (høj- og lavdosis) samt orale kontraceptiva til postcoital kontraception. Præparaterne indeholder henholdsvis:

- Norethisteron 0,35 mg (lavdosis)
- Desogestrel 75 µg. (højdosering)
- Levonorgestrel 1,5 mg engangsdosis (postcoital kontraception)

Perorale gestagen-alene præparater er ikke forbundet med øget risiko for VTE, hverken for brugere af 1. eller 3. generations gestagen. Et systematisk review fra 2016 [25] har inkluderet 26 studier omhandlende risikoen for venøs eller arteriel trombose hos kvinder som anvender gestagen-alene præparater, og her konkluderes, at der ikke er øget risiko for hverken venøs eller arteriel trombose. I en dansk kohorte blev den relative risiko for VTE, fundet til 0,56 (95% CI: 0,29-1,07) [18] for norethisteron og til 0,64 (95% CI: 0,29-1,42)[18] for desogestrel; begge ikke-signifikant forskellig fra kvinder, der ikke anvendte hormonel antikonception.

Minipiller kan derfor med fordel anvendes af kvinder over 35 år, af rygere, samt ved andre kontraindikationer (fx genetisk disposition) mod kombinationspræparater.

Resume af evidens

Evidensgrad

Perorale gestagen-alene præparater øger ikke risikoen for VTE eller CT.	2b
---	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Perorale gestagen-alene præparater indebærer ikke risiko for venøs tromboembolisk sygdom og kan med fordel især anvendes af kvinder med øget risiko herfor (>35 år, rygning, tidligere VTE eller genetisk disposition til VTE).	B
---	---

4. Parenterale gestagen-alene præparater og trombose

De senere år er brugen af parenterale hormonelle kontraceptionsformer steget. LARC (Long-Acting-Reversible-Contraceptive) har vist sig, at være mere effektive end øvrige kontraceptionsformer og bør generelt anbefales som førstevalg til kvinder med behov for svangerskabsforebyggelse [26]. Sammenlignet med p-piller opnås ofte en bedre compliance, hvorved den reelle svangerskabsforebyggende effekt er højere. Desuden opnås effekten ved lavere og mere stabile plasmakoncentrationer af de aktive komponenter.

På grund af en let øget risiko for depressionsudvikling ved gestagen-alene produkter (se guideline om hormonel kontraception og risiko for depression), især blandt yngre kvinder, kan man ofte med fordel teste de yngre kvinder med minipiller i tre måneder, såfremt de aldrig har anvendt hormonel

kontraception tidligere. Hvis de humørmæssigt tåles godt, vil der være stor sandsynlighed for, at de også vil tåle en gestagenspiral eller p-stav godt.

Parenteral gestagen-alene præparater omfatter:

- Gestagenspiral.
Levonorgestrel med 13,5 til 20µg/døgn. Virkning 3-5 år afhængig af præparat.
- Implantat ”p-stav”.
Etonogestrel; 3. generationsgestagen. 1 implantat indeholder 68mg. Virkning op til 3 år.
- Depot-gestagen til intramuskulær injektion.
Medroxyprogesteronacetat; 2. generations gestagen. Injektion med 150mg til 3 mdr.

Risiko for venøs trombose

I et systematisk review fra 2016 med 26 artikler fandt man overordnet ingen signifikant øget risiko for tromboembolisk (arteriel og venøs) sygdom ved brug af gestagen-alene kontraception sammenlignet med ikke-brugere (inklusive peroral gestagen) [27].

Gestagenspiral frigiver en lav, daglig dosis af levonorgestrel, og flere studier viser ingen øget risiko for tromboembolisk sygdom [24,27,28].

For implantatet ”p-stav” (etonogestrel) findes kun få studier, der samlet ikke finder øget risiko for tromboembolisk sygdom (ikke-signifikant); henholdsvis OR 0.9 (0.5-1.6) og OR 1.4 (0.58-3.38) sammenlignet med ikke-brugere af hormonel kontraception [24,29].

Depot medroxyprogesteronacetat indeholder en relativ høj dosis af progesteron, og få nyere studier har påvist en 2-3 gange øget risiko for venøs trombose ved brugen [28,29].

Et mindre svensk studie fra 2014 sammenlignede 948 cases med førstegangs venøs tromboembolisk episode med 902 kontroller, og fandt at brug af ”høj-dosis” gestagen-alene (injektion medroxyprogesteronacetat) øger risikoen for venøs tromboembolisk sygdom signifikant; Adj.* OR 2.2 (1.3-4.0). (*Justeret for BMI, rygning og immobilisering) [29].

Et andet, mindre case-kontrol studie fra Holland fra 2010 fandt også en signifikant øget risiko for venøs trombose; Adj.* OR 3.0 (1.2-7.5) (*Justeret for BMI, positiv familier disposition for trombose og rygning), dette baseret på kun 20 cases mod 15 kontroller[28].

Resume af evidens

Evidensgrad

Gestagenspiral indebærer ikke øget risiko for tromboembolisk sygdom.	3a
Implantat ”p-stav” indebærer ikke øget risiko for tromboembolisk sygdom.	3b
Depot-gestagen (MPA) indebærer en 2-3 gange øget risiko for venøs trombose sammenlignet med anvendelse af ikke-hormonel kontraception.	3a

Kliniske rekommandationer

Styrke

Parenteral gestagen-alene præparater med lav dosis gestagen (gestagenspiral og implantat ”P-stav”) indebærer ikke en øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom, og kan med fordel især anvendes af kvinder med øget risiko herfor (>35 år, rygning, tidligere VTE eller genetisk disposition til VTE).	B
Depot medroxyprogesteronacetat indeholder en relativ høj dosis gestagen og indebærer en øget risiko for VTE sammenlignet med anvendelse af ikke hormonholdig kontraception.	B

Information:

Information til kvinder som ordineres hormonal kontraception af kombinationstypen.

Alle brugere af kombinationspræparater bør informeres om den øgede risiko for venøs trombose, samt anbefales at kontakte læge ved symptomer på en dyb venøs trombose (lægsmerter, hævelse) eller lungeemboli (hoste, dyspnø).

For kvinder over 30 år bør man også informere om symptomerne på cerebral trombose, da tidlig diagnostik og behandling også her kan være af vital betydning.

Endelig bør kvinderne informeres om de omstændigheder som bør lede til seponering af kombinationsprodukter. Det drejer sig om enhver form for trombose, nyudviklet migræne med aura-fænomener, akut eller kronisk parenchymatøs leversygdom, vanskeligt traktabel hypertension, diabetisk nefropati eller andre senkomplikationer, konstatering af genetisk disposition til tromboembolisk sygdom.

Screening:

Skal man screene kvinder for genetisk disposition til venøs trombose (trombofili) før man ordinerer hormonal kontraception?

Generel screening for trombofili anbefales ikke pga. høj cost-efficacy ratio. Også selekteret screening anbefales i mindre grad nu end tidligere. Som hovedregel bør en trombofili-udredning kun foretages hos kvinder, hvor svaret forventes at have en betydning for valget af kontraception. Familiær disposition til venøse tromboser i form af venøse tromboser blandt førstegrad-slægtninge før 50-års alderen, bør ikke føre til koagulationsudredning forud for ordinationen af kontraception. Baseret på deres familiære fænotype alene har disse kvinder en uacceptabel høj risiko for udvikling af venøs trombose ved brug af kombinations p-piller, som derfor vil være kontraindicerede uanset resultatet af en koagulationsudredning.

Referenceliste:

1. Tromboemboliske sygdomme [Internet]. [cited 2019 Jul 3]. Available from: <https://pro.medicin.dk/sygdomme/sygdom/318285>
2. Lidegaard Referenter Ø, Rubeck Petersen K, Vestgaard M, Nilsson C, Skouby SO, Franch Andersen L, et al. Hormonel kontraception og trombose Arbejdsgruppens medlemmer Korrespondance til forfatter [Internet]. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/56dc352759827e888a967c4d/1457272104072/pp-tromboses+.pdf>
3. Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum-risikovurdering, profylakse og behandling; retningslinjen udarbejdet af: Dansk Selskab for Trombose og Haemostase [Internet]. 2014. Available from: www.solomet.dk
4. Venøs tromboemboliske lidelser - profylakse, udredning og behandling. [Internet]. [cited 2019 Aug 20]. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/571627dcf85082a0a4ecbba6/1461069801776/160416+Venøs+tromboemboliske+lidelser+ver+5.0+Sandbjerg+2016.pdf>
5. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière P-O, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 21];353:i2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27164970>
6. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and

- HRT Risk of Thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 21];24:217–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049361>
7. 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* [Internet]. 2007 [cited 2019 May 22];75:344–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434015>
 8. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* [Internet]. 2009 [cited 2019 May 22];339:b2921–b2921. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2921>
 9. Lidegaard O, Bygdeman M, Milsom I, Nesheim BI, Skjeldestad FE, Toivonen J. Oral contraceptives and thrombosis. From risk estimates to health impact. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* [Internet]. 1999 [cited 2019 May 22];78:142–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023878>
 10. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* [Internet]. 2015 [cited 2019 May 22];350:h2135–h2135. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013557>
 11. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 22];347:f5298–f5298. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030561>
 12. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 22];CD010813. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590565>
 13. Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J. Thromb. Haemost.* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 18];13:1576–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.13053>
 14. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* [Internet]. 2009 [cited 2019 May 22];339:b2890–b2890. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679613>
 15. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh T Do. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J. Fam. Plan. Reprod. Heal. Care* [Internet]. 2010 [cited 2019 May 22];36:123–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659364>
 16. 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* [Internet]. 2011 [cited 2019 May 22];342:d2139–d2139. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511804>
 17. 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* [Internet]. 2011 [cited 2019 May 22];342:d2151. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d2151>
 18. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* [Internet]. 2011 [cited 2019 May 22];343:d6423. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d6423>

19. Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Staffa JA, Sidney S, Permanente K, California S, et al. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints FDA Project Officer Kaiser Permanente Northern California (KPNC), Data Coordination and Analysis [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/media/82335/download>
20. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* [Internet]. 2011 [cited 2019 May 22];183:E1319-25. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.110463>
21. Lidegaard Professor Ø, Nielsen Statistician LH, Wessel C, Løkkegaard Senior Registrar E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. 2001 [cited 2019 Apr 28]; Available from: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e2990?tab=related#webextra>
22. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2012 [cited 2019 May 22];366:2257–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693997>
23. Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin. Drug Saf.* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 22];13:1353–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25227335>
24. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* [Internet]. 2012 [cited 2019 May 29];344:e2990. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e2990>
25. Tepper NK, Dragoman M V, Gaffield ME, Curtis KM. Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 22];95:130–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010782416304553>
26. Hormonale kontræceptiva [Internet]. [cited 2019 Apr 28]. Available from: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/149000>
27. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review ☆. [cited 2019 Apr 28]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.014>
28. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The Risk of Deep Venous Thrombosis Associated With Injectable Depot–Medroxyprogesterone Acetate Contraceptives or a Levonorgestrel Intrauterine Device. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* [Internet]. 2010 [cited 2019 Apr 28];30:2297–300. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.110.211482>
29. Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, et al. Association of Venous Thromboembolism With Hormonal Contraception and Thrombophilic Genotypes. *Obstet. Gynecol.* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 28];124:600–9. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201409000-00019>

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Lærke Marijke Nørhølk	Dato 20.11.19
1.2	Arbejdsplads	CAMES Rigshospitalet	
1.3	Post / udvalg	Guidelinegruppe om hormonal kontraception	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke: Har i 2016 fået betalt deltagergebyr til NFOG kongres i Helsinki af Bayer Healthcare. Deltog i en middag under kongressen som de afholdt. Har ikke haft yderligere samarbejde med firmaet.
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

1.0	Personoplysninger
-----	-------------------

1.1	Navn	Malene Mie Caning	Dato	20-11-2019
1.2	Arbejdsplads	Gyn/Obs Holbæk / Mavetarm kir. Køge.		
1.3	Post / udvalg			

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Øjvind Lidegaard	Dato 20-11-2019
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk klinik, RH	
1.3	Post / udvalg	Professor	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anparter, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

1.0	Personoplysninger			
1.1	Navn	Stine Lundgaard Jørgensen	Dato	20/11-2019
1.2	Arbejdsplads	Hvidovre Hospital		
1.3	Post / udvalg	Medforfatter		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

1.0	Personoplysninger			
1.1	Navn	Mette Calundann Noer	Dato	19. november 2019
1.2	Arbejdsplads	Nordsjællands Hospital Hillerød		
1.3	Post / udvalg	Medforfatter		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Lars Franch Andersen	Dato 19. november 2019
1.2	Arbejdsplads	Nordsjællands Hospital Hillerød	
1.3	Post / udvalg	Medforfatter	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anparters, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input checked="" type="checkbox"/>		Hvis ja, hvilke: Undervist ved kursus sponsoreret af fa. Bayer for praktiserende gynækologer
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Appendiks 2: Søgeprofiler

1. P-piller og trombose

("thrombosis"[Title/Abstract]) OR "venous/arterial thrombosis"[Title/Abstract]) AND "contraceptive"[Title/Abstract] (319)

("oral contraception"[Title/Abstract]) AND thrombosis[Title/Abstract] (51)

MeSH-søgning:

("Contraceptive Agents"[Mesh] OR "Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR "Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR "Contraceptives, Oral, Combined"[Mesh] OR "Contraceptives, Oral"[Mesh]) AND ("Thrombosis"[Mesh] OR "Venous Thrombosis"[Mesh]) (212)

2. Parenterale kombinationspræparater og trombose:

((((Contraceptive Agents, Female[Mesh] AND patch) OR ortho evra OR evra OR norelgestromin OR (Contraceptive Devices, Female[Mesh] AND ring) OR nuvaring OR CVR OR (ring AND vagina*) OR (((combin* AND inject*) AND contracept*) OR (((once a month OR monthly) AND inject*) AND contracept*) OR cyclofem OR lunelle OR mesigyna OR cycloprovera)))) AND (((("venous thrombosis"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "venous thrombosis"[All Fields] OR ("deep"[All Fields] AND "vein"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "deep vein thrombosis"[All Fields]) OR DVT[All Fields] OR ("venous thromboembolism" [MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thromboembolism"[All Fields]) OR "venous thromboembolism"[All Fields]) OR (("veins"[MeSH Terms] OR "veins"[All Fields] OR "venous"[All Fields]) AND ("thromboembolism"[MeSH Terms] OR "thromboembolism"[All Fields] OR ("thromboembolic"[All Fields] AND "event"[All Fields]) OR "thromboembolic event"[All Fields])) OR VTE[All Fields] OR PE[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "embolus"[All Fields]) OR "pulmonary embolus"[All Fields])) OR (("cerebrovascular disorders"[MeSH Terms] OR ("cerebrovascular"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "cerebrovascular disorders"[All Fields]) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields]) OR (((("brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields]) OR ("cerebrum"[MeSH Terms] OR "cerebrum"[All Fields] OR "cerebral"[All Fields] OR "brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields])) AND (("infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields]) OR ("ischaemia"[All Fields] OR "ischemia"[MeSH Terms] OR "ischemia"[All Fields]) OR ("embolism"[MeSH Terms] OR "embolism"[All Fields]) OR ("thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis"[All Fields])))) OR ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "attack"[All Fields]) OR "heart attack"[All Fields]) OR ("myocardial infarction" [MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]))).

3. Peroral gestagen-alene og trombose:

1. Progestin-only[All Fields] AND ("infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields])
2. (peroral[All Fields] AND ("contraceptive agents"[Pharmacological Action] OR "contraceptive agents"[MeSH Terms] OR ("contraceptive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "contraceptive agents"[All Fields] OR "contraceptives"[All Fields])) AND ("thromboembolism"[MeSH Terms] OR "thromboembolism"[All Fields])

3. progestin-only[All Fields] AND ("venous thromboembolism"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thromboembolism"[All Fields]) OR "venous thromboembolism"[All Fields])

4. Parenterale gestagen-alene præparater og trombose:

1. ("veins"[MeSH Terms] OR "veins"[All Fields] OR "venous"[All Fields]) AND trombosis[All Fields] AND users[All Fields] AND ("parenteral nutrition"[MeSH Terms] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields]) OR "parenteral nutrition"[All Fields] OR "parenteral"[All Fields]) AND hormonal[All Fields] AND ("contraception"[MeSH Terms] OR "contraception"[All Fields])

2. ("venous thrombosis"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "venous thrombosis"[All Fields]) AND users[All Fields] AND non-oral[All Fields] AND hormonal[All Fields] AND ("contraception"[MeSH Terms] OR "contraception"[All Fields])

3. ("venous thrombosis"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "venous thrombosis"[All Fields]) AND users[All Fields] AND iud[All Fields]

4. ("venous thrombosis"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "venous thrombosis"[All Fields]) AND users[All Fields] AND ("etonogestrel"[Supplementary Concept] OR "etonogestrel"[All Fields] OR "implanon"[All Fields])

5. "venous thrombosis"[All Fields] AND users[All Fields] AND ("etonogestrel"[Supplementary Concept] OR "etonogestrel"[All Fields] OR "implanon"[All Fields])

6. ("etonogestrel"[Supplementary Concept] OR "etonogestrel"[All Fields] OR "implanon"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis"[All Fields])