

# P-piller og trombose

Øjvind Lidegaard, Anne Vibeke Schiødt, Erik Fangel Poulsen

Ugeskr. Læger 2001; 163 (34): 4549-53.

Formålet med denne artikel er at give en opdateret status vedrørende de tromboemboliske risici ved brug af p-piller. De mere generelle forhold vedrørende p-piller og ordination af disse samt en drøftelse af retningslinjer for ordination af p-piller til kvinder med særlige risici er bragt i to selvstændige artikler (1, 2).

## P-piller og trombose

Få områder har været genstand for så intens en epidemiologisk kortlægning som p-piller og tromboembolisk sygdom. Når dette emne knapt 40 år efter, at de første p-piller blev frigivet, fortsat drøftes ivrigt, skyldes det dels, at mere end 80 mio kvinder benytter p-piller, dels at stadig nye p-pilletter har set dagens lys, og endelig at løbende nye studier afdækker nye aspekter af dette ikke ukomplicerede område.

## P-pilletter

Selv om der fx i Danmark er mere end 30 forskellige præparater på markedet, er der kun tre komponenter, som varierer, nemlig østrogendosis, gestagendosis og gestagen type. Alle p-piller indeholder samme type østrogen; ethinylestradiol (EE).

## Østrogendosis

P-piller 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. Baggrunden for tilbagetrækningen af de højøstrogene p-piller var flere studier, som dokumenterede en øget tromboembolisk risiko blandt brugere af p-piller, hvis størrelse var korreleret positivt til østrogendosis. Der er fortsat generel konsensus om, at risikoen for udvikling af i hvert fald arterielle tromboser, som p-pillebrug måtte afstedkomme, er mindsket i takt med reduktionen i p-pillernes østrogendosis. Fra starten af 1980'erne har p-piller 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. Man inddeler gestagenerne i generationer. Første generation omfatter de typer, som blev markedsført først, i Danmark væsentligt p-piller med norethisteron. Anden-generations gestagenerne omfatter *norgestrel* og *levonorgestrel*. *Norgestimat* blev introduceret samtidig med de nye tredje-generations

gestagener *desogestrel* og *gestoden*. Da hovedparten imidlertid metaboliseres til levonorgestrel, er det mest logisk at rubricere norgestimat sammen med anden-generations gestagenerne. Tabel 1 viser de på det danske marked tilgængelige kombinationer af østrogendoser og gestagentyper. Samtidig er angivet den procentuelle fordeling af de forskellige kombinationer i en tilfældig stikprøve omfattende 3.130 kvinder i alderen 15-44 år, gennemført i årene 1996, 1997 og 1998 (Lidegaard, personlig meddelelse).

## 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 attacke (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 2 (3). Ved vurderingen af den kliniske betydning af tromboemboliske sygdomme er det imidlertid ikke nok blot at se på incidens- og mortalitetsrater. Følgeeffekterne blandt de, som overlever, og langtidsoverlevelsen er også væsentlig. Som det fremgår af Tabel 2, har omkring en tredjedel af de, som rammes af en arteriel trombose, væsentlige langtidspåvirkninger. Langtidsoverlevelsen påvirkes væsentligt efter AMI, kun beskedent efter cerebral trombose, og næsten ikke efter VTE.

## P-piller og cerebral trombose

Der forekommer i Danmark 150 cerebrale tromboemboliske attacke blandt 1 mio kvinder i fertil alder pr. år (Tabel 2). Mortaliteten er 2-3%, og omkring en tredjedel af de, som rammes heraf, vil have langvarige følgeeffekter af deres sygdom. Ældre studier, som har kortlagt risikoen for cerebral trombose blandt brugere af p-piller, er mindre relevante i dag, fordi de moderne lavdoserede p-piller synes at indebære en væsentligt mindre risiko end de ældre højdoserede p-piller. I Tabel 3 er opført nyere studier, som har kortlagt risikoen ved de moderne p-pilletter (4-6).

Som det fremgår af tabellen indebærer også brugen af de nye lavdoserede p-piller en øget risiko for udvikling af cerebral trombose. Risikoen er muligvis større blandt brugere af p-piller med anden-generations gestagener (signifikant øget i tre ud af tre studier med odds ratioer på mellem 2,3 og 2,7) end blandt brugere af p-piller med tredje-generations gestagener, hvor risikoen var øget signifikant i to af tre studier, med risiko estimater på 1,3,

1,7 og 3,4. Et amerikansk studium, hvor hovedparten af p-pillebrugerne havde benyttet en lavdosis p-pille med første-generations gestagen fandt ingen øget risiko for cerebral trombose blandt brugere af pp sammenlignet med ikke brugere; OR 1.1 (7).

### **P-piller 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 2). 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 syv nyere studier vedrørende risikoen for at udvikle AMI ved brug af p-piller (8-14). Resultaterne af disse syv studier fremgår af Tabel 4. Det ses, at p-piller generelt indebærer mindre risiko for AMI end for CTA (og VTE). Af de fem nyere studier, som specifikt har kortlagt risikoen blandt brugere af p-piller med hhv. anden- og tredje-generations gestagener, fandt kun det Transnationale studium (10) en signifikant øget risiko for AMI blandt brugere af p-piller med anden-generations gestagener. Tre af de fem studier fandt en lavere risiko blandt brugere af p-piller med tredje-generations gestagener end med anden-generations gestagener, forskellen var signifikant i det ene (det Transnationale), mens de to seneste og største ikke kunne bekræfte denne forskel. Hvis risikoen for AMI er øget ved brug af lavdosis p-piller, 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 øget 4-12 gange, afhængigt af hvor mange cigaretter man ryger. Tager man p-piller øges denne risiko yderligere 50%. Er man ryger, er der derfor et rationale i at benytte p-piller med lav dosis østrogen.

### **P-piller 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 2). 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 p-piller og VTE. De ti nyeste er opført i Tabel 5 (15-25). 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 højøstroge p-piller. Der synes således ikke at være indtruffet samme

reduktion i den med p-piller forbundne risiko for udvikling af VTE, som vi så det med de arterielle tromboser. Fælles for de ti studier i Tabel 5 er endvidere, at de har udregnet specifikke risikoestimer for p-piller med hhv. anden- og tredje-generations p-piller. Som det fremgår, har alle studierne fundet større risiko for VTE blandt brugere af p-piller med tredje-generations gestagener end blandt brugere af p-piller med anden-generations gestagener. Forskellen er signifikant i otte af de 10 publikationer.

Disse overraskende fund har været genstand for intense videnskabelige drøftelser. Fokus i denne drøftelse har været, hvorvidt selektionsforhold mellem brugere af p-piller med henholdsvis anden- og tredje-generations gestagener kunne forklare forskellene eller dele af dem, eller der er tale om en reel forskel i risikoen for at udvikle VTE.

Generelt styrker følgende epidemiologiske forhold mistanken om, at relationen er kausal:

- 1 Der er konsistente fund i de forskellige epidemiologiske studier
- 2 Forekomsten af VTE blandt yngre steg selektivt blandt kvinder på det tidspunkt, hvor p-piller med tredje-generations gestagener blev introduceret.
- 3 De gennemførte studier har taget højde for relevante confoundere (andre risikofaktorer med association til brug af p-piller).
- 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 p-piller med tredje-generations gestagener faldt væsentligt i midten af 1990'erne (England, Norge og Tyskland).

### *Konsistens*

Bortset fra det først anførte studie (18) er der en acceptabel og god overensstemmelse mellem de forskellige nyere studier. Forskellen mellem studierne er lidt større for p-piller med tredje-generations gestagener, hvilket delvis kan tilskrives, at risikoen falder med varigheden af brugen, således at de angivne risikoestimer vil være afhængig af fordelingen af brugere i relation til længden af deres brug af p-piller.

### *Udvikling i VTE over tid blandt yngre kvinder og mænd*

Et nyt dansk studium har påvist, at forekomsten af VTE blandt yngre kvinder steg med omkring 17% i den periode, p-piller med tredje-generations gestagener blev introduceret (26). 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 p-piller) 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 p-piller specielt hyppigt ordineres til risiko-kvinder, således at denne gruppe kvinder med øget risiko systematisk er blevet skiftet over på p-piller med tredje-generations gestagener. Endvidere at der er særligt mange kort-tidsbrugere blandt de nye p-pillebrugere, som typisk får ordineret nyere p-piller (med tredje-generations gestagener). Begge forhold kan være en fejlkilde i 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 p-piller udøver deres effekt, og som kan forklare forskellen i de epidemiologiske fund, nemlig en specifik påvirkningen af APC-resistensen (27). 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 p-piller?*

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 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 (28). 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 (29). De metodologiske forhold i sidstnævnte opgørelse fremstår mere overbevisende end i førstnævnte analyse.

#### *P-piller 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 p-piller med anden- henholdsvis tredje-generations gestagener, og at sidstnævnte således foreløbig må formodes at indebære en risiko for udvikling af VTE som ligger lidt over risikoen blandt brugere af p-piller med anden-generations gestagener. 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-pillettepe**

Som det fremgår, tyder meget på, at der er en differentieret risiko for udvikling af tromboser ved brug af p-piller 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 p-piller til kvinder med særlig disposition for venøs trombose (overvægt, familiær disposition, genetisk disposition), vil det derfor være nærliggende foreløbig at vælge en p-pille med et anden-generations gestagen. Ordinerer man omvendt p-piller 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 p-pille med et tredje-generations gestagen. Til kvinder uden særlig risiko for tromboembolisk sygdom kan man ordinere alle lavdoserede p-piller. Denne rekommandation er der generel skandinavisk tilslutning til (30).

#### **Information om risiko for tromboemboli ved ordination af p-piller**

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 p-piller øger sin risiko for VTE svarende til, at man var fem år ældre, og for cerebral trombose svarende til at man var to år ældre. Det giver ofte kvinden en bedre forståelse af risikoens reelle omfang. Ordination af p-piller til kvinder med risikofaktorer kræver særlig grundig information og drøftelse, jf. (2).

## Referencer

1. Lidegaard Ø, Schiødt AV, Poulsen EF. P-piller. Generelle forhold. Ugeskr Læger 2000; 162: submitted.
2. Lidegaard Ø, Poulsen EF, Schiødt AV. P-piller til kvinder med særlige risici. Ugeskr Læger 2000; 162: submitted.
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. Cerebral thrombosis and oral contraceptives. A five-year nation-wide case-control study. [Abstract]. Eur J Contraception & Reprod Health 2000; 5: suppl. 1, 29.
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. 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.
15. 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.
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 nation-wide case-control study [Abstract]. Eur J Contraception Reprod Health Care, 2000; 5: suppl 1, 28.

26. Mellemkjær 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

**Table 1**

*Available combinations of oral contraceptives in Denmark  
according to oestrogen dose and progestagen types.*

*The percentage distribution of use of these combinations in a random  
sample of 3,130 Danish women 15-44 years old 1996-1998 is indicated.*

	Norethis- terone 1 <sup>st</sup> gen.	Norgestrel Levonorgestrel 2 <sup>nd</sup> gen.	Norges- timate 2 <sup>nd</sup> gen	Desogestrel 3 <sup>rd</sup> gen.	Gestodene 3 <sup>rd</sup> gen.
50mcg EE	1.9	1.2			
30-40mcg EE	6.7	13.5	11.3	7.2	41.8
20mcg EE				10.9	3.1
POP	1.9	0.3			

EE= ethinylestradiol. Mcg= microgram. POP= progestagen only pills=minipiller

**Table 2**

*Thromboembolic diseases in non-pregnant women 15-44 years (3).*

DK 1980-93	CTA	AMI	VTE
Incidence per mio	150	60	170
Mortality per mio	3.0	15	2.3
Case-fatality rate	2.3%	25%	1.3%
Severe disability among survivors	30%	30%	5%
Long-term survival	↓	↓↓	→

CTA = cerebral thromboembolism = thrombotic stroke + transitory cerebral ischaemic attack

AMI = acute myocardial infarction,

VTE=venous thromboembolism = deep venous thrombosis + pulmonary embolism

**Table 3**

*Studies assessing the risk of thrombotic stroke in users of oral contraceptives. Listed according to period of data sampling (PDS).*

<b>CTA Study (ref)</b>	<b>Natio-nality</b>	<b>PDS</b>	<b>Cases/controls</b>	<b>Risk estimate for 2<sup>nd</sup> gen.</b>	<b>Risk estimate for 3<sup>rd</sup> gen.</b>
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)

2<sup>nd</sup> gen. = oral contraceptives with second generation progestagens  
(levonorgestrel/norgestimate)

3<sup>rd</sup> gen. = oral contraceptives with third generation progestagens (desogestrel/gestodene)

CTA = cerebral thromboembolic attacks = thrombotic strokes + TIA

TIA= transitory cerebral ischaemic attacks

**Table 4**

*Studies assessing the risk of myocardial infarction (AMI) in users of oral contraceptives. Listed according to period of data sampling (PDS).*

<b>AMI Study (ref)</b>	<b>Natio-nality</b>	<b>PDS</b>	<b>Cases/controls</b>	<b>Risk estimate for 2<sup>nd</sup> gen.</b>	<b>Risk estimate for 3<sup>rd</sup> gen.</b>
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)
Lidegaard (14)	DK	94-98	264/4054	1.2 (0.6-2.3)	1.8 (1.1-3.0)

2<sup>nd</sup> gen. = oral contraceptives with second generation progestagens (levonortestrel/norgestimate)

3<sup>rd</sup> gen. = oral contraceptives with third generation progestagens (desogestrel/gestodene)

**Table 5**

*Studies assessing the risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives. Listed according to period of data sampling (PDS).*

<b>VTE Study (ref)</b>	<b>Natio- nality</b>	<b>PDS</b>	<b>Cases/ controls</b>	<b>Risk estimate for 2<sup>nd</sup> gen.</b>	<b>Risk estimate for 3<sup>rd</sup> gen.</b>
Andersen (15)	DK	77-95?	67/134	5.2 (1.6-16.4)	48 (5.6-423)
Blomenkamp (16)	NL	88-92	126/159	3.8 (1.7-8.4)	8.7 (3.9-19.3)
WHO (17)	Europe	89-93	433/1044	3.6 (1.4-7.9)	7.4 (4.2-12.9)
Jick (18)	UK	91-94	80/cohort	1 (reference)	1.8 (1.0-3.2)
Spitzer (19)	Europe	91-95	471/1772	3.2 (2.3-4.3)	4.8 (3.4-6.7)
Lewis (20)	Europe	93-95	502/1864	2.9 (1.9-4.2)	2.3 (1.5-3.5)
Farmer (21)	UK	91-95	85/cohort	3.1* (2.1-4.5)	5.0* (3.7-6.5)
Lidegaard (22)	DK	94-95	375/1041	1.8 (1.1-2.9)	3.2 (2.3-4.4)
Todd (23)	UK	92-97	99/cohort	1 reference	1.4 (0.7-2.8)
Bloemenkamp (24)	NL	94-98	185/591	3.7 (1.9-7.2)	7.0 ( ? )
Lidegaard (25)	DK	94-98	987/4054	2.9 (2.2-3.8)	4.0 (3.2-4.9)

\*: absolute risk per 10,000 women per year

2<sup>nd</sup> gen. = oral contraceptives with second generation progestagens (levonortestrel/norgestimate)

3<sup>rd</sup> gen. = oral contraceptives with third generation progestagens (desogestrel/gestodene)