



P-pille analyse

Med fokus på brugere og bivirkningsindberetninger om blodpropper i Danmark

© Lægemiddelstyrelsen, 2016

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Lægemiddelstyrelsen.

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
lmst.dk

Emneord

Hormonel antikonception, p-piller, bivirkninger, blodpropper, prævention

Sprog

Dansk

Version

1.0

Versionsdato

Juni 2016

Udgivet af

Lægemiddelstyrelsen 30.06.2016

ISBN Elektronisk

978-87-92390-07-3

Indhold

1	Resumé og konklusioner	5
2	Indledning	6
3	Viden om p-pillers sikkerhed	8
	3.1 Indledning	8
	3.2 Venøse tromboembolier	9
	3.2.1 Gestagener	9
	3.2.2 Østrogendosis	10
	3.2.3 Varighed af brugen af p-piller	10
	3.2.4 Opsamling	10
	3.3 Arterielle tromboembolier i hjertet (AMI) og i hjernen	11
	3.3.1 Østrogendosis	11
	3.3.2 Gestagener	11
	3.3.3 Varighed af brugen af p-piller	12
	3.3.4 Opsamling	12
	3.4 Konklusion	12
4	Viden om sikkerheden ved anden hormonel antikonception	13
	4.1 Hormonspiraler (gestagen)	13
	4.2 Gestagenpiller uden østrogen	13
	4.3 Cyproteron og ethinylestradiol	14
	4.4 P-ring (gestagen og ethinylestradiol)	14
	4.5 P-plastre (gestagen og ethinylestradiol)	14
	4.6 P-injektioner (gestagen)	14
	4.7 P-implantat (gestagen)	15
	4.8 Zoely (nomegestrolacetat og estradiol)	15
	4.9 Konklusion	15
5	Tidligere analyse	16
	5.1 Vurderinger fra EU's bivirkningskomité	16
6	Resultater	17
	6.1 Brugere	17
	6.1.1 P-piller	17
	6.1.1.1 Aldersfordeling	20
	6.1.1.2 P-pille historik	21
	6.1.2 Alle hormonelle kontrceptiva	24
	6.1.2.1 Aldersfordeling	25
	6.2 Indberettede formodede bivirkninger	26
	6.2.1 P-piller	26
	6.2.2 Alle hormonelle kontrceptiva	29
7	Risikofaktorer for blodpropper	31
8	Opsamling	34
9	Konklusion	35

10 Bilag 1	36
11 Bilag 2	37
12 Referencer	38

1

Resumé og konklusioner

I denne rapport er den videnskabelige litteratur om p-piller og tromboemboliske komplikationer gennemgået. Gennemgangen viste, at risikoen for venøse tromboembolier synes at være mere afhængig af gestagentyperen end mængden af østrogen i p-piller. Af de fire generationer af p-piller, der er på markedet, er det 2. generations p-pillerne, som har den laveste risiko for venøse tromboembolier.

Med hensyn til risikoen for akut myokardieinfarkt og arterielle tromboembolier i hjernen forholder det sig omvendt, idet p-pillens indhold af østrogen betyder mere end gestagentyperen.

Risikoen for venøse tromboembolier er størst, når kvinden starter med at tage p-piller. Et skift mellem p-pille generationer eller mellem præparater inden for den samme generation uden pause, såkaldt 'switch use', synes ikke at øge kvindens risiko for venøse tromboembolier, som start af p-pille behandling gør.

Den videnskabelige litteratur om anden hormonal antikonception end p-piller og tromboemboliske komplikationer er også gennemgået. Kvinder, der anvender p-ringe, p-plastre og kombinationen cyproteron og ethinylestradiol, har den højeste risiko for venøse tromboemboliske komplikationer, mens der for kvinder, der anvender hormonspiral, ikke er fundet øget risiko for hverken venøse eller arterielle tromboemboliske komplikationer.

Denne rapport indeholder ud over gennemgangen af den videnskabelige litteratur også en analyse af p-pille forbruget for de kvinder, der har indløst recept på p-piller i perioden 2011-2014 i Danmark. Antallet af kvinder, der tager p-piller, er faldet med 9% gennem perioden.

Før 2011 var der flest kvinder, der tog 3. generations p-piller. Antallet af kvinder, der tager 3. generations p-piller, er faldet gennem perioden, mens antallet af kvinder, der tager 2. generations p-piller, er steget, så flest kvinder brugte 2. generations p-piller i 2014.

Der er også set på kvindernes seneste p-pille indkøb i 2014.

88% af de nye brugere indløste den seneste recept i 2014 på 2. generations p-piller, og 11% indløste den seneste p-pille recept på 3. eller 4. generations p-piller¹.

63% af de ikke-nye brugere indløste den seneste recept i 2014 på 2. generations p-piller, og omkring 7% af de ikke-nye brugeres seneste skift i perioden 2011-2014 var fra 2. generations p-piller til 3. eller 4. generations p-piller.

Når kvinderne indløste recept på 3. eller 4. generations p-piller, kan det skyldes, at de ønskede p-piller med lavt østrogen niveau², med antiandrogen effekt, eller at kvinden tidligere havde brugt 3. eller 4. generations p-piller og været velbefindende herpå.

Når kvinderne skiftede fra 2. generations p-piller til 3. og 4. generations p-piller, kan det også skyldes oplevelsen af bivirkninger ved 2. generations p-piller. Analysen viste, at langt størstedelen af disse kvinder skiftede tilbage til en generation, som de tidligere havde indløst recept på.

¹ 1% indløste den seneste recept i 2014 på 1. generations p-piller.

² Indtil foråret 2015 var der ikke markedsført 2. generations p-piller med lavt ethinylestradiol indhold (20 µg) på det danske marked.

Lægemedelstyrelsen har i perioden 2011-2014 modtaget 406 indberetninger om formodede bivirkninger relateret til p-piller. Det er vurderet, at 238 (59%) omhandler blodpropper. I bivirkningsindberetningerne om blodpropper er for omkring 18% af kvinderne beskrevet, at det efterfølgende ved trombofiliudredning er vist, at de var hetero- eller homozygot for faktor V Leiden.

Denne analyse ændrer ikke på Lægemedelstyrelsens tidligere anbefalinger om, at 2. generations p-piller som udgangspunkt bør være førstevalg, når der udskrives p-piller.

Lægen bør altid informere kvinder, der har brugt 3. og 4. generations p-piller gennem længere tid, om fordele og ulemper: Hvis kvinden aldrig har prøvet 2. generations p-piller taler meget for, at lægen i forbindelse med en receptfornyelse anbefaler et skift og lader sig vejlede af, hvordan kvinden trives med dette. I alle tilfælde er det vigtigt, at forsigtighedsregler i forhold til risikofaktorer (se produktinformationen) fortsat er opfyldt.

Analysen af indberettede formodede bivirkninger relateret til p-piller viser, at det fortsat er vigtigt med en omhyggelig anamneseoptagelse samt en grundig objektiv undersøgelse inden ordination af p-piller. Derudover er det vigtigt, at kvinderne får en udførlig information om, hvilke symptomer de skal være opmærksomme på – og reagere på.

2 Indledning

Der findes forskellige former for hormonel antikonception, men den hyppigst anvendte form er p-piller. P-piller inddeles i generationer. De ældste er 1. og 2. generation, og de nyeste er 3. og 4. generation. De adskiller sig indbyrdes ved at indeholde forskellige gestagentyper (se tabel 1 og bilag 1).

De ældre 1. generations p-piller er ikke længere på markedet i Danmark. Qlaira® er det eneste 1. generations p-pille præparat, som i dag er markedsført. Præparatet blev markedsført i 2009.

De fire p-pille generationer har samme antikonceptive effekt, og også på bivirkningsprofilen er lægemidlerne meget ens. Mest markant er den forskellige risiko for venøse tromboemboliske komplikationer.

I denne rapport er den nyeste videnskabelige litteratur om p-piller og anden hormonel antikonception og risikoen for tromboemboliske komplikationer gennemgået. Studierne er hovedsagelig observationelle studier, der i de seneste år har omfattet store internationale studier og de danske nationale kohorte studier.

Derudover er der set på antallet af brugere af lægemidler, der er anvendt som hormonale kontraceptiva. Der er særlig fokus på p-piller og hvilken p-pille generation, som kvinderne har indløst recept på ved det seneste køb i 2014.

Indberettede formodede bivirkninger relateret til hormonale kontraceptiva, som er registreret i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase i samme periode, er analyseret. Der er i denne analyse særlig fokus på blodprop som formodet bivirkning.

Lægemiddelstyrelsen har tidligere analyseret data om antal brugere af og bivirkninger relateret til p-piller for perioden før 2011³.

Analyserne vedrørende lægemiddelforbruget er udarbejdet i et samarbejde med Sundhedsanalyser og Lægemiddelstatistik, Sundhedsdatastyrelsen.

Nedenfor er for de fire p-pille generationer vist året for første markedsføringstilladelse samt navn og gestagen type for det aktuelle præparat.

P-pille generation	Året for første markedsføringstilladelse	Præparatnavn	Gestagen type
Første	1977	Gesta Plan	Norethisteron
Anden	1980	Triquilar	Levonogestrel
Tredje	1984	Marvelon	Desogestrel
Fjerde	2001	Yasmin	Drospirenon

Tabel 1. Første år p-pille generationen blev markedsført samt navn og gestagen type for det aktuelle præparat.

³ P-piller: 'Forbrug og risiko for blodpopper' fra 2012.

3

Viden om p-pillers sikkerhed

3.1 Indledning

Kardiovaskulær sygdom optræder på venesiden i form af blodpropper, primært i benene og i lungerne som embolier. På arteriesiden er sygdom som oftest beroende på tilstedeværelse af åreforkalkning i karrene, og de hyppigst forekommende er blodpropper i hjertet og i hjernen. Kardiovaskulær sygdom er associeret med betydelig morbiditet og mortalitet⁴.

Der er biologisk belæg for, at der er en sammenhæng mellem brug af p-piller og kardiovaskulær sygdom, da p-piller blandt andet påvirker blodets sammensætning af koagulationsfaktorer. Fibrinogenkoncentrationen i blodet øges, og protrombin tiden nedsættes (Murray 2015).

Det er også muligt, at p-piller påvirker dannelsen af arteriosklerose samt har effekt på karkonstriktionen og hjerterytmen. Det er sandsynligvis både østrogener og gestagener, der har disse påvirkninger. Men påvirkningerne er ikke helt kortlagt, og der er antydninger om, at de kan have modsatrettet effekt (Shufelt 2009).

Risikoen for venøse tromboembolier (VTE) er lav blandt unge kvinder og er som udgangspunkt 2/10.000/ år hos unge kvinder i alderen 20-25 år, der ikke anvender p-piller eller er gravide (Lidegaard 2009).

Hos unge kvinder er forekomsten af arterielle tromboembolier (ATE) lavere end forekomsten af VTE.

Fra 35 års alderen når risikoen for ATE samme niveau som risikoen for VTE, og den stiger herefter betydeligt med alderen i takt med, at flere kvinder har åreforkalkning (Lidegaard 2012).

Man har siden p-pillens markedsføring haft fokus på sammenhængen mellem brug af p-piller og risikoen for kardiovaskulær sygdom. Af betydning for kardiovaskulær sygdom er i denne gennemgang set på:

- Typen af gestagen i p-piller, der varierer over tid i såkaldte generationer. De forskellige gestagener har forskellige farmakologiske profiler.
- Dosis af ethinylestradiol, der er det syntetiske østrogen, som indgår i p-piller. Siden markedsføringen af p-piller er østrogendosis reduceret fra 100 mikrogram og helt ned til 20 mikrogram.
- Varigheden af brugen af p-piller.

⁴ Hjertesygdomme i 2011: Incidens, prævalens og dødelighed samt udvikling siden 2002. Udgivet af Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet for Hjertereforeningen i maj 2014.

3.2 Venøse tromboembolier

3.2.1 Gestagener

3. generations p-piller sammenlignet med 2. generations p-piller

Studier der viste øget risiko

En række studier har i løbet af de sidste årtier vist en øget risiko for VTE ved brug af 3. generations p-piller set i forhold til 2. generations p-piller (Bloemenkamp 1995, Jick 1995, WHO 1995, Spitzer 1996, Herings 1999, Jick 2000, Jick 2006, Vlieg 2009, Lidegaard 2011, Vinogradova 2015).

Et Cochrane review fra 2014 foretog en metaanalyse på 26 studier og fandt, at der generelt er en 3,5 gange øget risiko for venøs tromboemboli hos p-pille brugere sammenlignet med ikke-brugere samt, at brugere af 3. generations p-piller har 50-80% højere risiko end brugere af 2. generations p-piller (Cochrane review, de Bastos 2014) (Se endvidere tabel 2).

Et nyt studie baseret på engelske data fra almen praksis har bekræftet disse fund (Vinogradova 2015). De udregnede det antal ekstra tilfælde, der blev induceret ved p-pille behandling af 10.000 kvinder i alderen 15-49 år i et år. For 2. generations p-piller var det 6 og for 3. og 4. generations p-piller 11-14.

Studier der ikke har fundet en øget risiko

Der er nogle studier, der ikke har fundet en øget risiko for venøs tromboemboli (Farmer 1997, Farmer 1998, Todd 1999, Farmer 2000, Hedenmalm 2005, Gronich 2011, Ziller 2014). Hovedparten af disse er små studier med mindre en 100 sygdomstilfælde.

4. generations p-piller sammenlignet med 2. generations p-piller

4. generations p-piller indeholder gestagenet drospirenon. Oprindeligt antog man, at risikoen for VTE ved brug af p-piller med indhold af drospirenon var på niveau med risikoen ved brug af 2. generations p-piller (Dinger 2007, Seeger 2007).

Studier der viste øget risiko

Siden har en række studier vist en 1,6-2,8 gange øget risiko for VTE ved 4. generations p-piller sammenlignet med 2. generations p-piller (Lidegaard 2009, Vlieg 2009, Parkin 2011, Jick 2011, Lidegaard 2011, Gronich 2011, Bird 2013, Vinogradova 2015).

Studier der ikke har fundet en øget risiko

I et nyere studie fandt Dinger fortsat ingen øget risiko for VTE blandt brugere af 4. generations p-piller sammenlignet med 2. generations p-piller (Dinger 2010). I dette studie var kvinder med gentagne tilfælde af VTE imidlertid inkluderet, og gravide var ikke ekskluderet. Disse forhold vil øge risikoen i referencepopulationen som bestod af kvinder, der ikke var p-pille brugere.

Konklusion

De samlede data har vist en øget risiko for VTE ved brug af p-piller (Cochrane review, de Bastos 2014, Vinogradova 2015). Risikoen var mest udtalt for brugere af 3. og 4. generations p-piller.

I absolutte tal svarer det til, at der forekommer 13 flere VTE tilfælde per 10.000 brugere, der anvender 4. generations p-piller, 11-14 flere VTE tilfælde per 10.000 brugere af 3. generations p-piller og 6 flere VTE tilfælde per 10.000 brugere per år af 2. generations p-piller i forhold til kvinder, der ikke bruger p-piller (Vinogradova 2015⁵).

Der er også angivet 'number needed to harm'⁶. Der blev behandlet 766 kvinder i et år med 4. generations p-piller for at introducere 1 kvinde med VTE. For 3. og 2. generations p-piller er de tilsvarende tal 729-905 og 1739 (Vinogradova 2015).

3.2.2 Østrogendosis

Der er for kvinder, der anvender 2. og 3. generations p-piller, fundet nedsat risiko for VTE, når mængden af østrogen i p-piller nedsættes. Dette har ikke kunnet genfindes for brugere af 4. generations p-piller (Cochrane review, de Bastos 2014, Vinogradova 2015).

3.2.3 Varighed af brugen af p-piller

Der er i flere studier fundet, at risikoen for VTE er størst inden for det første år, kvinden tager p-piller (Dinger 2007, Lidegaard 2009, Lidegaard 2011, Vinogradova 2015).

Endvidere ser det ud til, at et skift mellem p-pille generationer eller mellem præparater inden for den samme generation uden pause, såkaldt 'switch use', ikke øger kvindens risiko for VTE (EMA rapport 2012, Dinger 2014).

3.2.4 Opsamling

Nedenfor er vist en oversigt over, hvordan gestagentypen, dosis af østrogen og varigheden af behandlingen påvirker risikoen for VTE.

Betydning for VTE	2. generations p-piller	3. generations p-piller	4. generations p-piller
Gestagentypen ⁷ (Vinogradova 2015 mf.)	6 flere tilfælde per 10.000 brugere per år.	11-14 flere tilfælde per 10.000 brugere per år.	13 flere tilfælde per 10.000 brugere per år.
Østrogendosis (Vinogradova 2015 mf.)	Let øget risiko ved stigende østrogendosis.	Let øget risiko ved stigende østrogendosis.	Stigende østrogendosis er ikke vist at have betydning.
Varigheden af behandlingen (Lidegaard 2009 mf.)	Risikoen er størst i det første år, at kvinden tager p-piller.	Risikoen er størst i det første år, at kvinden tager p-piller.	Risikoen er størst i det første år, at kvinden tager p-piller.

⁵ Tallene er for aldersgruppen 15-49 år

⁶ Number needed to harm er et epidemiologisk mål, som angiver hvor mange patienter, der i gennemsnit skal eksponeres for en risikofaktor i en periode for, at en patient skades.

⁷ Tallene er for aldersgruppen 15 -49 år

3.3 Arterielle tromboembolier i hjertet (AMI) og i hjernen

Studier der viste øget risiko

Mange analyser har vist en øget risiko for akut myokardieinfarkt (AMI) og arterielle tromboembolier (ATE) i hjernen ved brug af p-piller (Poulter 1999, Heinemann 1998, Lidegaard 2002, Lidegaard 2012, Gronich 2011, Lewis 1999, Dunn 2001, Tanis 2001). Eksempelvis fandt Lidegaard, at den absolutte risiko for arterielle tromboembolier i hjertet og hjernen i forbindelse med brug af orale kontraktiva var forøget med en faktor op til 1.7 (Lidegaard 2012).

Studier der ikke har fundet en øget risiko

I et Cochrane review (Roach 2015) om p-piller og risikoen for AMI og ATE i hjernen blev der lavet en metaanalyse af 24 fundne studier. Overordnet blev der ikke fundet en association mellem brugen af p-piller og AMI eller ATE i hjernen.

Analysen har imidlertid været kritiseret. (Lidegaard 2015). Det største studie, der indgik, inkluderede mere end halvdelen af sygdomstilfældene (AMI og ATE i hjernen) og viste en forhøjet risiko ved brug af p-piller. Dette sås ikke i metaanalysen, der som ovenfor beskrevet ikke viste en øget risiko.

Hvis ovennævnte metaanalyse er korrekt, skulle de 23 andre små case-kontrol studier, der indgik, vise, at der er en beskyttende effekt af p-piller mod AMI og ATE i hjernen. Det gjorde disse studier ikke, og det er derfor vurderet, at metaanalysen ikke er udført korrekt (Lidegaard 2015).

3.3.1 Østrogendosis

Den relative risiko for AMI og ATE i hjernen er øget sammenlignet med kvinder, der ikke anvender p-piller, og risikoen er større des større mængde østrogen i p-pillerne. Følgende studier danner grundlaget for denne konklusion:

Et dansk kohorte studie har fundet, at risikoen for ATE i hjernen ved brug af p-piller med 50 µg, 30-40 µg og 20 µg ethinylestradiol var øget med hhv. faktor 2,0 (95% CI: 1,5-2,7), 1,8 (1,6-1,9) og 1,6 (1,4-1,9) sammenlignet med kvinder, der ikke brugte p-piller (Lidegaard 2012).

En ny metaanalyse fandt ligeledes en forhøjet risiko for ATE i hjernen både ved p-piller med 50 µg, 30-40 µg og 20 µg ethinylestradiol med hhv. faktor 3,3 (95% CI: 2,5-4,3), 1,8 (1,6-1,9) og 1,6 (1,4-1,8) (Xu 2015).

Det danske studie fandt også dosisafhængig øget risiko for AMI ved brug af p-piller med 50 µg, 30-40 µg og 20 µg ethinylestradiol på hhv. faktor 3,7 (95% CI: 2,8-5,0), 1,9 (1,7-2,1) og 1,4 (1,1-1,8) (Lidegaard 2012).

3.3.2 Gestagener

Den relative risiko for AMI og ATE i hjernen for brugere af de forskellige p-pille generationer var nogenlunde ens ved samme dosis af østrogen i p-pillerne. Følgende studier danner grundlag for denne konklusion:

Risikoen for ATE i hjernen for brugere af 2. generations gestagener er fundet øget med en faktor 1,5-1,7, og for brugere af 3. generations og 4. generations gestagener p-piller med hhv. faktor 1,8-2,2 og 1,6 ved et indhold af ethinylestradiol på 30-40 µg (Lidegaard 2012).

Risikoen faldt lidt ved brug af p-piller med 20 µg ethinylestradiol, idet brugere af 3. generations p-piller ved denne dosis havde en øget risiko på 1,5-1,7 (Lidegaard 2012).

Risikoen for AMI er for brugere af 2. generations gestagener fundet øget med en faktor 1,3-2,0, og for brugere af 3. generations og 4. generation gestagener med hhv. faktor 1,9-2,1 og 1,7 ved en dosis af ethinylestradiol på 30-40 µg (Lidegaard 2012).

Risikoen faldt lidt ved 20 µg ethinylestradiol. Her var risikoen for brugere af 3. generations gestagener øget med en faktor 1,2-1,6 (Lidegaard 2012). Referencegrupperne var kvinder, der ikke anvendte p-piller.

3.3.3 Varighed af brugen af p-piller

Der er ikke en klar sammenhæng mellem varighed af brugen af p-piller og forekomsten af ATE i hjernen eller AMI (Lidegaard 2012).

3.3.4 Opsamling

Nedenfor er vist en oversigt over, hvordan gestagentypen, dosis af østrogen og varigheden af behandlingen påvirker risikoen for ATE i hjernen eller AMI.

Betydning for ATE i hjernen eller AMI	2. generations p-piller	3. generations p-piller	4. generations p-piller
Østrogendosis (Lidegaard 2012)	Risikoen stiger signifikant med stigende dosis	Risikoen stiger signifikant med stigende dosis	Risikoen stiger signifikant med stigende dosis
Gestagentypen (Lidegaard 2012)	Risikoen er mindre afhængig af gestagetype end af østrogendosis	Risikoen er mindre afhængig af gestagetype end af østrogendosis	Risikoen er mindre afhængig af gestagetype end af østrogendosis
Varigheden af behandlingen (Lidegaard 2012)	Ingen klar sammenhæng	Ingen klar sammenhæng	Ingen klar sammenhæng

3.4 Konklusion

Der er forskellige associationer mellem p-piller og sygdomme på venesiden i form af VTE og sygdomme på arteriesiden i form af AMI og ATE i hjernen. Risikoen for VTE synes at være mere afhængig af gestagentypen i p-piller end østrogendosis, mens det for risikoen for AMI og ATE i hjernen er omvendt, idet p-pillens indhold af østrogen betyder mere end gestagentypen (Cochrane review, de Bastos 2014, Lidegaard 2012).

Brugere af 3. og 4. generations p-piller har højere risiko for VTE end brugere af 2. generations p-piller.

Risikoen for AMI og ATE i hjernen stiger med øget dosis af østrogen i p-pillerne.

Risikoen for VTE er størst, når kvinden starter med at tage p-piller.

I modsætning til udvikling af VTE er der ikke en klar association mellem varighed af brugen af p-piller og forekomsten af ATE i hjernen eller AMI.

4

Viden om sikkerheden ved anden hormonal antikonception

Der er også set på risikoen for venøse og arterielle tromboemboliske komplikationer ved brug af anden hormonal antikonception end p-piller.

4.1 Hormonspiraler (gestagen)

Hormonspiraler indeholder kun gestagen. I de danske studier baseret på en national kohorte (Lidegaard 2011, 2012 og 2013) er der ikke fundet øget risiko for VTE for kvinder, der anvender hormonspiral. Når referencepopulationen var kvinder, der ikke brugte hormonal antikonception, fandt man en relativ risiko på 0,8 (95% CI: 0,6-1,1) (Lidegaard 2011).

Med brugere af 2. generations p-piller som referencegruppe var den relative risiko 0,2 (95% CI: 0,1-0,3) (Lidegaard 2012).

Et engelsk studie (Vinogradova 2015) fandt en øget risiko for VTE på 1,70 (95% CI: (1,49-1,95) for gruppen, der anvendte ikke-oral hormonal antikonception sammenlignet med kvinder, der ikke brugte hormonal antikonception. 95% af brugerne anvendte hormonspiraler, men de resterende anvendte vaginal p-ring og p-plaster, som formentlig er behæftet med en øget risiko for VTE, hvorfor den samlede relative risiko kan være øget.

Man fandt ingen øget risiko for ATE i hjernen eller AMI ved anvendelse af hormonspiral. Når referencegruppen var kvinder, der ikke anvendte hormonal antikonception, fandt Lidegaard (2012), at risikoen for ATE i hjernen var 0,7 (95% CI: 0,5-1,0) og risikoen for AMI 1,0 (95% CI: 0,7-1,5).

4.2 Gestagenpiller uden østrogen

Rene gestagen piller (minipiller) er i den danske nationale kohorte ikke forbundet med øget risiko for VTE, hverken for brugere af 1. eller 3. generations minipiller. Den relative risiko blev fundet til 0,6 (95% CI: 0,3-1,0) (Lidegaard 2011) og til 0,9 (95% CI: 0,5-1,7) (Lidegaard 2013) for 1. generations gestagener. For 3. generations minipiller blev risikoen fundet til 1,1 (95% CI: 0,6-1,9) (Lidegaard 2013). Referencegruppen var kvinder, der ikke anvendte hormonal antikonception.

Vinogradovas studie fra 2015 viste en signifikant øget risiko for VTE på 1,4 (95% CI: 1,2-1,5) sammenlignet med kvinder, der ikke brugte hormonel antikonception.

Der er vist en tendens til øget risiko for ATE i hjernen (Lidegaard 2012). Associationen er ikke belyst i andre studier. Der er ikke fundet øget risiko for AMI (Lidegaard 2012).

4.3 Cyproteron og ethinylestradiol

Tre store studier (Vinogradova 2015, Van HycamaVlieg 2009, Lidegaard 2012) har fundet en signifikant øget risiko for VTE for brugere af kombinationen cyproteron og ethinylestradiol på 6,0-6,8.

Ved brug af kombinationspræparatet blev der induceret 14 VTE tilfælde per 10.000 kvinder i forhold til kvinder, der ikke anvendte hormonel antikonception (Vinogradova 2015).

Der er vist at være en øget risiko for ATE i hjernen sammenlignet med ikke brugere baseret på 29 tilfælde af ATE i hjernen. Men sammenhængen var ikke signifikant. Der er ikke fundet øget risiko for AMI (Lidegaard 2012).

4.4 P-ring (gestagen og ethinylestradiol)

Risikoen forbundet med brug af p-ringe er kun belyst med et enkelt selv-stændigt estimat i den danske nationale kohorte. Man fandt en øget risiko for VTE på 6,5 (95% CI: 4,7-8,9). Risikoen var på niveau med risikoen for 3. og 4. generations p-piller. Der var en øget risiko for ATE i hjernen på 2,5 (95% CI: 1,4-4,4), men ikke for AMI (Lidegaard 2012).

4.5 P-plastre (gestagen og ethinylestradiol)

Der er fundet en signifikant øget risiko for VTE ved brug af p-plastre. Lidegaard fandt en næsten 8 gange øget risiko (7,9 (95% CI: 3,5-17,7))⁸ sammenlignet med kvinder, der ikke anvendte hormonel antikonception (Lidegaard 2012).

Et amerikansk case kontrol studie fandt en fordoblet risiko for VTE ved brug af p-plastre sammenlignet med brugere af 2. generations p-piller med norske stimat (Dore 2010). Studier, der er udført nogle år før, fandt ikke en øget risiko (Jick 2006, Jick 2007).

Lidegaard (2012) fandt også, at risikoen for ATE i hjernen var øget sammenlignet med kvinder, der ikke anvendte hormonel antikonception (3,2 (95% CI: 0,8-12,6)), men der var ikke nok eksponerede til at vurdere risikoen for AMI ved brug af p-plaster.

4.6 P-injektioner (gestagen)

Der findes ingen studier, der har undersøgt risikoen for VTE, ATE i hjernen eller AMI ved brug af injektioner med medroxyprogesteron acetat.

⁸ Estimatet behæftet med en vis usikkerhed, jf de brede konfidensintervaller

4.7 P-implantat (gestagen)

I det danske nationale kohorte studie (Lidegaard 2012) fandt man ikke øget risiko for VTE/ATE i hjernen eller AMI. Det er ikke undersøgt i andre studier.

4.8 Zoely (nomegestrolacetat og estradiol)

Zoely⁹ er en ny monofasisk p-pille med 2,5 mg nomegestrolacetat og 1,5 mg estradiol. Der findes endnu ikke studier af risikoen forbundet med brugen af Zoely. Der er ét flerfasisk præparat på markedet med naturligt østrogen (est-radiolvalerat), Qlaira®.

Risiko ved anvendelse af Qlaira® er belyst i analyser fra den danske kohorte (Lidegaard 2013). Man fandt signifikant øget risiko for VTE på 4,7 (95% CI: 2,0-11,3), hvor referencegruppen var kvinder, der ikke anvendte hormonel antikonception.

Man fandt ikke øget risiko for ATE i hjernen eller AMI, men estimaterne var kun baseret på to kvinder med ATE i hjernen og en kvinde med AMI.

4.9 Konklusion

Gennemgangen af den aktuelle litteratur viste, at der ikke er forhøjet risiko for VTE, ATE i hjernen eller AMI for kvinder, der anvendte hormonspiraler.

For kvinder, der anvendte gestagen p-piller uden østrogen (minipiller), er der i de danske kohorte studier ikke vist forhøjet risiko for VTE. Risikoen for ATE og AMI er kun belyst i et enkelt studie. Her fandt man tendens til øget risiko for ATE i hjernen, men ingen øget risiko for AMI.

For kvinder, der anvendte kombinationen cyproteron og ethinylestradiol som antikonception, er fundet en signifikant øget risiko for VTE. Der er set en øget risiko for ATE i hjernen, som ikke var signifikant. Der er ikke fundet øget risiko for AMI.

For kvinder, der anvender p-ringe og p-plastre, er fundet øget risiko for VTE og ATE i hjernen, men risikoen for AMI har ikke kunnet belyses endnu.

I alle de ovenfor omtalte studier er der sammenlignet med kvinder, der ikke anvendte hormonel antikonception. I ét studie, hvor der er set på risikoen for VTE og kvinder, der anvendte p-plastre, er referencegruppen kvinder, der anvendte 2. generations p-piller. Kvinderne, der anvendte p-plastre, havde en risiko, der var dobbelt så høj som kvinderne, der anvendte 2. generations p-piller.

Der er ingen studier, der har undersøgt risikoen for tromboemboliske komplikationer ved p-injektioner.

Studier udført for p-implantater har ikke fundet forhøjet risiko for tromboemboliske komplikationer for kvinderne.

⁹ Markedsført april 2012

5

Tidligere analyse

Lægemiddelstyrelsen publicerede i 2012 en analyse, som bl.a. indeholdt en gennemgang af den videnskabelige litteratur om de p-pillers sikkerhed, der var tilgængelig på dette tidspunkt¹⁰.

Sundhedsstyrelsen/Lægemiddelstyrelsen har senere haft forskellige udmeldinger om emnet og konkluderet, at 2. generations p-piller som udgangspunkt bør være første valg, og at lægen altid bør overveje fordele og ulemper for kvinder, som uproblematisk har brugt 3. eller 4. generations p-piller gennem længere tid. Hvis kvinden aldrig har prøvet 2. generations p-piller, taler meget for, at man i forbindelse med fx receptfornyelse forsøger et skift og så lader sig vejlede af, hvordan kvinden trives med dette.

5.1 Vurderinger fra EU's bivirkningskomité

I 2013 vurderede EU's bivirkningskomité (EMA) risikoen for VTE ved p-piller og anden prævention med hormonkombinationer¹¹.

Vurderingen bekræftede, at risikoen for venøse blodpropper er lille ved alle typer p-piller eller anden prævention med hormonkombinationer, og at der er små forskelle i risikoen, afhængigt af typen af hormonet gestagen i lægemidlet. De data, der var tilgængelige, indikerede, at de præparater, der indeholder gestagenerne levonorgestrel, norethisteron og norgestimant havde den laveste risiko for at forårsage VTE.

Hvad angår risikoen for arteriel tromboemboli er denne lille, og der er ingen evidens for, at risikoen afhænger af hvilket gestagen, der indgår i lægemidlet.

Lægemidlernes produktinformation blev opdateret, så det afspejlede den aktuelle viden.

I 2015 vurderede EMA på ny risikoen for VTE hos kvinder, der anvender p-piller eller anden prævention med hormonkombinationer. Vurderingen gav ikke anledning til ændringer. Nedenfor er vist EMA's vurdering af VTE risikoen ved brug af hormonale kontrceptiva af kombinationstypen.

¹⁰ P-piller: 'Forbrug og risiko for blodpopper' fra 2012.

¹¹ Oplysninger om vurderingen og revurdering er tilgængelig på www.lsmst.dk

Hormonale kontræceptiva af kombinationstypen, som indeholder gestagener. ¹²	Anslået incidens af VTE per 10.000 kvinder per år.
Ikke gravid og ikke bruger af hormonale kontræceptiva af kombinationstypen.	2
Levonorgestrel / Norgestimat / norethisteron	5-7
Etonogestrel / norelgestromin	6-12
Gestoden / desogestrel / drospirenon	9-12
Chlormadinon / dienogest / nomegestrolacatat (estradiol)	Ikke tilstrækkelige data

Tabel 2. EMA's vurdering af risikoen for VTE ved brug af hormonale kontræceptiva af kombinationstypen.

Af ovenstående tabel ses, at de præparater, der indeholder levonorgestrel, norgestimat og norethisteron, også i denne vurdering blev fundet at være er forbundet med den laveste risiko for VTE.

Levonorgestrel og norgestimat er de gestagentyper, der er i markedsførte 2. generations p-piller i Danmark (se bilag 1).

6 Resultater

6.1 Brugere

6.1.1 P-piller

Nedenfor er vist det totale antal brugere af p-piller per år for perioden 2011-2014.

¹² I kombination med ethinylestradiol, hvis ikke andet er angivet.

År	Antal brugere	Brugere per 1000 kvinder i aldersgruppen 15-49 år
2011	402.926	320
2012	388.256	308
2013	377.137	298
2014	365.946	290

Tabel 3. Antallet af brugere¹³ af p-piller per år.

En bruger er i denne rapport en person, der har indløst mindst én recept på det aktuelle lægemiddel.

Det ses, at antallet af brugere gennem perioden er faldet med omkring 9%.

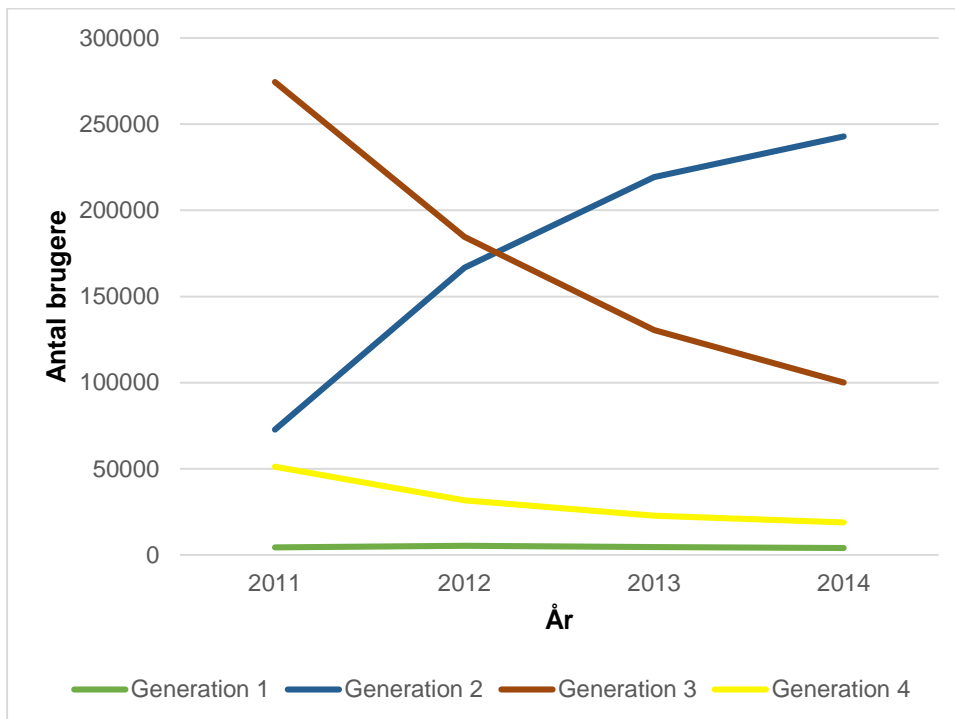
I samme periode er antallet af brugere af vaginale indlæg (p-ringe), p-plastre og p-injektioner faldet, mens antallet af brugere af minipiller er øget¹⁴.

Antallet af personer, der har indløst en recept på hormonspiraler og p-implantater, er ligeledes øget¹⁵. Hormonspiraler og p-implantater bliver ofte siddende i flere år, og antallet af indløste recepter er derfor ikke et mål for antallet af brugere per år.

¹³ Det er kvindernes seneste p-pille køb inden for kalenderåret, der er talt op. Hver kvinde tæller således kun med en gang uafhængig af, om hun har indløst recept på forskellige p-pille generationer inden for samme år.

¹⁴ www.medstat.dk

¹⁵ www.medstat.dk



Figur 1. Antallet af brugere¹⁶ per år af p-piller fordelt på p-pille generationer.

Som ovenfor omtalt publicerede Lægemiddelstyrelsen i 2012 et notat om forbrug og risiko for blodpropper ved anvendelse af p-piller¹⁷. Notatet indeholder oplysninger om, at nye brugere i 2010 oftest fik udskrevet 3. generations p-piller (73 %), og det samlede forbrug i Definerede Døgn Doser¹⁸ (DDD) i 2010 var størst for 3. generations p-piller.

Med baggrund i gennemgangen af den videnskabelige litteratur i 2012 blev det i ovennævnte notat konkluderet, at 2. generations p-piller som udgangspunkt bør være førstevalg, da risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer er mindst.

Forbruget af p-piller i DDD er siden fulgt løbende og er for 2. generations p-piller gennem årene øget, mens det for 3. og 4. generations p-piller er faldet.¹⁹

¹⁶ Det er kvindens seneste p-pille køb inden for kalenderåret, der er talt op. Hver kvinde tæller således kun med en gang uafhængig af, om hun har indlæst recept på forskellige p-pille generationer inden for samme år.

¹⁷ P-piller: 'Forbrug og risiko for blodpropper' fra 2012.

¹⁸ En DDD svarer til, hvad en voksen indtager per døgn, hvis den voksne tager lægemidlet mod den sygdom, som lægemidlet i første omgang er godkendt til. DDD er en værdi, der anvendes, så det er muligt at sammenligne forbruget mellem de forskellige lægemidler.

¹⁹ Nyt om bivirkninger juni 2015.

I figur 1 er antallet af brugere af p-piller vist. Det ses, at antallet af brugere af 2. generations p-piller er øget i perioden 2011-2014, mens antallet af brugere af 3. og 4. generations p-piller er faldet. Antallet af brugere af 1. generations p-piller er lavt og stabilt i perioden.

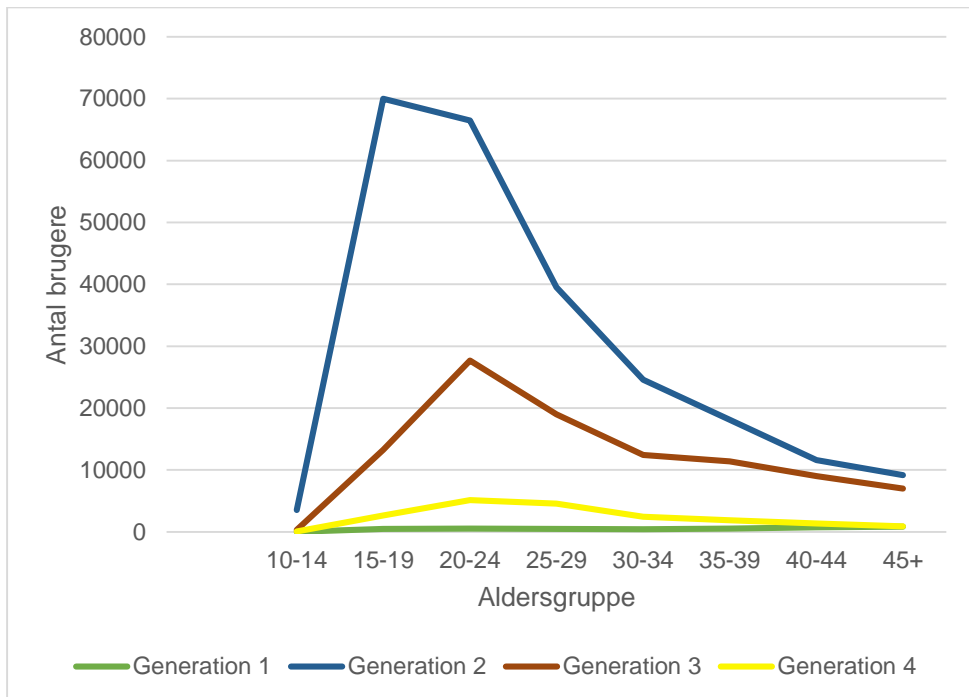
Udviklingen i antallet af brugere for de forskellige p-pille generationer svarer til, hvad der tidligere er vist om forbruget i DDD.

Lægerne, der har udskrevet p-piller i perioden, har således fulgt ovenstående anbefaling.

I de følgende afsnit er der fokus på kvinder, der indløste recepter på p-piller og andre hormonale kontræptiva i året 2014.

6.1.1.1 Aldersfordeling

Nedenfor er for 2014 vist antallet af brugere af de fire p-pille generationer som funktion af kvindens alder.



Figur 2. Antallet af brugere²⁰ af de fire p-pille generationer i 2014 som funktion af kvindens alder.

I 2014 var der flest kvinder, der anvendte 2. generations p-piller, i aldersgruppen 15-24 år, og for 3. og 4. generations p-piller var det aldersgruppen 20-24 år.

²⁰ Det er kvindernes seneste p-pille køb inden for kalenderåret, der er talt op. Hver kvinde tæller således kun med en gang uafhængig af, om hun har indløst recept på forskellige p-pille generationer inden for samme år.

52% af 1. generations p-pille brugerne var i 2014 over 35 år, og 38% over 40 år (data er ikke vist).

De ældre 1. generations p-piller er ikke længere på markedet i Danmark. Qlaira® er, som ovenfor nævnt, det eneste 1. generations p-pille præparat, som i dag er markedsført. Qlaira® har ud over indikationen svangerskabsforebyggelse også indikationen behandling af kraftig menstruationsblødning, hvilket kan være årsagen til, at brugerne af 1. generations p-piller i 2014 var ældre end brugerne af de øvrige p-pille generationer.

6.1.1.2 P-pille historik

Nedenfor i tabel 4 er kvindernes seneste p-pille køb i 2014 vist. Kvinderne er inddelt efter, om de var nye brugere eller ikke.

En ny bruger er i denne analyse defineret som en bruger, der har indløst mindst én recept på p-piller i 2014, men ikke har indløst recept på p-piller de 3 foregående år (2011-2013).

P-pille generation	Nye brugere	Brugere, eksklusiv nye brugere	Total
Generation 1	518 (1)	3.495 (1)	4.013 (1)
Generation 2	39.820 (88)	203.112 (63)	242.932 (67)
Generations 3	3.709 (8)	96.324 (30)	100.033 (27)
Generation 4	1.494 (3)	17.474 (6)	18.968 (5)
Antal brugere ialt	45.541(100)	320.405 (100)	365.946 (100)

Tabel 4. Kvindernes seneste p-pille køb i 2014. Kvinderne er inddelt efter, om de var nye brugere eller ikke. I parentes procent.

Af tabellen ses, at 67% af brugerne i 2014 indløste den seneste recept i 2014 på 2. generations p-piller, mens 27% indløste den seneste recept på 3. generations p-piller.

88% af de nye brugeres seneste køb i 2014 var på 2. generations p-piller, mens de tilsvarende tal for 3. og 4. generations p-piller er henholdsvis 8% og 3%.

Nye brugere af 3. og 4. generations p-piller

Det er en forholdsvis stor procentdel af de nye brugere, der indløste deres seneste recept i 2014 på 3. og 4. generations p-piller.

Indtil foråret 2015 var der ikke markedsført 2. generations p-piller med lavt ethinylestradiol indhold (20 µg) på det danske marked. Der kan have været et ønske om, at kvinden skulle have en p-pille med lavt indhold (20 µg) af ethinylestradiol, og derfor er 3. eller 4. generations p-piller valgt frem for 2. generations p-piller.

P-piller med drospirenon (4. generation) har i terapeutiske doser antiandrogen effekt²¹. Der kan have været et ønske om, at kvinden skulle have p-piller med antiandrogen effekt sammen med den svangerskabsforebyggende effekt, og derfor er 4. generations p-piller valgt frem for 2. generations p-piller. Ud af de 3709 nye brugere af 3. generations p-piller (tabel 4) har 536²² tidligere i 2014 indløst en recept på 2. generations p-piller, og ud af de 1495 nye brugere af 4. generations p-piller (tabel 4) har 252²³ tidligere i 2014 indløst recept på 2. generations p-piller. De nye brugere kan have skiftet fra 2. generations p-piller til en anden p-pille generation på grund af bivirkninger.

I denne analyse er det kun data for perioden 2011-2014, der indgår. Nogle af de nye brugere kan derfor før 2011 have anvendt 3. eller 4. generations p-piller og været velbefindende (dvs. uden mange generende bivirkninger). Når de i 2014 er blevet p-pille brugere igen, kan de have fremsat ønske om at få udskrevet 3. eller 4. generations p-piller, og den ordinerende læge kan have fulgt deres ønske.

Det er derfor undersøgt, om de nye brugere af 3. og 4. generations p-piller i perioden 2004-2010 har indløst recept på disse p-pille generationer.

Analysen viste, at 34% af de 3173 (3709-536) nye brugere af 3. generations p-piller, som i 2014 ikke har indløst recept på 2. generations p-piller, i perioden 2004-2010 har indløst recept på 3. generations p-piller²⁴.

Analysen viste også, at 20% af de 1242 (1494 – 252) nye brugere af 4. generations p-piller, som i 2014 ikke har indløst recept på 2. generations p-piller, i perioden 2004-2010 har indløst recept på 4. generations p-piller²⁵.

Når der er valgt 3. eller 4. generations p-piller som førstevalgspræparat for nye brugere i 2014, kan det derfor skyldes ønsket om anvendelse af p-piller med et lavt ethinylestradiol niveau²⁶ (3. eller 4. generations p-piller), ønsket om anvendelse af p-piller med antiandrogen effekt (4. generations p-piller) eller, at brugeren før 2011 har anvendt de aktuelle p-pille generationer med få bivirkninger.

Brugere, eksklusiv nye brugere

For ikke-nye brugere er undersøgt, hvor mange skift mellem p-pille generationerne, de har haft i perioden 2011-2014.

²¹ P-piller med indhold af desogestrel (3. generations p-piller) synes at have større effekt på hirsutisme end præparater med levonorgestrel (2. generations p-piller). P-piller med indhold af drospirenon (4. generations p-piller) synes at have større effekt på hirsutisme end præparater med desogestrel. P-piller med drospirenon, desogestrel og cyproteronacetat synes at have samme virkning på akne (Kilde: 'Non-kontraceptive virkninger af p-piller' DSOG vejledning 2013, Hindsgavl).

²² Data er ikke vist.

²³ Data er ikke vist.

²⁴ De har ikke prøvet 2. generations p-piller i perioden 2004-2010.

²⁵ De har ikke prøvet 2. generations p-piller i perioden 2004-2010.

²⁶ 2. generations p-piller med lavt østrogenindhold er først markedsført i 2015.

55% af kvinderne havde ingen skift (tabel 5), 34% ét skift, 6% to skift, 4% tre skift og den resterende 1% flere end 3 skift (data er ikke vist).

Ét skift kan bl.a. forklares ved, at kvinderne er skiftet til 2. generations p-piller, som anbefalingerne foreskriver. Når en kvinde har skiftet mere end en gang, kan det skyldes, at hun har oplevet bivirkninger ved den p-pille generation, som hun er skiftet til, og derfor har skiftet p-pille generation igen. Der er ingen umiddelbar forklaring på, hvorfor kvinderne har skiftet mange gange mellem de samme p-pille generationer.

Mange af kvinderne havde, som ovenfor nævnt, ingen skift. Dette tyder på, at de var velbefindende på de aktuelle p-pille generationer.

For ikke-nye brugere i 2014 er der også set på deres seneste skift i perioden 2011-2014. I tabellen nedenfor er de inddelt efter hvilken p-pille generation, de skiftede fra og hvilken p-pille generation, de skiftede til ved deres seneste p-pille skift i perioden.

P-pille generationen, som kvinden skiftede fra ved seneste skift i 2011-2014	P-pille generationen, som kvinden skiftede til ved det seneste skift i perioden 2011-2014 (Ikke-nye brugere, der brugte p-piller i 2014)			
	1. generation	2. generation	3. generation	4. generation
1. generation	1.487 (43)	1.648 (1)	406 (0,5)	192 (1)
2. generation	994 (28)	85.298 (42)	17.087 (18)	4.083 (23)
3. generation	694 (20)	99.169 (49)	76.584 (79,5)	1.502 (9)
4. generation	320 (9)	16.997 (8)	2.247 (2)	11.697 (67)
Total	3.495 (100)	203.112 (100)	96.324 (100)	17.474 (100)

Tabel 5. Inddeling af ikke-nye brugere (i alt 320.405) efter hvilken generation de skiftede fra, og hvilken generation de skiftede til ved det seneste skift i perioden 2011-2014. I boksene markeret med blå har kvinderne ikke foretaget nogen skift i perioden. I parentes procent.

29% af 1. generations p-pille brugerne er skiftet fra 3. eller 4. generations p-piller ved det seneste skift i perioden (tabel 5). For p-piller med gestagentypen dienogest (Qlaira®) er risikoen for tromboemboliske komplikationer endnu ukendt (Tabel 2).

Som nævnt ovenfor har præparatet Qlaira® ud over indikationen svangerskabsforebyggelse også indikationen behandling af kraftig menstruationsblødning, hvilket kan være årsag til, at kvinder er skiftet til 1. generations p-piller.

Brugere af 2. generations p-piller har lavere risiko for VTE end brugere af 3. og 4. generations p-piller. 57% af 2. generations p-pille brugerne er skiftet fra 3. eller 4. generations p-piller ved det seneste skift i perioden (tabel 5).

18% af brugerne af 3. generations p-piller skiftede fra 2. generations p-piller ved det seneste skift (tabel 5). Det kan være på grund af oplevelsen af bivirkninger, at brugerne har skiftet fra 2. generations p-piller til 3. generations p-piller, eller det kan skyldes ønsket om en p-pille med lavt østrogenniveau (se ovenfor).

23% af brugerne af 4. generations p-piller skiftede fra 2. generations p-piller ved det seneste skift (tabel 5). Det kan som ovenfor beskrevet være på grund af oplevelsen af bivirkninger, at kvinderne har skiftet fra 2. generations p-piller til 4. generations p-piller, men det kan også være ønsket om, at kvinden fik en p-pille med antiandrogen effekt eller med lavt østrogenniveau samtidig med den svangerskabsforebyggende effekt (se ovenfor).

For de kvinder, der ved det seneste skift skiftede fra 2. generations p-piller til 3. generations p-piller er vist, at 71% i perioden fra 2004 og frem tidligere har indløst recept på denne generation. For de kvinder, der ved seneste skift skiftede fra 2. generations p-piller til 4. generations p-piller, er tilsvarende vist, at 63% i perioden fra 2004 og frem tidligere har indløst recept på denne p-pille generation. Når man har skiftet fra 2. generations p-piller til en anden p-pille generation, er der således ofte skiftet til en p-pille generation, som kvinderne tidligere har indløst recept på. Forklaringen på dette kan være ønsket om at vende tilbage til den p-pille generation, som kvinderne følte sig bedst tilpas ved.

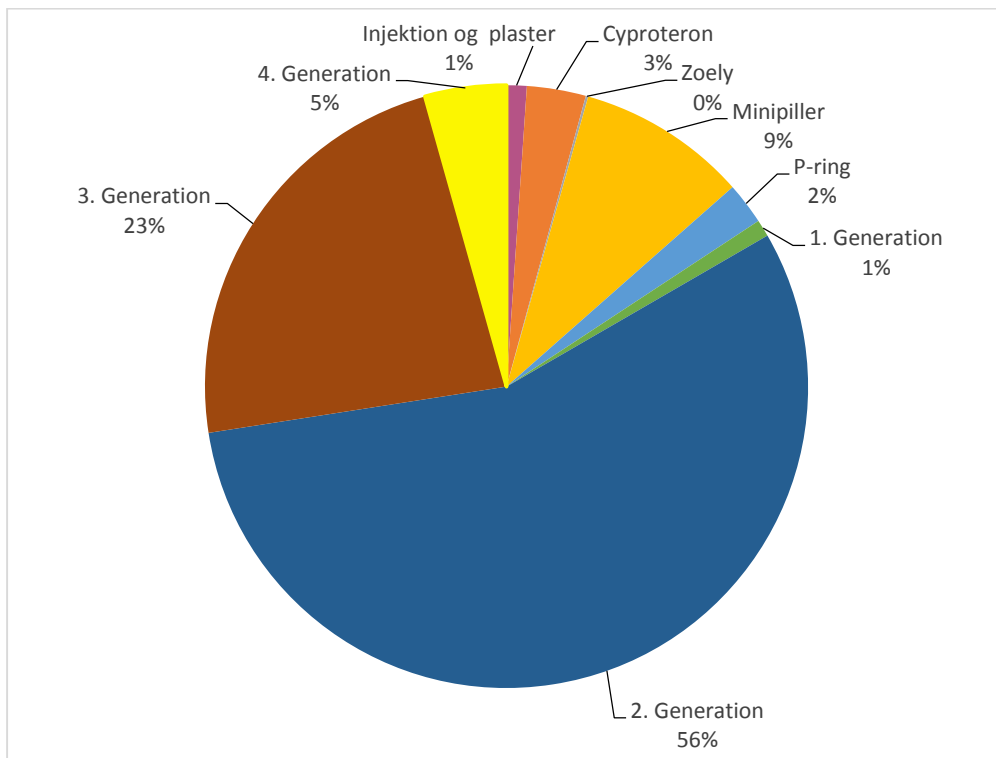
6.1.2 Alle hormonelle kontrceptiva²⁷

For 2014 er det totale antal personer, som har indløst mindst en recept på hormonale kontrceptiva, opgjort til 458.102.

Nedenfor er for 2014 vist fordelingen af brugerne på de forskellige typer af hormonale kontrceptiva.²⁸

²⁷ Fortrydelsespiller er ikke med i opgørelsen

²⁸ Det er det seneste køb, der tæller med i denne opgørelse. Hvis en kvinde først køber p-piller og senere fx en hormonspirale, er det hormonspiralen der tæller med her. En kvinde tæller således kun med en gang.



Figur 3. Procentvis fordeling af brugerne, der i 2014 indløste recept på med hormonale kontræceptiva (undtaget hormonspiral og implantat).

Kvinder, der har indløst recept på hormonspiraler og p-implantater i 2014, er ikke med i ovenstående figur. Som ovenfor beskrevet bliver hormonspiraler og p-implantater ofte siddende i flere år, og antallet af personer, der har indløst recept på hormonspiraler og p-implantater, er derfor ikke et mål for antallet af brugere i 2014. Der er 35.451 kvinder, der har indløst en recept på hormonspiral og 2.748 kvinder, der har indløst en recept på p-implantater i 2014.

Brugerne af p-piller udgjorde langt den største del af brugerne af hormonale kontræceptiva i 2014. Kun 15% af kvinderne indløste recepter på andre typer som fx minipiller, p-ringe mv. Kvinder, der anvendte minipiller udgjorde den største andel af de 15%.

6.1.2.1 Aldersfordeling

Der er for 2014 set på aldersfordelingen af brugerne af hormonale kontræceptiva²⁹.

For aldersfordelingen af brugere af p-piller henvises til afsnit 6.1.1.1.

²⁹ Aldersfordelingerne er ikke vist.

Den aldersgruppe, der hyppigst indløste recept på p-implantater, var unge kvinder mellem 15 og 19 årige.

Brugere af p-plaster, p-injektioner og kombinationen cyproteron og østrogen var oftest i aldersgruppen 20-24 år.

Brugerne af minipiller var lidt ældre, oftest i aldersgruppen 25-29 år, men 23% af brugene var 40 år eller ældre. Brugere af p-ringe var også oftest i aldersgruppen 25-29 år.

De kvinder, der indløste recept på hormonspiraler, var oftest i aldersgruppen 40-44 år.

6.2 Indberettede formodede bivirkninger

En bivirkning til et lægemiddel er en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel³⁰, og kan fx være hovedpine, træthed eller mavesmerter.

Bivirkninger indberettes til og registreres i Lægemiddelstyrelsens database, hvis blot der er en *mulig* sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen. Databasen indeholder derfor rapporter om mulige bivirkninger. En bivirkningsindberetning i bivirkningsdatabasen er således ikke ensbetydende med, at der er en sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen.

I en indberetning kan der være angivet flere mistænkte lægemidler som årsag til en mulig bivirkning.

Læger, tandlæger og jordemødre skal de første to år fra markedsføring af et godkendt lægemiddel³¹ indberette alle formodede bivirkninger hos deres patienter til Lægemiddelstyrelsen. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede, formodede bivirkninger³². Alvorlige bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen senest 15 dage efter, at lægen, tandlægen eller jordemoderen har fået formodning herom.

Andre sundhedspersoner, patienter/medicinbrugere og pårørende har også mulighed for at indberette formodede bivirkninger ved alle lægemidler.

En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er karakteriseret som en bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

6.2.1 P-piller

Der er udtrukket bivirkningsindberetninger for perioden 2011-2014 for de fire p-pille generationer.

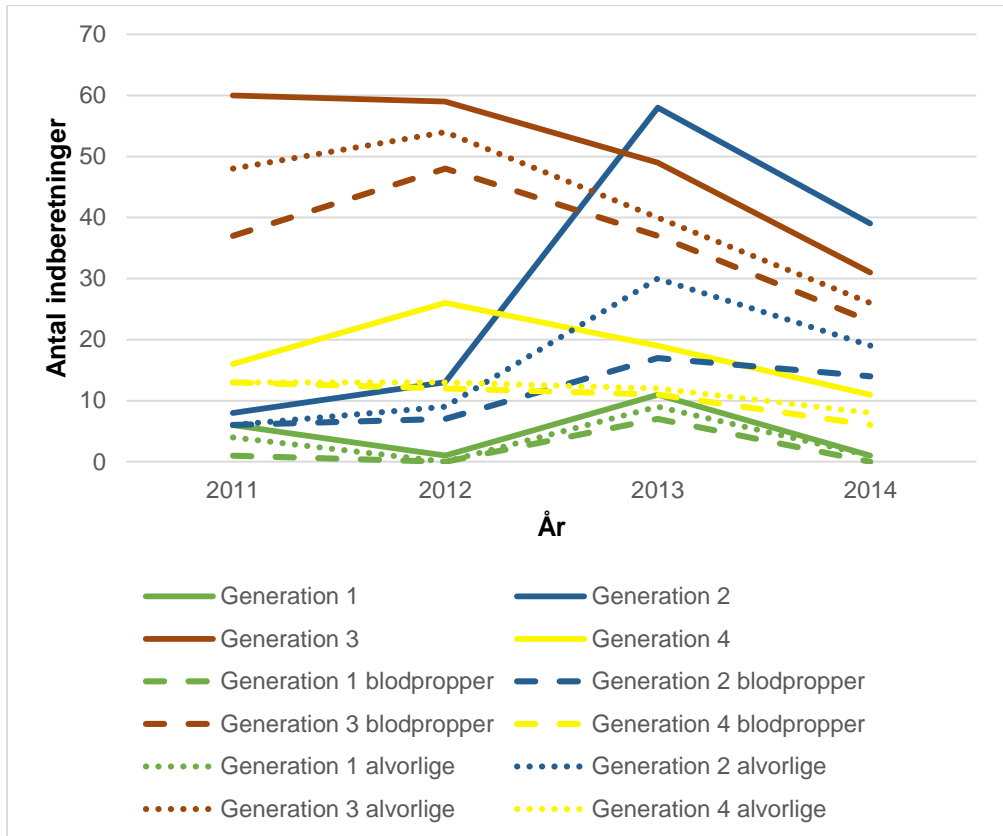
³⁰ Bekendtgørelse nr.1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

³¹ Der gælder særlige regler for generiske lægemidler, se bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015.

³² Ved en uventet bivirkning forstås en bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresuméet. Et produktresumé er et godkendt resumé af lægemidlets egenskaber.

I perioden er modtaget 406 indberetninger om formodede bivirkninger relateret til p-piller, hvoraf det er vurderet, at 238 (59%) omhandler blodpropper. Fordeling af indberetningerne på de fire p-pille generationer på alvorlighed og på blodprop som formodet bivirkning er vist nedenfor i figur 4.

Der er i opgørelsen ikke skelnet mellem type af blodprop (venøs eller arteriel tromboemboli), da det kan være vanskeligt at afgøre med sikkerhed ud fra bivirkningsindberetningen.



Figur 4. Bivirkningsindberetninger modtaget om de enkelte p-pille generationer i perioden 2011-2014. Totalantallet, antallet af alvorlige indberetninger og antallet af indberetninger om blodpropper er vist.

Indberetninger om 1. generations p-piller

Der er modtaget få indberetninger i hele perioden, dog med et maksimum i 2013 på 10 indberetninger. De fleste af indberetningerne er alvorlige og omhandler blodpropper. Antallet af brugere af 1. generations p-piller var ligeledes lavt i perioden (figur 1).

Indberetninger om 2. generations p-piller

Antallet af indberetninger steg frem til 2013 for derefter at falde, mens antallet af brugerne af 2. generations p-piller steg i hele perioden (figur 1).

Omkring 50% af indberetningerne er alvorlige, og 2/3 af disse omhandler blodpropper som formodet bivirkning.

I 2013 steg antallet af alvorlige indberetninger mest i perioden. I en tredjedel af disse (11) er beskrevet kvinder, der blev gravide i en periode, hvor de tog p-piller.

I 2013 tilbagekaldte markedsføringsindehaveren af præparatet Cilest® dette præparat, da en test viste, at norgestimul blev frigivet langsommere end fastsat i produktspecifikationen, og der således var mulighed for manglende kontraceptiv effekt. Sundhedsstyrelsen/Lægemiddelstyrelsen redegjorde efterfølgende for, at der ikke var øget risiko for uønsket graviditet. Den forsinkede virkning betød blot, at den fulde graviditetsforebyggende virkning indtrådte i løbet af 60 minutter i stedet for 30 minutter. Den aktuelle opmærksomhed omkring denne p-pille kan være medvirkende årsag til, at styrelsen modtog mange indberetninger om kvinder, der blev uønsket gravide i en periode, hvor de tog p-piller.

Indberetninger om 3. generations p-piller

Antallet af bivirkningsindberetninger faldt i perioden, ligesom antallet af brugere af 3. generations p-piller faldt (figur 1).

Omkring 2/3 dele indberetningerne er alvorlige og de fleste af disse omhandler blodpropper som formodet bivirkning.

Indberetninger om 4. generations p-piller

Antallet af bivirkningsindberetninger nåede maksimum i 2012. Andelen af alvorlige udgjorde samlet i perioden over 50%. I de alvorlige indberetninger er næsten udelukkende beskrevet blodpropper som formodet bivirkning. Antallet af brugere af 4. generations p-piller faldt gennem hele perioden.

Der har med mellemrum i perioden været meget omtale i medierne af p-piller og blodpropper som formodet bivirkning. Det er en velkendt mekanisme, at antallet af indberetninger øges, når der er meget opmærksomhed på bivirkningerne ved et bestemt lægemiddel.

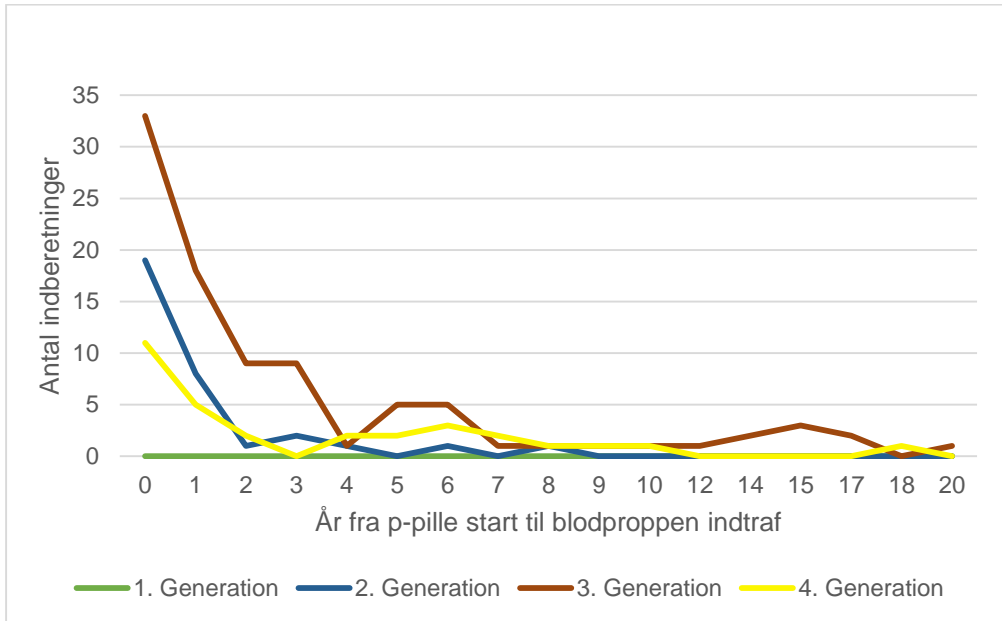
Antallet af indberetninger, der i perioden er modtaget om blodpropper som formodet bivirkning til p-piller, afhænger ud over antallet af brugere således også af, om der har været omtale af emnet i medierne (stimuleret indberetning).

Ikke-alvorlige indberetninger

I de ikke-alvorlige indberetninger er for alle p-pille generationer bl.a. beskrevet udslæt, kløe, kvalme, hovedpine og vægtøgning (data er ikke vist). Det er almindeligt forekommende og ofte forbigående bivirkninger til p-piller.

Varigheden af brugen af p-piller før blodproppen indtraf

Ud fra information i bivirkningsindberetningerne har det for 157 af de 238 (66%) af kvinderne været muligt at beregne, hvor lang tid kvinden havde taget p-piller, før hun fik en blodprop. Det er ikke obligatorisk at skrive disse oplysninger i indberetningen.



Figur 5. Antal indberetninger om blodpropper som funktion af hvor mange år, kvinden har taget p-piller, før hun fik blodproppen.

Størstedelen af de blodpropper, der er indberettet som formodet bivirkning til p-piller for de 157 kvinder, indtraf inden for det første år, at kvinderne tog dem. Det gælder for alle p-pille generationerne. I meget få af indberetningerne er beskrevet, at blodpropperne indtraf efter, at kvinderne havde taget dem i mange år.

Fatale indberetninger

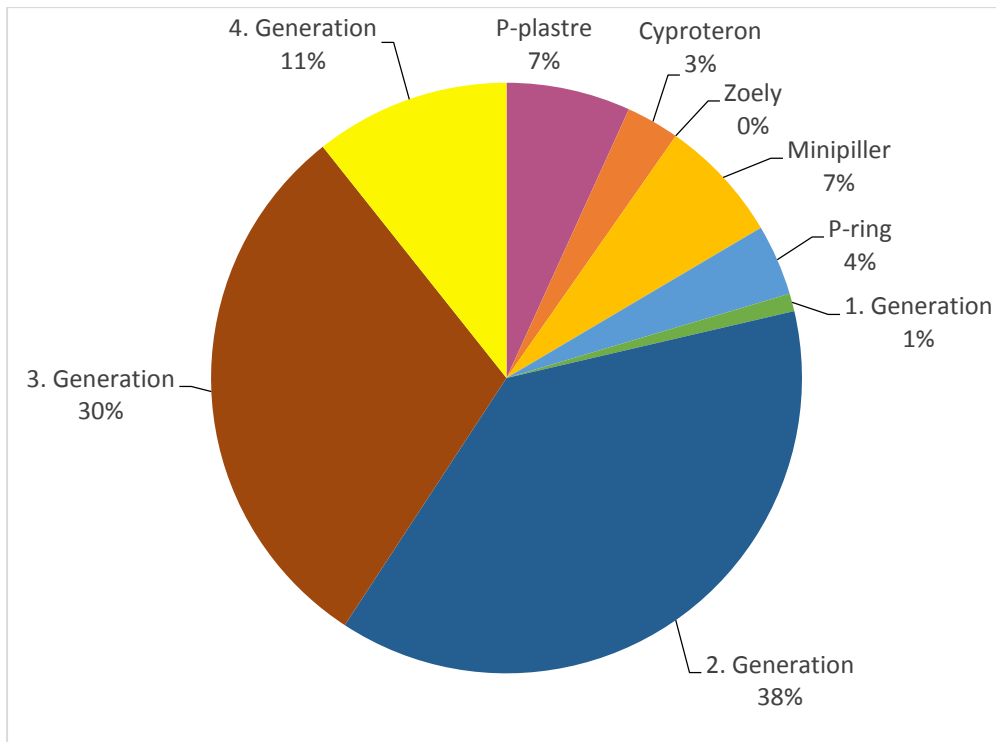
Der er i perioden modtaget 13 indberetninger om formodede bivirkninger til p-piller, som endte fatalt. I 9 af de 13 indberetninger er beskrevet, at kvinderne fik en lungeemboli og i 2 af dem, at kvinderne fik et AMI. I en anden er beskrevet, at kvinden fik en blodprop i hjernen og i den sidste, at kvinden fik brystkræft³³ som formodet bivirkning til p-piller.

6.2.2 Alle hormonelle kontrceptiva

For 2014 er udtrykt bivirkningsindberetninger om hormonale kontrceptiva, i alt 102 indberetninger. Indberetninger om hormonspiraler og p-implantater er ikke inkluderet (se nedenfor). Andelen af alvorlige indberetninger varierer fra ingen (p-ringe) til 100% (lægemidler med cyproteron).

³³ Vedrørende brystkræft som formodet bivirkning til p-piller henvises til de aktuelle produktresuméer på www.produktresume.dk

Nedenfor i figur 6 er vist den procentvise fordeling af indberetningerne om de forskellige lægemidler.



Figur 6. Procentvis fordeling af indberetningerne³⁴ om hormonale kontraceptiva modtaget i 2014³⁵ (undtaget hormonspiral og implantat).

Indberetninger om hormonspiraler og p-implantater i 2014

Bivirkningsindberetninger, der er modtaget om hormonspiraler og p-implantater, er ikke inkluderet i figur 6, da disse ofte bliver siddende i flere år (se ovenfor). Lægemiddelstyrelsen modtog 57 bivirkningsindberetninger om hormonspiraler, heraf 15 alvorlige og 22 om p-implantater, heraf 4 alvorlige.

Der er kun modtaget én indberetning om hormonspiraler, hvor der er indberettet, at kvinden fik en blodprop som formodet bivirkning. Der er ikke beskrevet blodpropper i nogen af indberetningerne om p-implantater.

I nogle af indberetningerne om hormonspiraler er beskrevet, at kvinderne blev gravide uden for livmoderen (ektopisk graviditet), og i andre er udstødelse af hormonspiralen indberettet som formodet bivirkning. I mange af indberetningerne om p-implantater er beskrevet, at implantatet dislokerede.

³⁴ Alle bivirkningsindberetninger (alvorlige og ikke-alvorlige).

³⁵ Der er ingen bivirkningsindberetninger modtaget om p-injektioner og Zoely i 2014.

Indberetninger om p-plastre, lægemidler med cyproteron, minipiller og p-ringe i 2014

Der er modtaget 7 bivirkningsindberetninger om p-plastre. To er alvorlige, og i disse er indberettet, at kvinden fik en blodprop som formodet bivirkning til p-plasteret.

For lægemidler med cyproteron er modtaget 3 indberetninger om formodede bivirkninger. Alle 3 indberetninger er alvorlige, og i 2 er beskrevet, at kvinderne fik en blodprop som formodet bivirkning.

Lægemiddelstyrelsen modtog 7 bivirkningsindberetninger om minipiller. To af disse er alvorlige, og i én er indberettet, at kvinden fik en blodprop som formodet bivirkning til minipiller.

Der er modtaget 4 bivirkningsindberetninger om p-ringe. Ingen af disse er alvorlige.

P-piller

Se afsnit 6.2.1.

Ved at sammenligne figur 3 og 6 ses, at for de lægemidler, hvor der var mange brugere, har Lægemiddelstyrelsen også modtaget mange bivirkningsindberetninger. I 2014 er der dog i forhold til antallet af kvinder, der anvendte 2. generations p-piller (56% af alle), modtaget forholdsvis få bivirkningsindberetninger om 2. generations p-piller (38% af alle).

7

Risikofaktorer for blodpropper

Risikoen for venøse og arterielle tromboemboliske komplikationer kan stige væsentligt hos kvinder, der anvender hormonale kontrceptiva, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer. Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer.

P-piller er kontraindiceret ved mange forskellige tilstande fx nuværende eller tidligere VTE eller ATV, langvarig immobilisering, kendt arvelig eller erhvervet disposition for VTE eller ATE. Se endvidere de aktuelle produktresumeer på www.produktresume.dk.

Venøse

Risikofaktorer er fedme (Body Mass Index over 30 kg/m², risikoen stiger med øget BMI), langvarig immobilisering (fx efter operationer), familieanamnese (VTE hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder), stigende alder (over 35 år), visse andre helbredstilstande som kræft, inflammatoriske tarmsygdomme mv.³⁶

³⁶ Beskrevet i de aktuelle produktresumeer, www.produktresume.dk

Arterielle

Risikofaktorer er stigende alder (over 35 år), rygning, hypertension, fedme (BMI over 30 kg/m², risikoen stiger med øget BMI), familieanamnese (ATE hos en forældre eller søskende, især i en relativ ung alder), migræne (øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald kan være prodromalsymptomer for en cerebrovaskulær hændelse) og visse andre sygdomme som diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, atrieflimren mv.

Vejledende materiale

Det er vigtigt med en grundig udredning med undersøgelse og anamnese inden ordination af p-piller, ligesom det er vigtigt, at kvinderne får en grundig information om hvilke symptomer, de skal være opmærksomme på.

Lægemedelstyrelsen har derfor i samarbejde med de øvrige europæiske lægemiddelmyndigheder udarbejdet vejledende materiale til læger og patienter.

Det vejledende materiale indeholder:

En tjekliste til læger for at understøtte konsultation inden ordination af præparaterne samt et kort til brugere med information om præparaterne og symptomer på blodpropper [Læs mere her](#).

Risikofaktorer beskrevet i indberetningerne

Indberetningerne om blodpropper som formodet bivirkning til p-piller er gennemgået med henblik på identificering af risikofaktorer. Det er ikke obligatorisk at skrive risikofaktorerne i indberetninger.

I flere indberetninger er beskrevet mere end en risikofaktor.

Faktor V Leiden og andre koagulationsfaktorer

I omkring 18% af indberetningerne er beskrevet, at man i forbindelse med trombofiliudredning fandt, at kvinderne var hetero- eller homozygote for faktor V Leiden.

Faktor V Leiden er en specifik genetisk ændring i koagulationsfaktor V genet. Heterozygot/homozygot medfører henholdsvis 3 og 13 gange forøget risiko for venøs trombose. Faktor V mutation er hyppig og findes hos omkring 6,6% i den danske befolkning.

I enkelte indberetninger er beskrevet, at man ved trombofiliudredning påviste andre genetisk betingede mangeltilstande (fx S-protein eller antitrombin mangel).

Overvægt

I omkring 11% af indberetningerne er beskrevet, at kvinderne var overvægtige. I nogle af indberetningerne er kvinderne beskrevet som lettere overvægtige, og i andre er BMI angivet til at være over 30.

Andre risikofaktorer

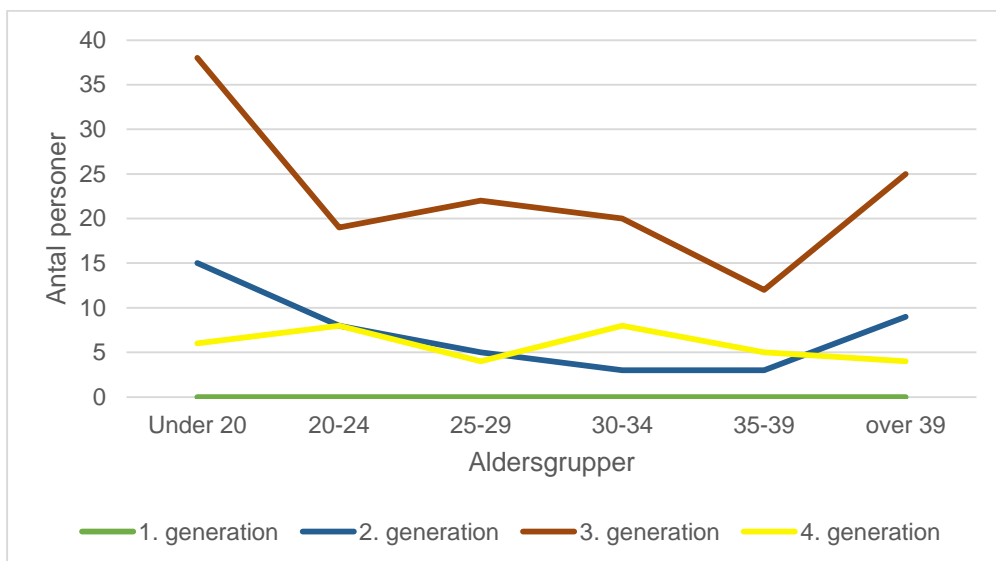
I omkring 19% af indberetningerne er nævnt, at kvinden var ryger eller eks-ryger og i knap 8%, at kvinden i nær tidsmæssig relation til blodproppen havde været immobiliseret (sengelig-gende, lange og korte flyveture).

I enkelte indberetninger er nævnt, at kvinden havde en inflammatorisk tarmsygdom, hypertension, vene atresi, migræne, og/eller en positiv familieanamnese omkring blodpropper.

Alder

For indberetningerne om blodpropper som formodet bivirkning til p-piller, er der set på den alder, som kvinden havde, da blodproppen indtraf.

Det er ikke obligatorisk at opgive alder i indberetninger. For perioden 2011-2014 indgår i alt 238 indberetninger om blodpropper, og for 214 indberetninger har det været muligt at udtrække den aktuelle alder.



Figur 7. Aldersfordeling af brugere, hvor der er indberettet blodpropper som formodet bivirkning.

I de indberetninger Lægemiddelstyrelsen har modtaget, er det kvinder under 20 år, der oftest fik blodpropper. Som det ses af figur 2, er der i 2014 mange unge under 20 år, som fik udskrevet p-piller. Risikoen for VTE er størst det første år, kvinden tager p-piller³⁷

Den næststørste gruppe, der i perioden fik blodpropper er kvinder over 39 år. Af figur 2 ses, at i forhold til de andre aldersgrupper, er der i 2014 få kvinder over 39 år, der fik udskrevet p-piller. Som ovenfor anført er alderen (over 35 år) en risikofaktor for blodpropper.

³⁷ www.produktreume.dk

8

Opsamling

- Risikoen for VTE synes at være mere afhængig af gestagentypen i p-pillen end af østrogendosis, mens det for risikoen for AMI og ATE i hjernen er omvendt, idet p-pillens indhold af østrogen betyder mere end gestagentypen. Kvinder, der tager af 3. og 4. generations p-piller har således højere risiko for VTE end kvinder, der tager af 2. generations p-piller, og jo højere dosis af ethinylestradiol i p-piller, des højere er risikoen for AMI og ATE i hjernen.
- Risikoen for VTE er størst, når p-pille behandlingen startes.
- Et skift mellem p-pille generationer eller mellem præparater inden for den samme generation uden pause, såkaldt 'switch use', synes ikke at øge kvindens risiko for VTE.
- I analysen indgår kvinder, der har indløst recept på p-piller i perioden 2011- 2014. Antallet af kvinder, der bruger p-piller, er faldet med 9% gennem perioden.
- Før 2011 var der flest kvinder, der tog 3. generations p-piller. Antallet af kvinder, der tager 3. generations p-piller, er faldet gennem perioden, mens antallet af kvinder, der tager 2. generations p-piller, er steget, så flest kvinder brugte 2. generations p-piller i 2014.
- Omkring 11% af de nye brugere indløste den seneste recept i 2014 på 3. eller 4. generations p-piller. Når der er valgt 3. eller 4. generations p-piller for nye brugere i 2014, kan det skyldes ønsket om anvendelse af p-piller med et lavt ethinylestradiol niveau³⁸ (3. og 4. generations p-piller), ønsket om anvendelse af p-piller med antiandrogen effekt (4. generations p-piller) eller, at kvinden før 2011 har anvendt de aktuelle p-pille generationer med få bivirkninger.
- Næsten 7% af de ikke-nye brugeres seneste skift i perioden var fra 2. generations p-piller til 3. eller 4. generations p-piller. Oplevelsen af bivirkninger ved 2. generations p-piller kan være årsag til, at kvinderne skiftede til en anden generation. Analysen viste, at langt størstedelen af kvinderne, der skiftede fra 2. generations p-piller skiftede til en generation, som de tidligere havde indløst recept på.
- Der er i perioden 2011-2014 modtaget 406 indberetninger om formodede bivirkninger relateret til p-piller. Det er vurderet, at 238 (59%) omhandler blodpropper.
- I omkring 18% af indberetningerne om blodpropper er beskrevet, at det for kvinderne efterfølgende ved trombofiliudredning er vist, at de var hetero- eller homozygot for faktor V Leiden. Mutationen findes hos omkring 6,6% i den danske befolkning. Der er også beskrevet andre risikofaktorer i indberetningerne, fx overvægt, rygning, immobilisering i tidsmæssig relation til blodproppen mv.

³⁸ 2. generations p-piller med lavt østrogen indhold er først markedsført i 2015.

9

Konklusion

Denne analyse ændrer ikke på Lægemiddelstyrelsens tidligere anbefalinger om, at 2. generations p-piller som udgangspunkt bør være førstevalg, når der udskrives p-piller.

Lægen bør altid informere kvinder, der har brugt 3. og 4. generations p-piller gennem længere tid, om fordele og ulemper: Hvis kvinden aldrig har prøvet 2. generations p-piller taler meget for, at lægen i forbindelse med en receptfornyelse anbefaler et skift og lader sig vejlede af, hvordan kvinden trives med dette. I alle tilfælde er det vigtigt, at forsigtighedsregler i forhold til risikofaktorer (se produktinformationen) fortsat er opfyldt.

Analysen af indberettede formodede bivirkninger relateret til p-piller viser, at det fortsat er vigtigt med en omhyggelig anamneseoptagelse samt en grundig objektiv undersøgelse inden ordination af p-piller. Derudover er det vigtigt, at kvinderne får en udførlig information om, hvilke symptomer de skal være opmærksomme på – og reagere på.

10

Bilag 1

Kombinationspræparater

P-piller

På baggrund af gestagen indholdet inddeles p-piller³⁹ i forskellige generationer:

- generation omfatter dienogest.
- generation omfatter levonorgestrel og norgestimant.
- generation omfatter desogestrel og gestoden
- generation omfatter drospirenon.

Andre kombinationspræparater

- P-plaster
- P-ring

Kontraceptiva udelukkende med gestagen

Gestagenpræparater kan anvendes som hormonal antikonception i de tilfælde, hvor kombinationspræparater med gestagen og østrogen er kontraindicerede. De ovulationshæmmende gestagenpræparater omfatter:

- Lavdosis minipiller
- Højdosis minipiller
- P-injektion
- P-implantater
- Hormonspiraler

³⁹ P-piller der i 2016 er markedsført i Danmark.

11

Bilag 2

P-pille præparater, der var på markedet per 1. januar 2016⁴⁰

1. generations p-piller: Qlaira®

2. generations p-piller: Anastrella®, Cilest®, Ethinylestradiol/levonorgestrel "Copharma", Etnor, Femicept, Loette® 28, Malonette, Microgyn®, Microstad, Rigevidon.

3. generations p-piller: Daisynelle®, Denise®, Femistad, Gestinyl®, Gestodilat®, Harmonet®, Marvelon®, Mercilon®, Minero, Minulet®, Modina, Dorinette® og Gestilla®

4. generations p-piller: Cleosensa, Dretine®, Estron® 28, Finminette®, Stefaminelle®, Veyann®, Yasmin 28®, Yasmin®, Yasminelle 28®, Yasminelle®, Yaz® og Movinella®.

⁴⁰ www.promedicin.dk

12

Referencer

1. Bird S, Delaney JAC, Etmnan M, Brophy JM, Hartzema AG. Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: Is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? *J Thromb Haemost.* 2013 Jun 11 (6):1059–68.
2. Bloemenkamp KW, 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 Dec 16 346(8990):1593–6.
3. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2014 Mar 3(3).
4. 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 May 75(5):344–54.
5. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh T. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010 Jul 36(3):123–9.
6. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the international active surveillance study of women taking oral contraceptives. *Contraception.* 2014 Apr 89(4):253-63.
7. Dore D S, Norman H, Loughlin J, Seeger DJ. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users, *Contraception* 2010 May Vol 81(5): 408–413.
8. Dunn NR, Arscott A, Thorogood M. The relationship between use of oral contraceptives and myocardial infarction in young women with fatal outcome, compared to those who survive: Results from the MICA case-control study. *Contraception* 2001 Feb 63(2):65-9.
9. 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 Jan 11 349(9045):83–8.
10. Farmer RDT, Todd JC, Lewis MA, MacRae KD, Tyrer F, Leydon GM. The risks of venous thromboembolic disease among German women using oral contraceptives: a database study. *Contraception.* 1998 Febr 57(98):67–7.
11. Farmer RDT, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae KD, Tyrer F, Leydon GM. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Jun 49(6):580–90.
12. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J.* 2011 Dec 13 183(18): E1319 –25.

13. Hedenmalm K, Samuelsson E. Fatal Venous Thromboembolism Associated with Different Combined Oral Contraceptives. A Study of Incidences and Potential Biases in Spontaneous Reporting. *Drug Saf.* 2005;28(10):907–16.
14. Heinemann LA, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic stroke in young women. A European case-control study on oral contraceptives. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception.* 1998 Jan 57 (1):29-37.
15. Herings RMC, Urquhart J, Leufkens HGM. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet.* 1999 Jul 10 354:127–8.
16. 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 Dec 16 346 (8990):1589–93.
17. 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 Nov 11 321(7270):1190–5.
18. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception.* 2006 Jun 73(6):566–70.
19. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ.* 2011 April 21 342:d2151.
20. Jick S, Kaye JA, Rasmussen 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 March Vol 73 (3): 223–228.
21. Jick S, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 ug of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007 July Vol 76 (1): 4–7.
22. Lewis M, MacRae KD, Kühl-Habichl D, Bruppacher R, Heinemann LA, Spitzer WO. The differential risk of oral contraceptives: the impact of full exposure history. *Hum Reprod.* 1999 Jun 14(6):1493-9.
23. Lidegaard Ø, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception.* 2002 Mar 65(3):197-205.
24. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009 Aug 13 339:b2890.
25. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study. *BMJ.* 2011 Okt 25 343(4):d6423–d6423.
26. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012 Jun 14366(24):2257-66.

27. Lidegaard Ø. Update confirmed cases, Abstracts of Free Communications, The *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 2013 18:sup1, S64-S87.
28. Lidegaard Ø. The risk of arterial thrombosis increases with the use of combined oral contraceptives. *Evid Based Med* 2016;21:38 doi:10.1136/ebmed-2015-110303
29. Murray EKI, Murphy MSQ, Smith GN, Hopman WN, Othman M. Thromboelastography identifies cyclic haemostatic variations in healthy women using oral contraceptives. *Thrombosis research* 2015 Nov (136): 1022-1026.
30. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011 342:d2139.
31. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Marmot MG, Meirik O. Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1999 Jul 24; 354(9175):301-2.
32. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 27;8:CD011054. Review.
33. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep 110 (3):587-93.
34. Shufelt CL, Bairey Mertz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease, *J Am Coll Cardiol* 2009 Jan 20 53(3): 221-31.
35. 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. Transnational research group on oral contraceptives and the health of young women. *BMJ*. 1996 Jan 13312(7023):83-8.
36. Tanis BC1, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, van der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20 345(25):1787-93.
37. Todd JC, 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(6):1500-5.
38. 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*. 2009 339:b2921.
39. 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*. 2015 May 26 350:h2135.
40. Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015 Jul 136(1):52-60.
41. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: A patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Feb 289(2):413-9.

42. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1995 Dec 16 346(8990):1582–8.
43. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception *Lancet*. 1995 Dec 16 346(8990):1575–82.