

## **P-piller til kvinder med særlige risici**

11.8.2004

### **(Del af DSOG-guidelines)**

**Forfatter: Øjvind Lidegaard. Referent: Erik Fangel Poulsen**

Valget af kontraception til kvinder, mænd og par er altid baseret på en individuel helhedsvurdering, hvori indgår klientens egne ønsker, hidtidige kontrceptive erfaringer, samt eventuelle risikofaktorer.

Der er i dag kun få absolutte kontraindikationer for brug af p-piller. Der foreligger til gengæld mange relative kontraindikationer, som i hvert enkelt tilfælde må opvejes imod de risici alternativerne indebærer. Nærværende guidelines er et forsøg på at udstikke nogle retningslinjer ved ordination af p-piller under tilstedeværelse af forskellige risikofaktorer. Der kan i konkrete tilfælde selvfølgelig godt afviges fra disse rekommandationer, fordi specielle forhold kan indebære særlige risici også ved brug af alternative kontrceptions-former, ligesom non-kontrceptive fordele ved brug af p-piller kan opveje relative kontra-indikationer.

### **Konklusiv viden**

- Det er overvejende vurderingen af risikoen for udvikling af tromboemboliske komplikationer, som kræver en risikovurdering ved ordination er p-piller (I).
- De kvantitativt og kvalitativt vigtigste risikofaktorer for denne vurdering er: Kvindens alder, rygning, familiær disposition til tromboembolisk sygdom, migræne, hypertension, diabetes, koagulopati og eventuelle tidligere tromboemboliske episoder hos kvinden (III).
- Alder er en nøgle parameter, fordi risikoen for alle typer tromboemboliske komplikationer stiger eksponentielt med stigende alder. Stigningen er mest markant for de arterielle blodpropper i hjerte og hjerne (II).
- Rygning øger risikoen for hjerteinfarkt med en faktor 2-8 afhængigt af, hvor mange cigaretter kvinden ryger om dagen. Risikoen for blodprop i hjernen er øget med omkring 50%, mens risikoen for venøs trombose kun påvirkes beskedent af rygning i fertil alder; relative risici mellem 1 og 1,5 (III)
- Familiær forekomst af arterielle blodpropper øger risikoen for udvikling af arterielle blodpropper, men ikke risikoen for udvikling af venøse blodpropper. Omvendt øger en familiær forekomst af venøs trombose alene risikoen for venøse blodpropper (III).
- Ved vurdering af den familiære disposition er især forældre og søskende relevante. Jo yngre alder, disse har udviklet deres sygdom i, og jo flere medlemmer, der har oplevet blodpropper, desto større er risikoen for at en given kvinde vil udvikle blodpropper (III).
- Migræne øger risikoen for udvikling af cerebral trombose tre gange. Foreligger der migræne med aura, er risikoen øget seks gange, mens migræne uden aura øger risikoen omkring to gange (III).
- Der er ikke nogen generel association mellem brugen af p-piller og migræne (III).
- Hypertension og diabetes øger risikoen for arterielle blodpropper flere gange. Risikoens størrelse afhænger af sværhedsgraden og varigheden af tilstanden (II).
- Minipiller indebærer ingen øget risiko for tromboembolisk sygdom (III).
- Omkring 10% af alle kvinder er genetisk disponerede for at udvikle venøs trombose (III).
- Hos omkring halvdelen af alle yngre kvinder, som udvikler venøs trombose, kan der identificeres en koagulopati (III).

## Kliniske rekommandationer

- ⇒ Ved ordination af p-piller bør følgende anamnesticke forhold kortlægges: Tidligere tromboembolisk sygdom, aktuel leversygdom, familiær disposition for specifikke typer af tromboembolisk sygdom, rygning, migræne, hypertension, diabetes samt eventuelle koagulopatis (c).
- ⇒ Tidligere tromboembolisk sygdom, aktuel parenchymatøs leversygdom samt homozygoti for Leiden faktor V udgør absolutte kontraindikationer for brug af kombinations-p-piller (c).
- ⇒ Når og hvis p-piller ordineres til kvinder med relative kontraindikationer imod brug af p-piller, bør man journalføre hvilke bevægegrunde, man har haft til at ordinere p-piller trods disse risikofaktorer.
- ⇒ Når og hvis p-piller ordineres til kvinder med relative kontraindikationer for brug af p-piller, bør kvinden informeres om omtrentlige relative og absolutte tromboemboliske risiko.
- ⇒ Relative kontraindikationer skærpes med stigende alder, For kvinder over 35 år, bør der sædvanligvis foreligge maksimalt en relativ kontraindikation ved ordination af kombinations-p-piller (c).
- ⇒ Forekomst af venøs trombose hos en søskende eller hos en forælder før 40års alderen eller hos to af samme før 50-års alderen bør udløse en koagulationsudredning før ordination af p-piller (c).
- ⇒ Minipiller kan være et relevant alternativ, hvis risikoen for tromboembolisk sygdom ved brug af kombinations-p-piller er for stor (c).
- ⇒ Ved tilstedeværelse af flere risikofaktorer er kvindens samlede relative risiko for udvikling af en given blodprotype som udgangspunkt de enkelte risikofaktoreres relative risiko multipliceret med hinanden (c).

## Dokumentation

### Alder

Den med alderen stigende absolutte risiko for udvikling af tromboembolisk sygdom er velkendt og veldokumenteret<sup>15</sup>. Incidensraten af specifikke tromboemboliske end points blandt ikke gravide kvinder i fertil alder fremgår af Tabel 1.

**Tabel 1.**

*Den absolutte risiko for tromboembolisk sygdom blandt yngre ikke gravide kvinder*

Alder	Cerebral trombose	Akut myocardiinfarkt	Venøs trombose
	Incidens/100.000/år	Incidens/100.000/år	Incidens/100.000/år
15-29	5	0,6	11
30-44	22	11	23

Det fremgår, at forekomsten af venøse blodpropper er hyppigere end arterielle blodpropper blandt kvinder under 30 år, mens de arterielle dominerer efter 30-års alderen.

Selv om den relative risiko for udvikling af tromboembolisk sygdom ved forskellige risikofaktorer er konstant i forskellige aldersgrupper, er den absolutte risiko, som øges stigende med stigende alder. Derfor skærpes de relative kontraindikationer med stigende alder.

### ***P-piller til helt unge kvinder***

Der har været udtrykt bekymring ved at meget unge piger påbegyndte brug af p-piller. Bekymringen har gået på om dette ville kunne reducere kvindens sluthøjde.

Der foreligger ingen empiriske data, som støtter denne bekymring. Den væsentlige højdevækst finder sted før menarchen. Efter menarchen vil den østrogen, som p-piller tilføje opvejes helt eller delvist af den reduktion i kvindens endogene østrogenproduktion p-pillerne medfører, således at den samlede østrogen-load næppe øges væsentligt.

Højdeudviklingen blandt yngre kvinder i Danmark har gennem seneste årtier været større end blandt alders-matchedede mænd. Disse data støtter således ikke teorien om, at p-piller skulle mindske kvindernes højdevækst.

Vores holdning er, at kvinder ikke skal påbegynde p-pillebehandling før et år efter menarchen. Der skal være en indikation for p-pillerne, fx ønske om sikker kontraseption eller en kombination af dette ønske med dysmenorrhoeae og eller menorrhagi, hvor vi ved, at p-piller kan lindre disse gener væsentligt.

### ***Tidligere trombose***

Da hovedparten af de arterielle tromboser og en væsentlig del af de venøse opstår uden, at man kender den præcise patogenese, er en normal koagulationsstatus hos en kvinde, som har oplevet en tromboembolisk komplikation, ikke nogen garanti for, at hun ikke kan opleve en ny episode. Derfor bør man generelt ikke anvende p-piller efter at have oplevet en tromboembolisk komplikation, uanset om man har en kendt genetisk disposition eller ej. Det gælder både arterielle og venøse tromboser.

### ***Rygning***

Da omkring en tredjedel af alle kvinder i fertil alder ryger, vil denne risikofaktor være den hyppigste, man vil stå overfor, når man ordinerer p-piller.

Rygning har kun beskednen eller ingen betydning for risikoen for at udvikle venøs trombose<sup>6, 10, 20, 24</sup>, men indebærer en sikkert øget risiko for arterielle komplikationer, specielt AMI<sup>1, 12-15, 17, 19, 20, 25, 29</sup> (Tabel 2). Der er tale om en dosis-respons sammenhæng, således at risikoen for AMI er større, jo flere cigaretter kvinden ryger<sup>1, 12, 13, 19, 20</sup>. Et enkelt studie tyder på, at rygning indebærer særlig stor risiko for cerebral trombose, hvis kvinden samtidig lider af migræne<sup>17</sup>.

Da den absolutte risiko for tromboemboliske komplikationer, specielt AMI er meget lav blandt yngre kvinder, udgør rygning ikke nogen kontraindikation for p-piller til yngre fertile kvinder. Har kvinden passeret 35 år bør hun tilrådes at ophøre med rygning. Hvis det daglige antal cigaretter er lavt (<10 om dagen) udgør rygning kun en relativ kontraindikation, også hos kvinder over 35 år.

### ***Familiær disposition***

Kvinder med nære slægtninge (forældre eller søskende) med arteriel eller venøs trombose har en øget risiko for selv at udvikle trombotisk sygdom (Tabel 2). Er der mindst en sådan slægtning med arteriel trombose, er kvindens risiko for selv at udvikle en arteriel trombose øget med 50-100%. Risikoen for venøs trombose er ikke øget. Kun arteriel trombose i ung alder blandt familiemedlemmer (<50 år) kan - på grund af sygdommens store udbredelse blandt ældre - betragtes om en relativ kontraindikation imod p-piller, og den er relativt svag, fordi p-piller kun øger risikoen for arterielle komplikationer beskedent.

Hvis omvendt der er mindst et nærtstående familiemedlem med venøs trombose, er risikoen for venøs trombose øget ca. tre gange, mens risikoen for arteriel trombose næppe er påvirket. Den familiære disposition slår altså kraftigere igennem for de venøse, fordi en del af koagulopatiene er arvelige (jf. senere).

Jo yngre alder, de nære slægtninge har udviklet deres tromboemboliske sygdom i og jo flere der er af dem, desto større er risikoen hos den pågældende kvinde.

Familiær forekomst af venøs trombose indebærer således en relativ kontraindikation for brug af kombinations-p-piller. Kontraindikationen skærpes jo flere og jo yngre familiemedlemmer, der har udviklet sygdommen.

Vedrørende screening, henvises til senere afsnit.

### **Hypertension**

Hypertension forekommer hos 1-2% af kvinder i fertil alder, væsentligt blandt de, som nærmer sig menopause. Hypertension indebærer en signifikant øget risiko for arterielle komplikationer, mod kun en beskedent øget risiko for venøs trombose (Tabel 2)<sup>4, 6, 9, 10, 13, 14, 16, 19, 22, 28, 29</sup>. Jo sværere hypertension og jo vanskeligere den er at kontrollere, desto større er den relative kontraindikation overfor brug af p-piller.

En velreguleret let hypertension hos en yngre kvinde udgør ikke nogen kontraindikation imod brugen af p-piller. Efter 35-års alderen, hvor incidensraten af de arterielle komplikationer stiger væsentligt, bør der ud over en velreguleret hypertension ikke være andre til arterielle tromboser disponerende risikofaktorer til stede, hvis p-piller skal benyttes.

### **Migræne**

Migræne forekommer blandt 6% af kvinder i fertil alder<sup>4, 29</sup>. Der er ikke nogen generel association mellem brugen af p-piller og migræne, idet nogle oplever at udvikle migræne efter start på p-piller, mens andre oplever, at den bliver bedre eller at de får færre anfald på p-piller.

Migræne i sig selv øger ikke risikoen for venøse tromboser, men øger risikoen for stroke med en faktor 2-6, afhængigt af, om den ledsages af aurafænomener<sup>4, 5, 17, 23, 29</sup>. Hvis der således er tale om en simpel migræne uden aura, som indebærer en relativ risiko for stroke på omkring 2, kan p-piller benyttes frem til omkring 35-års alderen. Hvis en kvinde oplever, at hendes migrænetilfælde bliver færre eller lettere, eller at hendes tidligere optrædende aura-tilfælde forsvinder under brug af p-piller, ville det være ulogisk at betragte dem som en kontraindikation.

Hvis omvendt en kvinde debutterer med migræne efter at være startet på p-piller, og specielt hvis hun udvikler aura i relation til disse, bør p-pillerne i almindelighed seponeres.

### **Tabel 2.**

*Den relative risiko for forskellige typer af tromboembolisk sygdom ved eksposition for forskellige risikofaktorer.  
CT=cerebral trombose, AMI=akut myokardieinfarkt, VTE=venøs tromboemboli*

Risikofaktor	Prævalens	CT	AMI	VTE
Rygning	30%	1,5	2-8	1,5
Hypertension	1-2%	5	5	<1,5
Migræne	6%	2-6	1-2	1
Familiær CTA	6%	1,5-2	2	1
Familiær AMI	13%	1,5-2	2	1
Familiær VTE	5%	1-1,5	1	3
Diabetes	0,4%	5	1,5-2,5	1
Overvægt*	5%	2	2-5	2-5

\*) Overvægt: BMI >30

**Tabel 3***Koagulopati. Forekomst og indflydelse på risikoen for venøs trombose.*

Risikofaktor	Forekomst, kvinder	Risiko for VTE
Leiden faktor V mutation, heterozygot	5%	8
Leiden faktor V mutation, homozygot	0,2%	64
Protein C mangel	0,2%	15
Protein S mangel	<0,1%	>10
Antitrombin mangel	0,02%	50
Protrombin 20210A	2%	3
Hyperhomocysteinæmi (heterozygot)	3%	3

Kvinder med hyppig migræne med aura, som indebærer en mere end fem gange øget risiko for at udvikle cerebral trombose, bør vælge en anden kontrazeptionsform end kombinations-p-piller.

Hvis p-piller benyttes af kvinder med migræne, vil et logisk førstevalg være en 3.generations p-pille.

### **Diabetes**

Diabetes forekommer blandt 1/2% af kvinder i fertil alder. Det vides med sikkerhed, at risikoen for at udvikle arterielle komplikationer er øget blandt kvinder med diabetes, mens risikoen for venøs trombose ikke synes at være væsentligt påvirket<sup>4, 12, 18, 27, 28</sup>. For cerebral trombose er risikoen ca. fem gange øget, og for AMI omkring 2 gange øget.

For diabetikere gør sig desuden det specielle forhold gældende, at deres graviditeter helst skal være planlagte, da det indebærer mindre risiko for graviditetskomplikationer, end hvis graviditeten er uplanlagt.

Så selv om risikoen for arterielle komplikationer ved diabetes er øget, plejer man at acceptere, at kvinder med diabetes uden diabetiske sen-komplikationer anvender p-piller frem til omkring 35-års alderen. Herefter skærpes kontraindikationen, og der bør sædvanligvis findes alternativ kontrazeption.

### **Koagulopati**

Vores viden om og forståelse af koagulationssystemet er øget væsentligt gennem seneste årti. Det er i dag muligt at påvise risikofaktorer hos omkring halvdelen af alle kvinder, som udvikler venøs trombose i fertil alder<sup>18, 25, 27</sup>.

Omkring 5% af danske kvinder er heterozygote for mutation i faktor-V (Leiden faktor V). Denne mutation indebærer en otte gange øget risiko for udvikling af VTE. Sjældnere koagulationsdefekter omfatter mangel på eller nedsat aktivitet af antitrombin, protein C og protein S.

Det ligger ikke inden for denne guidelines kommissorium at gennemgå alle koagulopati i detaljer, men en nylig norsk disputats om hormonsubstitution og venøs trombose<sup>24</sup>, en oversigtsartikel af Vandembroucke<sup>27</sup>, samt et italiensk originalstudium<sup>18</sup> resumerer meget godt vores nuværende viden. I Tabel 3 er anført de væsentligste koagulopati, deres forekomst og deres indflydelse på risikoen for at udvikle venøs trombose.

Billedet er imidlertid mere komplekst, end disse gennemsnitstal lader ane, fordi hver tilstand dækker over mange forskellige typer mutationer, som indebærer større eller mindre aktivitet af det

protein, hvis gen er muteret, og derfor indebærer større eller mindre risiko. De, som helt mangler protein C, S eller antitrombin, dør ofte og aborteres tidligt.

Det fremgår at omkring 10% af alle kvinder (og mænd) er genetisk disponeret for at udvikle venøs trombose. Kvinder med protein C, protein S eller antitrombin mangel bør ikke anvende kombinations p-piller. Det samme gælder kvinder, som er homozygot for Leiden faktor V mutation.

Tilbage er kvinder med heterozygoti for Leiden faktor V (omkring 5%) samt kvinder med Protrombin 20210A (omkring 2%) eller hyperhomocysteinæmi (heterozygot)(omkring 3%). De to sidstnævnte grupper kan godt anvende p-piller, da den relative risiko for venøs trombose kun er øget omkring tre gange. Kvinder som er heterozygote for Leiden faktor V har en otte gange øget risiko for at udvikle venøs trombose. Hvis dette kombineres med p-piller øges risikoen yderligere 3-5 gange, eller til i alt 24-40 gange.

Da basisrisikoen for at udvikle venøs trombose hos yngre kvinder er omkring 1 pr. 10.000 pr. år vil den absolutte risiko øges til omkring 30 pr. 10.000 pr. år. Benytter en sådan kvinde p-piller gennem 10 år, er hendes absolutte risiko for at udvikle venøs trombose omkring 300 per 10.000 eller 3%. Det ville de fleste finde er en uacceptabelt høj risiko, selvom 97% altså ville gå fri. Der er således tale om en relativ kontraindikation. Ordineres p-piller til en sådan kvinde, bør der i hvert fald ikke være andre til venøs trombose disponerende risikofaktorer til stede, og hun bør informeres om størrelsen af risikoen for at udvikle venøs trombose.

### **Screening for koagulopati**

Det er for indeværende for omstændeligt og dyrt generelt at screene kvinder for koagulopati forud for ordination af p-piller. Det er endvidere ganske arbitrært, hvornår man finder indikationen tilstrækkelig stor til, at der bør effektueres en screening.

Vores praktiske anbefaling er for indeværende at hvis en af forældrene eller en søskende har udviklet venøs trombose i ung alder (før 40 år) eller to før 50 år, da bør der gennemføres en koagulationsmæssig screening før der ordineres p-piller. Denne grænse kan rykkes efterhånden som vi får kendskab til flere koagulopati eller prisen på dem falder væsentligt. At screene alle med nær familiær disposition uanset i hvilken alder disse familiemedlemmer oplevede deres venøse trombose indebærer både en for lav sensitivitet og specificitet af genetisk disposition<sup>24</sup>.

### **Overvægt**

Overvægt øger risikoen for især venøs trombose<sup>6, 10, 28</sup>, men også for AMI<sup>12, 26</sup>. Der er tale om en dosis-respons relation, hvor risikoen øges jo mere desto højere body mass index (BMI). Kvinder med BMI over 30 har således en relativ risiko for venøs trombose og AMI på omkring 5, mens kvinder med BMI mellem 25 og 30 har en relativ risiko på omkring 2.

Overvægt udgør således en relativ kontraindikation imod kombinations p-piller. Igen skal risikoen vejes op imod non-kontraceptive fordele ved p-piller. Kvinder med BMI over 30 bør ikke benytte p-piller, hvis de er over 35 år, er genetisk disponerede til venøs trombose, eller er rygere.

### **Flere samtidige risikofaktorer**

De citerede studier har i alt væsentligt dokumenteret af de forskellige risikofaktorer er uafhængige, dvs ikke interagerer med hinanden. Det betyder i praksis, at hvis en given kvinde er disponeret for flere risikofaktorer samtidigt, er den samlede relative risiko svarende til en multiplikation af de til en given trombose type enkelte risikofaktors relative risici. Det betyder også, at hvis man har passeret 35 år, overskrider man sædvanligvis en acceptabel risiko ved tilstedeværelse af to eller flere risikofaktorer. Hos helt unge kvinder kan man tolerere flere, fordi den absolutte risiko for tromboemboliske komplikationer er så lav.

### **Hvilken p-pille skal man vælge til de trombotisk disponerede kvinder?**

Hvis man ordinerer p-piller til en yngre kvinde med risikofaktorer til arteriel trombose, ville et naturligt førstevalg være en 3. generations p-pille (med desogestrel eller gestoden) da disse i nogle undersøgelser synes at indebære mindre risiko for arteriel trombose end p-piller med 2. generationsgestagenet levonorgestrel.

Hvis man ordinerer p-piller til en yngre kvinde med risikofaktorer til venøs trombose, ville et naturligt førstevalg være en lavdoseret p-pille med et 2. generations gestagen, fordi mange undersøgelser tyder på, at 2. generations p-piller indebærer en mindre risiko for venøs trombose end p-piller med 3. generations gestagener (jf. guidelines om p-piller og trombose).

#### **Referencer** (opført efter publikationsår og derefter førsteforfatter)

1. Lidegaard Ø. Oral contraception and risk of a **cerebral thromboembolic attack**: results of a case-control study. *BMJ* 1993; 306: 956-63.
2. 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.
3. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of ideopathic cardiovascular death and nonfatal **venous thromboembolism** in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
4. Lidegaard Ø. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: The influence of **diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease**. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 153-9.
5. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of **migraine** and risk of ischemic stroke in young women. *BMJ* 1995; 310: 830-3.
6. World Health Organization Collaborative Study on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. **Venous thromboembolic disease** and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
7. Dourakis SP, Halikias IX, Vlachopapadopoulou E, Tolis G. Can the pill be given to women with particular needs. Sickle cell disease, thalassemia and **liver disease**. In Hannaford PC, Webb AMC (Ed). Evidence-guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group. London 1996; 283-97.
8. Lidegaard Ø. Oral contraceptives and **migraine**. In Hannaford PC, Webb AMC (Ed). Evidence-guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group. London 1996; 299-306.
9. Poulter NR. Oral contraceptives and **blood pressure**. In Hannaford PC, Webb AMC (Ed). Evidence-guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group. London 1996; 77-88.
10. 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.
11. Webb AMC. Do currently available combined oral contraceptives cause **weight gain** and other minor side-effects? In Hannaford PC, Webb AMC (Ed). Evidence-guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group. London 1996; 263-9.
12. Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of **acute myocardial infarction** in young women. *Contraception* 1997; 56: 129-140.

13. 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.
14. Heinemann LAJ, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmos-Holzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic **stroke** in young women. *Contraception* 1998; 57: 29-37.
15. Lidegaard Ø. **Thrombotic diseases in young women** and the influence of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S62-7.
16. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al. **Stroke** and use of low-dose oral contraceptives in young women. *Stroke* 1998; 29: 2277-84.
17. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. **Migraine** and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 1999; 318: 13-18.
18. De Stefano V, Zappacosta B, Persichilli S, et al. Prevalence of mild hyperhomocysteinaemia and association with **thrombophilic genotypes** (factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999; 106: 564-8.
19. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, Caestecker LD, McDonald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and **myocardial infarction**: Results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; 318: 1579-83.
20. Lidegaard Ø. **Smoking** and use of oral contraceptives. Impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S357-63.
21. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect on **stroke** of different progestagens in low dose oestrogen oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 301-2.
22. Gillum LA, Mamidipudi SK, Hohnston SC. **Ischemic stroke** risk with oral contraceptives. A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72-8.
23. Tzourio C, Kittner SJ, Bousser M-G, Alperovitch A. **Migraine** and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000; 20: 190-9.
24. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Value of **family history** in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: Observational study. *BMJ* 2001; 322: 1024-5.
25. Høibraaten E. Hormone replacement therapy and risk of **venous thromboembolism**. Diss. University of Oslo 2001.
26. Tanis BC, Bosch MAAJVD, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, Graaf YVD, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of **myocardial infarction**. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787-93.
27. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of **venous thrombosis**. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527-35.
28. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Contraceptives and **venous thromboembolism**. A national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.
29. Lidegaard Ø, Kreiner S. Contraceptives and **cerebral thrombosis**: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 197-205.