

HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC – JAK JE TO VE SKUTEČNOSTI

MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.¹, MUDr. Ivo Kalousek, Ph.D.², prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.¹

¹II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, FN Hradec Králové

²Gynekologická a porodnická klinika, FN Hradce Králové

Hormonální antikoncepci užívá více než 100 miliónů žen po celém světě. Přesto, že dnes jsou užívána kontraceptiva s nízkým obsahem estrogenů, riziko žilního tromboembolizmu stále trvá. Riziko žilní trombózy je větší v prvním roce užívání a při užívání hormonální antikoncepce III. generace. Riziko trombózy je dále umocněno přítomností vrozeného trombofilního stavu, ale je závislé na typu protrombotického stavu. Ačkoliv podíl hormonální antikoncepce na incidenci žilní trombózy v populaci je malý, je významným rizikovým faktorem u mladých žen.

Klíčová slova: hormonální antikoncepce, žilní tromboembolizmus, vrozené trombofilní stavy.

ORAL CONTRACEPTIVES AND TROMBOEMBOLIC DISEASE – HOW IS IT IN REALITY?

Oral contraceptives are used over 100 million women worldwide. The risk of venous thromboembolism is still present with current low-dose oral contraceptives. The risk of thrombosis is higher during the first year of use and with the use of third generation of oral contraceptives. The risk of thrombosis is enhanced in the concomitant presence of inherited thrombophilia but this risk depends on the type of prothrombotic abnormality. Even though in absolute terms the contribution to the incidence of venous thromboembolism in the population is small, oral contraceptives are major risk factor for venous thrombosis in young women.

Key words: Oral contraceptives – venous thromboembolism – inherited thrombophilia

Úvod

Venózní tromboembolizmus (VTE) stále představuje významný problém, a to nejen zdravotnický (je po ischemické chorobě srdeční a cévní mozkové příhodě třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním), ale i sociálně ekonomický (postihuje jedince v produktivním věku). Incidence VTE v populaci se udává 1/1 000 a závisí na věku (31). Ve věku nad 75 let je incidence větší 1/100, ve věku pod 40 let je naopak nižší (1/10 000) (31). Důležitým faktem je skutečnost, že VTE je onemocnění multifaktoriální. Na vzniku žilní trombózy se podílí vzájemná interakce vlivů, a to jak genetických, tak získaných.

Genetické příčiny

To, že v populaci existují jedinci s vrozeným krvácivým stavem, je známo velice dlouho. O faktu, že je v populaci daleko více lidí s vrozeným sklonem k VTE, se dlouho nevědělo. Významným mezníkem v tomto poznání byl rok 1965, kdy Egeberg popsal vztah deficitu antitrombinu III (AT III) k riziku žilní trombózy (11). Zájem o kongenitální trombofilní stavy byl dále akcelerován v 80. letech, kdy byly popsány další dva deficity přirozených inhibitorů koagulace se vztahem k VTE. V roce 1981 popsal Griffin deficit proteinu C (16) a v roce 1984 byl popsán Schwarzem (39) a Compem (9) deficit proteinu S. Zásadním přelomem v poznání a zájmu o kongenitální trombofilní stavy byl rok 1993, kdy Dahlbäck popsal nový mechanismus vedoucí k trombóze, který je způsoben rezistencí na aktivovaný protein C (APC-R) (8). Tato APC-R je ve více než 90 % případů způsobena bodovou mutací genu faktoru V, označovanou dle místa objevu jako mutace Leidenská (2). Jedinci s heterozygotní formou této mutace mají 3–8× větší riziko VTE (23), u homozygotů je toto riziko ještě 10× větší (37). Důležitým faktem je poměrně vysoká prevalence této mutace v populaci, která je u nás 2–3 %. APC-R

bez mutace F V Leiden je tzv. „získaná“ APC-R, která se vyskytuje v souvislosti s graviditou (25), u nádorových onemocnění (15), ale též i při užívání hormonální antikoncepce (29). Tato získaná APC-R je provázána stejným rizikem žilní trombózy jako APC-R s Leidenskou mutací (9). Poslední mutaci, která predisponuje jedince k VTE a je poměrně prevalentní v populaci (u nás kolem 2 %) je mutace faktoru II – protrombinu-F II20210A, poprvé popsána Poortem v r. 1996 (33). Jak je trombofilní stav definován? Je to takový stav, kdy rovnováha hemostatických mechanismů je díky vrozeným či získaným faktorům vychýlena směrem k trombóze a tito jedinci mají větší pravděpodobnost vzniku tromboembolické nemoci. U koho je tedy nutno na tento stav myslet a kdo by měl být tedy na tento stav vyšetřen?

1. Všichni jedinci s VTE pod 45 let věku a to jak se spontánní trombózou, tak trombózou v rizikové situaci.
2. Jedinci s recidivujícími VTE.
3. U trombóz v neobvyklé lokalizaci (jaterní, slezinné, dolní duté žíle apod.).
4. Jedinci s pozitivní rodinnou anamnézou VTE před 45. rokem věku.
5. Jedinci s opakovanými záněty povrchových žil (bez přítomnosti varixů).

Získané rizikové faktory VTE

Tyto faktory jsou dlouho a dobře známé. Mezi nejvýznamnější patří věk, obezita, imobilizace, nádorové onemocnění, antifosfolipidový syndrom, operace, varixy na dolních končetinách, užívání některých léků a to, jak bude rozvedeno dále, i hormonální antikoncepce (OC).

Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc

O tom, že užívání hormonální antikoncepce (estrogen-progesteronového typu) je spojeno s rizikem VTE, je

známo více než 40 let, kdy Jordan (20) publikoval případ zdravotní sestry, u které došlo k plicní embolii časně po nasazení hormonální antikoncepce (obsahující 100 µg mestranolu) v léčbě endometriózy. Tento fakt byl potvrzen celou řadou studií (18, 38). „Trombogenicita“ těchto preparátů byla připisována zejména množství obsaženého estrogeneru (100 µg a více ethinylestradiolu – EED). Proto byla v dalších letech vyvinuta kontraceptiva s nižším obsahem EED, což skutečně mělo za následek snížení rizika VTE (1, 13, 27). Hranice obsahu tohoto estrogeneru, jejíž další snižování nevede ke snížení rizika VTE, je 50 µg EED (35). Rozdělení hormonální antikoncepce je ukázáno v tabulce 1.

Srovnání preparátů obsahujících 30 µg a 50 µg EED neprokázalo rozdílné riziko VTE (3). Dosud neexistují literární data, že by kontraceptiva s nejnižším obsahem EED (20 µg) dále snižovala riziko VTE (6). Riziko žilního tromboembolizmu není při užívání hormonální antikoncepce závislé jen na přítomnosti EED, ale i na přítomnosti progestinu a jeho typu (35). Hormonální kontraceptiva III. generace, která obsahují desogestrel či gestoden, jsou spojena s 2× větším rizikem VTE než kontraceptiva II. generace obsahující levonorgestrel (3, 19, 41, 47). Později se snažilo několik prací tento fakt zpochybnit (12, 24), ale po všech revizích dosud stále platí, že riziko VTE je u kontraceptiv III. generace 1,5–2× větší (36). Incidence VTE u žen ve věkové kategorii 15–45 bez antikoncepce a užívajících kontraceptivum II. a III. generace ukazuje tabulka 2.

O vysvětlení rozdílné rizikovosti OC II. a III. generace se pokusila řada autorů z Nizozemí ve svých pracích, které porovnávaly vliv OC II. a III. generace na hemostázu (v obou případech byl obsah EED 30 µg, u OC II. generace pak 150 µg levonorgestrelu, u OC III. generace 150 µg desogestrelu. Při užívání obou přípravků stoupá hladina – aktivita některých koagulačních faktorů – F II, F VII, F X, F VIII. Statisticky významný je zejména vzestup F VII (32 % : 12 %) u OC III. generace proti OC II. generace (30). Totéž

platí i pro jeden z markerů protrombotického stavu (protrombinový fragment 1 + 2) (30). Kontraceptiva III. generace vedou ve srovnání s II. generací přípravků též k signifikantně významnějšímu poklesu celkového a volného proteinu S a k významnější APC-R (42). Novějším poznatkem je i fakt, že kontraceptiva III. generace vedou k většímu zvýšení TAFI (trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy) ve srovnání s OC II. generace (28). To znamená, že OC III. generace vedou k významnější inhibici endogenní fibrinolýzy.

Zda tyto laboratorní nálezy jsou skutečným vysvětlením vyššího rizika VTE u OC III. generace vůči OC II. generace není zcela jasné.

Jak je to s rizikem VTE u kontraceptiv obsahujících pouze progestin? WHO sponzorovala studii, která retrospektivně prokázala, že toto riziko je 1,3× větší než u ženy bez této antikoncepce (45). Další již mezinárodní, multicentrická studie prokázala, že toto riziko je větší 1,74× pro perorální progestiny (norgestrel, ethynodiol, diacetate, lynestrenol, norethisteron) a 2,2× větší pro progestiny v injekční formě (medroxyprogesteron acetát) (46).

Jak vyplývá z výše uvedeného, změny hemostatických mechanismů jsou mnohotvárné, ale odchylky v hemostáze jsou v preparátech obsahujících méně než 50 µg poměrně malé, často jen v mezích „normálu“ a v řadě případů jsou individuální (22). U řady žen je odpověď v hemostáze na nasazení antikoncepce více vyjádřen a tyto ženy jsou označovány jako „high responders“ (34). Pravděpodobnost VTE je pak větší, i když není přítomen žádný kongenitální trombofilní stav. Kromě individuální odpovědi v hemostáze u každé ženy na nasazení hormonální antikoncepce je pro rozvoj VTE důležitý i časový faktor, jak dlouho žena antikoncepci užívá. Dle Dánské národní studie je riziko VTE v prvním roce užívání 5,1× větší, od 1. do 5. roku 2,5× větší a po 5. roce užívání 2,1× větší než u žen bez OC.

Tabulka 1. Rozdělení hormonální antikoncepce

obsah estrogeneru	obsah progestinu
preparáty 1. generace EED – 50–100 µg	nortestosteron, norethisteron, lynestrenol
preparáty 2. generace EED – 30–40 µg	levonorgestrel (LNG)
preparáty 3. generace EED – 20–30 µg	desogestrel, gestoden, norgestimate – metabolizován na LNG

Tabulka 2. Incidence VTE u žen

žena – 15–45 let – bez antikoncepce	0,5–1/10 000
žena – 15–45 let + OC II. Generace	2/10 000
žena – 15–45 let + OC III. generace	3,0–4,0/10 000

Tabulka 3. Riziko VTE u žen s mutací F V Leiden

F V Leiden	OC	riziko VTE
–	–	1
+	–	3–7× větší
–	+	2–4× větší
+	+	20–35× větší

Riziko VTE u žen s kongenitálním trombofilním stavem a s hormonální antikoncepcí

V úvodu jsme si řekli, že žilní tromboembolizmus je onemocnění multifaktoriální. Riziko rozvoje VTE je tedy u žen s trombofilním stavem větší, ale ne u všech trombofilních stavů stejně. Je to dáno faktem, že jednotlivé trombofilní stavy se liší jak svojí frekvencí výskytu v populaci, tak svojí „trombofilností“. Ty méně četné, jako např. deficit AT III, jsou poměrně vzácné, ale více trombofilní, než např. mutace F V Leiden a mutace II 20210A, které jsou časté, ale poměrně málo trombofilní. Tato rizikovost je nejlépe vyčíslena u mutace F V Leiden. U žen s heterozygotní formou této mutace je riziko VTE při užívání OC zvýšeno 35× (44). Toto riziko je více vyjádřeno při užívání OC III. generace (až 50×) (3). Toto riziko je samozřejmě ještě větší u homozygotní formy Leidenské mutace, kde se žilní tromboembolizmus vyskytl u žen v mladším věku (34) a časněji po nasazení hormonální antikoncepce (5). Rizikovost VTE při užívání OC u žen s mutací F V Leiden je schematicky ukázáno v tabulce 3.

U žen s protrombinovou mutací, které užívají hormonální antikoncepci, je riziko VTE také zvýšeno, a to 16×, zatímco riziko VTE u žen s touto mutací, které antikoncepci neužívají, je riziko větší 6 × (40).

Riziko VTE u žen majících deficit AT III, proteinu C a S a které užívají OC je vyčísleno obtížněji, vzhledem k menší frekvenci a faktu, že většina údajů je získávána retrospektivně, většinou na základě analýz jednotlivých případů (14, 32, 40).

Nicméně riziko užívání OC u žen s těmito trombofilními stavy je evidentní, zejména v případě kongenitálního deficitu AT III.

Prakticky žádná data nejsou v literatuře o „rizikovitosti“ užívání progestinů u žen s trombofilním stavem (17).

Shrnutí a doporučení

Podíl hormonální antikoncepce na incidenci VTE v populaci není velký, ale OC je významným rizikovým faktorem pro VTE ve věkové kategorii 15–45 let. Preskripce hormonální antikoncepce při iniciační návštěvě klientky je důležitý medicínský úkon, vyžadující dobrou orientaci v současných poznatcích vědy o vztahu OC k VTE. Riziko výskytu VTE lze dále snížit dodržováním několika pravidel (10, 21).

1. Před první preskripcí hormonální antikoncepce je nutné pečlivě odebrat jak rodinnou (RA), tak zejména osobní anamnézu (OA) týkající se jasně prokázané žilní trombózy – jak v žilách dolní končetiny, plicní embolie, žilní trombózy v neobvyklé lokalizaci, tak opakovaných zánětů povrchových žil.

2. V případě pozitivní osobní anamnézy objektivně prokázaného žilního tromboembolizmu je indikováno konziliární vyšetření hematologem – vyšetření trombofilního stavu. V tomto případě je hormonální antikoncepce sice kontraindikována bez ohledu na výsledek tohoto vyšetření, ale znalost trombofilního stavu (jeho typu) je důležitá pro zvolení správné sekundární profylaxe VTE v patřičných situacích – v graviditě, při operacích apod.

3. V případě pozitivní rodinné anamnézy VTE a negativní osobní anamnézy je výhodné postupovat následovně:

A) pokud se VTE vyskytl před 45. rokem věku, nebo se jednalo o opakované příhody či VTE v neobvyklé lokalizaci je nutno indikovat konziliární vyšetření trombofilního stavu hematologem. V případě pozitivního nálezu je indikováno cílené vyšetření na stejný znak u klientky. Zde je pak při volbě zda OC ano či ne a jaký typ OC- nutno vycházet z výše uvedených poznatků o rizikovitosti OC u jednotlivých trombofilních stavů. Hormonální antikoncepce je kontraindikována v případě deficitu AT III, proteinu C a proteinu S, homozygotní formy mutace F V Leiden a mutace F II20210A. V případě heterozygotní formy F V Leiden a F II20210 je nutno postupovat následovně: vysvětlit míru rizika VTE při užívání OC a nechat na vlastním rozhodnutí klientky zda

a) hormonální antikoncepci užívat nebude či

b) užívat bude – v tomto případě je nutno:

1. napsat doporučení o zajištění všech rizikových situací spojených s VTE (operace, imobilizace, přiložení

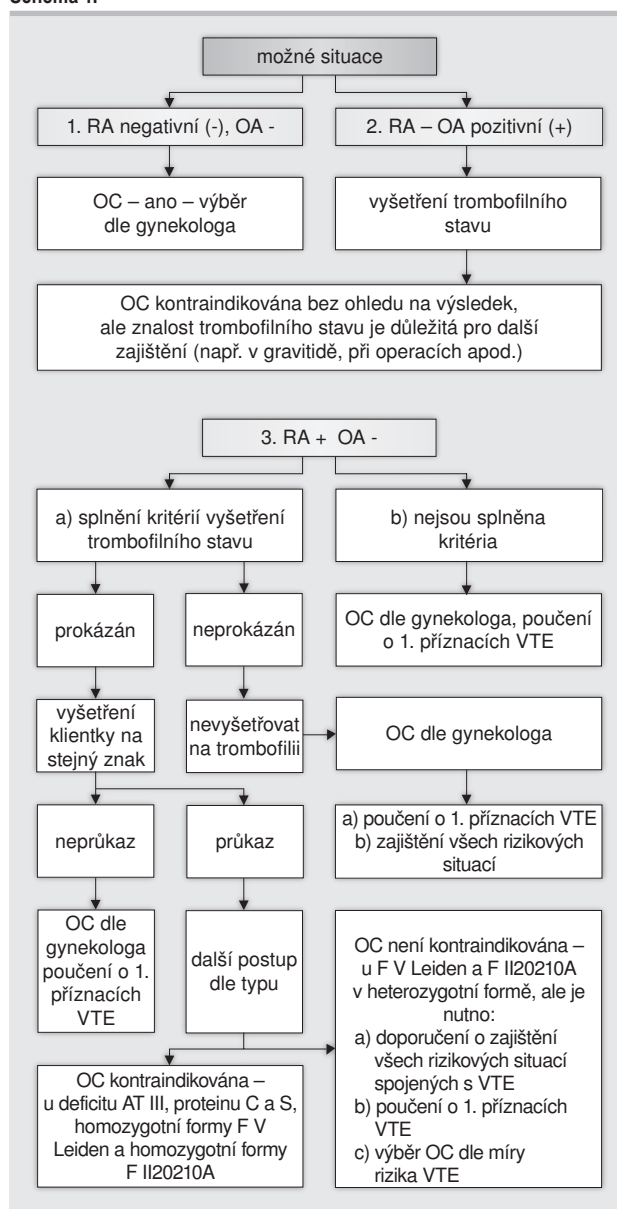
sádky apod.) a to vždy pomocí nízkomolekulárního heparinu –LMWH

2. poučit klientku o prvních příznacích žilního tromboembolizmu – hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Včasnost diagnostiky VTE je velice důležitá pro úspěšnou léčbu VTE. Pokud u symptomatického rodiče trombofilní stav prokázán nebyl, je nutno stejně považovat klientku za více rizikovou a postupovat jako v bodě b.

B) Pokud se žilní trombóza vyskytla u rodičů v pozdějším věku, např. jednkrate po 60. roce věku po operaci, tak vyšetření trombofilního stavu indikováno není. Hormonální antikoncepce pak není u klientky kontraindikována. Výhodné je poučení o příznacích žilního tromboembolizmu

Jak v případě A tak B je výběr typu antikoncepční pilulky na gynekologovi, z hlediska rizikovitosti VTE je výhodné

Schéma 1.



doporučit OC II. generace před OC III. generace, event. pilulku obsahující pouze progestin

Tento algoritmus při zvažování hormonální antikoncepce je schematicky uveden (schéma 1).

Závěr

Hormonální antikoncepce je efektivní formou antikoncepce, kterou užívá více než 100 milionů žen na celém

světě (43). Jak již bylo řečeno, její podíl na výskytu žilního tromboembolizmu v populaci není velký, ale je významným rizikovým faktorem pro VTE u žen ve věkové kategorii 15–45 let. Dodržením jednoduchých pravidel před jejím nasazením lze toto riziko ještě dále snížit.

Literatura

1. Battiger LE, Boman G, Eklung G. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of low oestrogen content. *Lancet* 1980; 1: 1097–1101.
2. Bertina RM, Koeleman RPC, Koster T. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64–67.
3. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593–1596.
4. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Hemostasis effects of oral contraceptives in women who developed deep-vein thrombosis while using oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1998; 80: 29–34.
5. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49–52.
6. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific group. WHO technical report series, No. 877. Geneva. World Health Organization 1998.
7. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74: 2082–2088.
8. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004–1008.
9. De Visser MCH, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor F V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999; 93: 1271–1276.
10. Duliček P, Kalousek I. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc na konci tisíciletí. Plánování rodiny a reprodukční zdraví 2000; 3: 60–63.
11. Egeberg O. Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516–530.
12. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR. Population-based study of risk of venous thromboembolism. *Lancet* 1997; 349 (9045): 83–88.
13. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133 (1): 32–37.
14. Girolami A, Simioni P, Girolami B. The role of drugs, particularly oral contraceptives, in triggering thrombosis in congenital defects of coagulation inhibitors: a study of six patients. *Blood Coag Fibrinol* 1991; 2: 673–678.
15. Green D, Maliekal K, Sushko E. Activated protein C resistance in cancer patients. *Thromb Haemost* 1997; Suppl. 1: 316.
16. Griffin JH, Ewatt B, Zimmerman TS. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 370–373.
17. Guideline: Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512–528.
18. Inmann WHW, Vessey MP. Investigation of death from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *Br Med J* 1968; 193–199.
19. Jick H, Jick SS, Gurewich V. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589–1593.
20. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1965; 232: 155–160.
21. Kalousek I, Duliček P. Současné názory na vztah hormonální antikoncepce a venózního tromboembolizmu. *Praktická gynekologie* 2001; 2: 38–41.
22. Kluft C, Lansing M. Effect of oral contraceptives on hemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997; 78: 315–326.
23. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H. Venous thrombosis due to a poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993; 342: 1503–1506.
24. Lewis MA, Heinemann LA, MacRae KD. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestagens: role of bias in observation research. *Contraception* 1996; 54: 5–13.
25. Linqvist PG, Svensson PJ, Maršál K. Activated protein C resistance (f V Q 506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 532–537.
26. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 700–703.
27. Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestagens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and comparison of the safety of 50–30 microgram oestrogen preparations. *Br Med J* 1980; 280: 1157–1161.
28. Meijers JCM, Middeldorp S, Tekelenburg W. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI – independent down regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2000; 84: 9–14.
29. Meinerdi JR, Henkens CMA, Heringa I. Acquired APC resistance related to oral contraceptives and pregnancy and its possible implications for clinical practice. *Blood Coag Fibrinol* 1997; 8: 152–154.
30. Middeldorp S, Meijers JCM, van den Ende. Effects on coagulation of levonorgestrel – and desogestrel -containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000; 84: 4–8.
31. Nordström M, Lindblad B, Berqvist D. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–160.
32. Pabinger I, Schneider B, and the GTH Study group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C- and protein S- deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994; 71: 548–552.
33. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703.
34. Rintelen C, Mannhalter C, Ireland H. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1996; 93: 487–490.
35. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost State of the Art* 1999; 82 (No. 2): 610–619.
36. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormonal replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86 (State of the Art): 112–123.
37. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504–1508.
38. Sartwell PE, Mai AT, Arthes FG. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiological case-control study. *Am J Epidemiol* 1969; 90: 365–380.
39. Schwarz HP, Fisher M, Hopmeier P. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297–1300.
40. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81: 198–202.
41. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA. 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; 312: 83–88.
42. Tans G, Curvers J, Middeldorp S. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel-and desogestrel – containing oral contraceptives on the anticoagulation pathways. *Thromb Haemost* 2000; 84: 15–21.
43. United nations department for Economic and Social Information and Policy Analysis population Division. Levels and trends of contraceptive as assessed in 1994. United Nations New York 1996.
44. World Health Organization Effect of different progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Lancet* 1995; 346: 1582–1588.
45. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Briet E. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1999; 344: 1453–1457.
46. Vasilakis C, Jick SS, del Mar Melero-Montes M The risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999; 354: 1610–1611.
47. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception* 1998; 57: 315–324.