

Expertenbrief Nr. 79

(siehe auch: http://sggg.ch/de/members_news/1005)Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek

gynécologie Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
suisse Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption

Das Update der SGGG fasst neue Erkenntnisse zur hormonalen Antikonzepation und Studiendaten zu neuen hormonalen Kontrazeptiva zusammen.

Gabriele S. Merki-Feld, Sibyl Tschudin, Bruno Imthurn,
Petra Stute, Dorothea Wunder

Dieser Expertenbrief wurde mit Swissmedic diskutiert.

Hintergrund und Informationen zum Verständnis der Studienresultate

Das thromboembolische Risiko unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (CHC) wurde in den letzten 35 Jahren durch die Entwicklung niedrigdosierter CHC (nCHC) ($\leq 35 \mu\text{g}$ Ethinylestradiol [EE]) gesenkt (1–3). Je nach Gestagenanteil der CHC variiert das auch bei den niedrigdosierten Präparaten noch gegenüber Nichtanwenderinnen gering erhöhte Thromboembolierisiko (4–6).

CHC mit Gestagenen der dritten und vierten Generation (Gestoden, Desogestrel, Drospirenon) sowie Cyproteronacetat (CPA) sind im Vergleich zu solchen der zweiten Generation (z. B. Levonorgestrel; LNG) mit einem geringfügig höheren Thromboserisiko assoziiert. Eine etwas vermehrte Resistenz auf aktiviertes Protein C, ein Anstieg von Prothrombin und Faktor VII und ein Abfall des Faktors V könnte unter Einnahme von Pillen mit Drittgenerationsgestagenen zu einer höheren Koagulabilität führen (6, 7).

Da die absoluten Fallzahlen für venöse Thromboembolien (VTE) bei gesunden, jungen Frauen unter nCHC niedrig sind, erfordert die Erkennung eines Risikounterschiedes in Abhängigkeit von der Gestagenkomponente, Studien mit sehr hohen

Fallzahlen. Dies ist wichtig zu beachten bei der Interpretation der Studienresultate generell, aber auch von Studien mit Präparaten, die noch nicht so lange auf dem Markt sind und deshalb nur mit einer niedrigen Zahl an Frauenjahren in vergleichenden Studien und Datenbanken vertreten sind. Zu letzteren gehören aktuell CHC mit Estetrol/Drospirenon (E4/DRSP) und das Kombinationspräparat Estradiolvalerat mit dem Gestagen Dienogest.

Die Studienlage zum VTE-Risiko hat sich in den letzten 20 Jahren verbessert, da mehr Studien vorliegen, welche nur noch Anwenderinnen von nCHC einschliessen, differenzierte Subanalysen für einzelne Gestagenkomponenten und Applikationsweisen durchführen und weil inzwischen erkannte besondere Risikofaktoren für eine VTE bei nCHC-Anwenderinnen in die Auswertung des Risikos mit einfließen (8–10).

Aspekte, die in Studien vor 2009 nicht oder nur vereinzelt berücksichtigt wurden (respektive in neueren Studien berücksichtigt wurden):

- Neustarterinnen haben ein erhöhtes Risiko.
- Mit steigendem Alter erhöht sich das VTE-Risiko.
- Mit höherem BMI erhöht sich das VTE-Risiko.
- Eine positive Familienanamnese erhöht deutlich das VTE-Risiko.
- Sicherung der Diagnose Thrombose: Nur Einschluss von Studien mit Dokumentation einer Antikoagulation oder Phlebografie für eingeschlossene Frauen.
- Patientinnen mit Tumorerkrankungen oder Zustand nach VTE müssen ausgeschlossen werden.

Die verbesserte Diagnostik und das höhere Bewusstsein (Awareness) für die mit CHC assoziierten kardiovaskulären Ereignissen hat dazu geführt, dass insgesamt mehr Ereignisse als in älteren Studien diagnostiziert werden (11–13).

Epidemiologische Daten

Die Inzidenz venöser thromboembolischer Erkrankungen (VTE)

- ist altersabhängig und liegt ohne CHC bei Frauen im Alter von 15 bis 34 Jahren bei 1–2 und im Alter von 35 bis 44 Jahren bei 3–5 pro 10000 Frauenjahren (FJ) (2, 12, 14–17). In einer aktuellen finnischen Studie von hoher Qualität war das Risiko deutlich höher mit 9,4 Ereignissen/10000 FJ (Altersgruppe 15–49 Jahre) (13)
- ist um das 2- bis 5-Fache im Durchschnitt unter CHC-Einnahme erhöht und liegt altersabhängig unter niedrigdosier-

Die wichtigsten Neuerungen:

- Es liegen nun ausreichend Daten zum VTE-Risiko der **Pille mit Estradiol/Nomegestrolacetat (Zoely®)** vor. Diese kombinierte Pille scheint mit einem VTE-Risiko assoziiert zu sein, das nicht grösser ist, als jenes mit EE/LNG.
- Nun ist in der Schweiz eine **Gestagenpille mit 4 mg Drospirenon** auf dem Markt. Wie für die **Gestagenpille mit Desogestrel** ist hier das VTE-Risiko nicht erhöht. Sie ist auch zugelassen für die Verschreibung an Jugendliche unter dem Alter von 18 Jahren.
- Weiterhin ist **die Kombinationspille mit Estetrol 14,2 mg/ Drospirenon 3 mg** neu zugelassen. Sie enthält ein neues Östrogen. Das VTE-Risiko bewegt sich nach bisherigem Wissen im Rahmen der neuen CHC mit Gestagenen der dritten Generation. Kohortenstudien laufen.

ten CHC im Durchschnitt bei 5,5–13 pro 10000 Frauenjahren (2, 3, 6, 13, 14, 18–23)

- ist in der Schwangerschaft respektive im Wochenbett gegenüber gesunden, nicht schwangeren Frauen ohne CHC altersabhängig um den Faktor 4 bis 8 erhöht und liegt bei 8–30 Ereignissen pro 10000 Schwangerschaften (24)
- wird entscheidend durch die genetische Prädisposition und Risikofaktoren der einzelnen Frau bestimmt (25–29).

Das Risiko für eine VTE ist vor allem bei Erstanwenderinnen und im ersten Anwendungsjahr (speziell in den ersten 3 Monaten) erhöht, was die Bedeutung der Prädisposition zeigt. Etwa 20% der betroffenen Frauen entwickeln ein invalidisierendes postthrombotisches Syndrom und etwa 10% erleiden eine Lungenembolie. Die Letalität wird bei VTE auf 1–2% geschätzt (30). Die nicht orale Verabreichung (Vaginalringe, Pflaster) einer Kombination von EE mit einem Gestagen senkt das Risiko nicht (11, 22, 31). Ebenso reduziert nach heutigem Wissen die weitere Reduktion von 30 µg auf 20 µg EE das Risiko für eine VTE nicht weiter (3, 10, 23).

Risiko für venöse Thromboembolien unter Kombinationspräparaten mit unterschiedlichen Gestagenen

Seit dem Jahr 2011 wurden 13 weitere Studien publiziert, die einige der genannten methodischen Probleme in Bezug auf VTE eliminieren konnten und Auswertungen über 10 Millionen Frauenjahre zur Verfügung stellen: Es handelt sich um sechs Fall-Kontroll-Studien und sechs Kohortenstudien sowie um eine Metaanalyse der WHO (11, 13, 21–23, 31–38). Die Stärken dieser Studien liegen einerseits darin, dass nur neuere Daten (ab 2001) berücksichtigt wurden und nur Fälle mit gesicherter VTE (meist aufgrund der dokumentierten Antikoagulantientherapie) eingeschlossen wurden. Eine auf Registerdaten basierende Studie berücksichtigt nur junge Frauen im Alter von 10 bis 19 Jahren, enthält aber erstmals grössere Zahlen zu nCHC mit Chlormadinoazetat (38). Zwei Studien mit eher kleinen Fallzahlen geben einen Anhalt zum VTE-Risiko bei Anwendung von E4/DRSP (35, 36). Neu ist eine grosse qualitativ hochstehende Kohortenstudie zum VTE-Risiko mit Estradiol/Nomegestrolazetat im Vergleich zu EE/LNG.

Ausserdem wurde versucht, bei der Auswertung die Neustarterinnen separat zu analysieren (13, 21, 22, 32–34, 37) und Analysen in Abhängigkeit vom Alter durchzuführen (12, 22, 23, 34). Eine Limitation einiger dieser neuen Studien liegt darin, dass die erhobenen Daten zumeist aus Datenbanken stammen, welche die Dauer der Anwendung nur indirekt erfassen und keine standardisierte, alle Frauen betreffende Diagnostik als Grundlage der Erfassung von VTE haben. Ausserdem konnte die Familienanamnese in nur einer dieser Studien berücksichtigt werden (3).

Diese Studien kamen zu folgenden Resultaten:

- Die Thromboserate ist am höchsten im ersten Anwendungsjahr eines CHC. In den ersten 12 Monaten der Anwendung ist sie um das 2- bis 3-Fache höher im Vergleich zum jährlichen Risiko danach (2, 3, 10, 22, 23, 34).
- Das Thromboserisiko unter CHC nimmt mit dem Alter zu und ist für Frauen im Alter von 30 bis 34 Jahren (6–10/10000

FJ) verdoppelt gegenüber Frauen unter 20 Jahren (Alter > 40 Jahre Multiplikator 4!) (3, 13, 21, 22, 32, 34).

- Ethinylestradiolhaltige CHC mit Desogestrel, Gestoden, Cyproteronacetat, Chlormadinoacetat, Dienogest und Drospirennon sind assoziiert mit einem um den Faktor 1,5–2 höheren relativen Risiko für eine VTE im Vergleich zu CHC mit Levonorgestrel (3, 21–23, 31–34, 38). Dies gilt auch für die transdermale und vaginale Applikationsweise der Hormone.
- Für die *Pille mit Estradiolvalerat/Dienogest* wurde in einer Studie, die gepowert war, ein zweifach erhöhtes VTE-Risiko dieser Pille im Vergleich zu EE/LNG-Präparaten zu finden, keine solche Risikoerhöhung gefunden (39). Offen bleibt somit weiterhin, ob das relative Risiko (RR), eine Thrombose zu erleiden, höher ist als – oder gleich hoch wie – eine Pille mit EE/LNG. In anderen neueren Studien sind die Fallzahlen zu klein, um eine solide Aussage zu machen (38).
- Das VTE-Risiko mit *Estradiol/Nomegestrolazetat* war nicht erhöht im Vergleich zu EE/LNG-Präparaten (37).
- Das VTE-Risiko für *E4/DRSP* ist wahrscheinlich nicht höher als das Risiko mit Drittgenerationspillen (35, 36, 40).
- Es gibt keine Evidenz dafür, dass das VTE-Risiko durch eine Reduktion des EE-Anteils von 30 µg auf 20 µg oder 15 µg weiter reduziert werden kann (2, 3, 10, 23).
- Adipositas (BMI > 30 kg/m²) führt zu einer Verdoppelung des VTE-Risikos bereits bei gesunden jungen Frauen, die keine CHC einnehmen (21, 41).
- Mehrere Risikofaktoren haben einen kumulativen Effekt auf das VTE-Risiko (20).
- Gestagen-Monopräparate, die nur *Desogestrel* oder *Drospirennon* enthalten, und Hormonspiralen führen nicht zu einem erhöhten Risiko für VTE (2, 13, 42, 43).

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

Neben dem erhöhten VTE-Risiko darf nicht vergessen werden, dass CHC auch das Risiko für die selteneren, aber häufig folgenschweren arteriellen thromboembolischen Ereignisse, das heisst Schlaganfälle (ischämische Insulte) und Herzinfarkte erhöhen (11, 18, 22, 44).

Dieses Risiko steigt stark mit zunehmendem Alter an (Herzinfarkt ereignisse/100000 Frauenjahre: um 0,7 für 20- bis 24-jährige; 25,4 für 40- bis 44-jährige und um 38,2 für 45- bis 49-jährige Frauen) (11). Gemäss den aktuellsten Studien und einem Cochrane-Review von 2018 gibt es keine signifikanten Unterschiede, was das Risiko von CHC mit Gestagenen der zweiten und der dritten Generation anbelangt (45). Ob das Risiko für drospirennonhaltige CHC etwas höher liegt, ist aufgrund der aktuellen Datenlage weiterhin nicht konklusiv zu beantworten (12, 46).

Hingegen zeigt sich eine ATE-Risikozunahme mit steigender Östrogen dosis (11, 47). Die vaginale und transdermale CHC-Applikation bieten keine Vorteile betreffend des ATE-Risikos (12, 22, 47). Gefährdet für eine ATE sind vor allem Frauen im Alter > 35 Jahre, Neustarterinnen, Raucherinnen und Frauen mit weiteren arteriellen Risikofaktoren (11, 22).

Klinische Bedeutung der Resultate

Die Anwendung von nCHC erhöht das Risiko nicht nur für VTE, sondern auch für ATE. Risikofaktoren wie Alter > 35 Jahre, Adi-

positas, Rauchen und eine positive Familienanamnese müssen erkannt und in die Kontrazeptionsberatung mit einbezogen werden. Dies erfordert eine sorgfältige Erhebung der Anamnese. CHC haben aber nicht nur Risiken, sondern für viele Frauen auch günstige Wirkungen auf Organe wie Knochen, Ovar, Endometrium oder auf das allgemeine Wohlbefinden. Gestagenmonopräparate als Pille, Implantat, LNG-IUP, kupferfreisetzende Intrauterinpressare und die Unterbindung/Vasektomie sind sehr effiziente Verhütungsmethoden und nicht mit einer Risikoerhöhung assoziiert. Dies gilt es in die Abwägung von Nutzen und Risiko mit einzubeziehen. Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen:

1. VTE gehören zu den seltenen unerwünschten Nebenwirkungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. *Ethinylöstradiolhaltige nCHC mit Levonorgestrel* und *E2/Nomegestrolazetat* sind gemäss neuerer Kohortenstudien und der Mehrzahl der Fall-Kontroll-Studien mit einem geringeren thromboembolischen Risiko assoziiert als solche mit *Ethinylestradiol* und *Desogestrel*, *Gestoden*, *Drospirenon*, *Dienogest*, *Chlormadinoacetat* und *CPA*. Die Patientin muss vor Verschreibung über diese Ergebnisse informiert werden (48). Bei Erstverschreibung oder Wechsel eines CHC ist immer abzuwägen, ob gewisse Benefits die Verschreibung eines Präparates mit einem geringfügig höheren Thromboserisiko rechtfertigen.
2. Eine ausführliche Information der Erstanwenderin ist dringend erforderlich. Sie sollte neben verständlichen Informationen zum Thromboserisiko bei Anwendung des verschriebenen Präparates auch darüber in Kenntnis gesetzt werden, warum ein bestimmtes Gestagen gewählt wird. Daneben ist es wichtig, über Frühsymptome einer Thrombose oder Lungenembolie zu informieren, um eine schnell einsetzende Therapie zu gewährleisten (s. Patientinneninformation der SGGG).
3. Vor jeder Verschreibung von CHC ist es essenziell, die Fami-

lien- und Eigenanamnese für alle bekannten Risikofaktoren (wie Status nach VTE oder kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, arterielle Hypertonie, Migräne, Nikotinabusus, Adipositas, Hyperlipidämie oder östrogenabhängige Tumoren) zu erheben (siehe Check-Liste). Diese Risikofaktoren müssen bei der jährlichen Neuverschreibung regelmässig reevaluiert werden. Für Frauen mit erhöhten Risiken, mehreren relativen oder einer absoluten Kontraindikation stehen als sichere Alternativen zu CHC reine Gestagenpräparate, Intrauterinpressare oder nach abgeschlossener Familienplanung operative Methoden (Sterilisation/Vasektomie) zur Verfügung.

4. Frauen mit Alter > 35 Jahre sollten aufgrund der neuen Datenlage auf das mit dem Alter ansteigende Risiko für eine VTE oder einen arteriellen Verschluss hingewiesen und über Alternativen zur Verhütung informiert werden (13, 21, 22, 48). Dies gilt für Neustarterinnen wie auch für Langzeitanwenderinnen. Beim Vorliegen einer medizinischen Indikation zur Verschreibung von CHC sind die Risiken gegenüber den Nutzen abzuwägen.
5. Wenn keine neuen medizinischen Risikofaktoren aufgetreten sind, gibt es keinen Grund, bei Frauen, die bereits eine Drittgenerationspille oder eine Pille mit Drospirenon respektive CPA verwenden und sich damit wohl fühlen, auf ein anderes Präparat zu wechseln (48).
6. Die Östrogendosis von nCHC ist innerhalb des Spektrums der Mikropillen hinsichtlich des VTE-Risikos für die Erstinstellung bei gesunden jungen Frauen nach heutigem Wissen weniger relevant. Bei Adolescentinnen und jungen Frauen mit ungenügender endogener Östrogenproduktion bleibt zudem offen, welche Dosis noch eine optimale Entwicklung der Peak Bone Mass garantiert.
7. Das VTE-Risiko ist unter nicht oralen CHC (Pflaster, Vaginalringe) dasselbe wie unter einer kombinierten oralen Kontrazeption (22, 49).

* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

Evidenzlevel

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- IIa** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasi-experimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

Empfehlungsgrad

- A** Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib).
- B** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III).
- C** Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertengruppen basiert und/oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV).
- Good-Practice-Punkt
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

8. *Präparate mit Estradiol/Nomegestrolazetat* sind mit einem ähnlich niedrigen VTE-Risiko assoziiert wie *Präparate mit EE/LNG* und scheinen daher auch für die Erstverschreibung geeignet.
9. Für das *Kombinationspräparat mit E4/DRSP* liegen für diese Fragestellung keine ausreichenden epidemiologischen Daten vor. Deshalb gelten bis auf Weiteres die gleichen Vorsichtsmassnahmen wie für Drittgenerationspillen.
10. Für die *Pille mit Estradiolvalerat/Dienogest* gelten bis auf Weiteres die gleichen Vorsichtsmassnahmen, wie für Drittgenerationspillen, da die vorliegenden Daten nicht gepowert sind, um einen kleineren Unterschied als Faktor 2 zu *levonorgestrelhaltigen* CHC zu finden.
11. Bei Vorliegen von absoluten Kontraindikationen oder mehreren relativen Kontraindikationen und bei Verdacht auf Thrombophilie sind orale Gestagenmonopräparate, das Gestagenimplantat oder Intrauterinpressare die Methoden der Wahl.
12. Bei der Verschreibung eines CHC an Frauen < 18 Jahren für die Indikation Kontrazeption handelt es sich laut Information von Swissmedic nicht um einen «off-label use». Gerade bei diesen jungen Frauen ist neben der üblichen Aufklärung

- über Risiken eine besonders sorgfältige Risikoevaluation erforderlich. Ausgenommen davon ist das Präparat Zoely®, welches aufgrund einer noch ungenügenden Datenlage bezüglich des Einflusses auf die Knochendichte nicht zugelassen ist für Frauen unter 18 Jahren. Ebenso davon ausgenommen ist das Präparat Drovelis®. (Vorschrift Swissmedic).
13. CHC mit EE/CPA sind nur zugelassen für die Behandlung von Frauen mit Androgenisierungserscheinungen bei gleichzeitigem Kontrazeptionsbedarf. (Vorschrift Swissmedic).

Datum des Expertenbriefs: 06. Februar 2023.

Deklaration von Interessenkonflikten:

G. Merki-Feld: Teilnehmerin von Advisory Board von HRA, Theramex, Exeltis.

S. Tschudin: keine.

B. Imthurn: Berater bei Bayer AG, Deutschland.

P. Stute: Jenapharm, Dr. Kade Besins, Exeltis.

D. Wunder: Keine.



Quellen:

1. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S.: Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception*. 1998;57(5):291-301.
2. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C.: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890.
3. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, 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.
4. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller 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(8990):1593-1596.
5. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C.: Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995;346(8990):1589-1593.
6. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al.: Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344(20):1527-1535.
7. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, et al.: A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):15-21.
8. Heinemann LA, Garbe E, Farmer R, Lewis MA.: Venous thromboembolism and oral contraceptive use: a methodological study of diagnostic suspicion and referral bias. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(3):183-191.
9. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L.: First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1997;56(3):141-146.
10. 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;89(4):253-263.
11. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N.: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-2266.
12. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E.: Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012;344:e2990.
13. Heikinheimo O, Toffol E, Partonen T, But A, Latvala A, Haukka J.: Systemic hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(8):846-855.
14. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, 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;312(7023):83-88.
15. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ.: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-593.
16. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW.: The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust*. 2008;189(3):144-147.
17. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-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;75(5):344-354.
18. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al.: Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1787-1793.
19. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas*. 2003;44(1):69-82.
20. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ.: Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception*. 1998;57(3):211-230.
21. Gronich N, Lavi I, Rennett G.: Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2011;183(18):E1319-25.
22. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. *CHC-CVD final report 111022v2*. 2011.
23. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J.: Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QRResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015;350:h2135.
24. James AH.: Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S57-63.
25. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ.: The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):610-615.
26. Colucci G, Tsakiris DA.: Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):618-629.
27. Allman-Farinelli MA.: Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):903-907.
28. Lowe GD.: Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2008;140(5):488-495.
29. Myers DD, Jr.: Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology*. 2015;30(1 Suppl):7-13.
30. Rosendaal FR.: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-1173.
31. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME.: A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287-294.
32. Lidegaard O, 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, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423.
33. 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.
34. 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;342:d2151.
35. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al.: Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104(3):222-228.
36. E-Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al.: Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022;129(1):63-71.
37. Reed S, Koro C, DiBello J, Becker K, Bauerfeind A, Franke C, et al.: Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate (2.5mg) and 17beta-oestradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(6):439-446.
38. Schink T, Princt C, Braitmaier M, Haug U.: Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German claims data. *BJOG*. 2022.
39. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K.: Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94(4):328-339.
40. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers LJM, Neuteboom J, et al.: Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-147.
41. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, et al.: Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1439-1444.
42. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D.: Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception*. 2015;92(5):439-444.
43. Palacios S, Colli E, Regidor PA.: Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone alone in a 24/4 regime. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):218.
44. 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(8):CD011054.
45. Plu-Bureau GH-R, J et al.: Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;27:35-45.
46. Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, Abenhaim HA, Joseph L, Eisenberg MJ.: Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. *BJOG*. 2013;120(7):801-810.
47. Gompel A, Plu-Bureau G.: Are we overestimating the stroke risk related to contraceptive pills? *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):29-34.
48. Neue Studien zum Risiko von Venenthrombosen und Lungenembolien unter hormonalen Verhütungsmitteln – Empfehlungen *Swissmedic* 5.12.2011.
49. Elliott TC, Montoya CC, Williams R.: Clinical inquiries: how does VTE risk for the patch and vaginal ring compare with oral contraceptives? *J Fam Pract*. 2008;57(10):680, 3, 5.