

TROMBOS AV P-PILLER

Betydande underrapportering till biverkningsregistret

Läkemedelsverkets biverkningsregister är ett viktigt och användbart instrument för att bevaka sällsynta biverkningar av såväl gamla som nya läkemedel. Även om detta register håller hög kvalitet föreligger en betydande underrapportering. Detta illustreras av att man i Jämtlands län under en femårsperiod fann 20 fall av trombos/lungemboli hos kvinnor som använde p-piller. Inget av dessa fall hade rapporterats som misstänkt läkemedelsbiverkning. Rapporteringsfrekvensen från Jämtland ligger trots detta högst i landet när det gäller misstänkta p-pillerbiverkningar totalt.

P-pillerorsakad lungemboli beskrevs första gången 1961 [1]. Sedan dess har tromboemboliska biverkningar tidvis fått stort utrymme i såväl den medicinska som den offentliga debatten. Den senaste turbulensen har sitt ursprung i nyligen publicerade epidemiologiska studier, vilka talar för att kvinnor som behandlas med den tredje generationens p-piller löper en ökad risk för tromboemboliska komplikationer

jämfört med kvinnor som behandlas med den andra generationens p-piller [2-5].

P-pilleranvändningen i Sverige

Apotekens p-pillerförsäljning 1994 motsvarade en kontinuerlig användning av 28 procent av kvinnor 15-44 år, dvs 495 000 kvinnor [6]. En sjättedel av förbrukningen utgjordes av minipiller, en tredjedel av den tredje generationens p-piller (Desolett och Mercilon). Den tredje generationens p-piller utgjorde således 39 procent av de kombinerade p-pillren. Desolett, som introducerades 1987, är det dominerande preparatet av de två. Mercilon godkändes av Läkemedelsverket 1994 och har i Sverige endast en marginell andel av försäljningen.

Om man antar att incidensen av tromboemboli vid p-pilleranvändning i Sverige är jämförbar med vad som nyligen angetts [3, 7] finner man att uppskattningsvis 60-95 fall årligen av tromboemboli skulle inträffa hos svenska p-pilleranvändande kvinnor. Den faktiska rapporteringen till Läkemedelsverket av djup ventrombos/lungemboli med p-piller som misstänkt orsak utgörs av 12-15 fall per år.

Mot bakgrund av diskrepansen mellan förväntat antal biverkningar och den faktiska rapporteringen har den nedan redovisade undersökningen genomförts.

METOD

Östersunds sjukhus är länssjukhus och det enda sjukhuset för 136 000 invånare i Jämtlands län. Samtliga patienter med ventrombos och/eller lungemboli torde ha behandlats vid sjukhuset under den tid som undersökningen omfattar.

Studien gjordes i samarbete med de medicinska, ortopediska och kirurgiska klinikerna samt kvinno- och lungklinikerna. Samtliga öppen- och slutenvårdsjournaler från nämnda kliniker med diagnoserna ventrombos och/eller lungemboli hos kvinnor (mantalsskrivna i Jämtlands län) mellan 15 och 44 år under perioden 1 januari 1991-23 november 1995 studerades.

Ur journalen framtoogs uppgifter om ålder, hereditet för tromboembolisk sjukdom (hos syskon eller föräldrar), rökvanor, övriga sjukdomar, medicinering och resultat av eventuell koagulationsutredning. Uppgifter om riskfaktorer för trombos såsom graviditet, operation, gipsbehandling och immobilisering registrerades. Som huvudsakliga riskfaktorer för trombosutveckling bedömdes graviditet, operation, immobilisering, malignitet, vissa hjärt- och systemsjukdomar samt koagulationsrubbningar.

För att inkluderas i studien krävdes positivt fynd vid flebografi för diagnosen djup ventrombos (vid graviditet krävdes enbart ultraljud). Diagnosen lungemboli ställdes genom motsvarande positiva fynd vid lungscintigrafi, pulmonalisangiografi eller datortomografi. En telefonintervju gjordes enligt ett i förväg fastställt formulär, varvid samtliga ovan nämnda journaluppgifter kontrollerades. Intervjun innehöll också frågor om längd och vikt, eventuell förekomst av åderbräck före trombosen, genomgången graviditet, hypertoni under graviditet, hereditet för tromboembolisk sjukdom samt duration av p-pillerbruk. I de fall uppgifter om p-pillersort saknades i journalen rekvirerades kopior från den aktuella förskrivaren efter tillstånd från patienten.

Uppgifter om förskrivningen av p-piller i Jämtlands län kom från den kontinuerliga receptregistreringen i Jämtlands län, som omfattar köp av läkemedel gjorda av en sjundedel av länets befolkning [7]. Ur Apoteksbolagets försäljningsstatistik erhöles siffror om p-pilleranvändningen i hela riket. Uppgifter om rapporterade biverkningar under perioden 1 januari 1991-23 november 1995 togs fram från Läkemedelsverkets biverkningsregister. Från Statistiska centralbyråns dödsorsaksregister erhöles uppgifter om samtliga dödsfall hos kvinnor 15-44 år i Jämtlands län under perioden med trombos och/eller lungemboli som dödsorsak.

RESULTAT

Totalt identifierades 37 fall av säkerställd ventrombos och/eller lungemboli

Författare

EVA SAMUELSSON

distriktsläkare, Krokoms hälsocentral och institutionen för allmänmedicin, Uppsala universitet

STAFFAN HÄGG

ST-läkare

MARTIN BÄCKSTRÖM

sjukskötare

KERSTIN GRANBERG

sjuksköterska

TOM MJÖRNDAL

docent, biträdande överläkare; samtliga avdelningen för klinisk farmakologi, Norrlands Universitets-sjukhus, Umeå.

Tabell I. Ventrombos/lungemboli där p-piller bedöms som huvudsaklig riskfaktor hos elva kvinnor 15–44 år under perioden 1 januari 1991–23 november 1995 i Jämtland. PE = lungemboli, DVT = djup ventrombos, hög = v poplitea och proximalt, låg = nedom v poplitea, MI = hjärtinfarkt.

Ålder	Diagnos	Preparat	P-piller- bruk	Rökare	Hereditet	BMI >30	Fött barn	Graviditets- hypertoni	Åderbräck före trombos
40 år	dödsfall MI PE DVT	Desolett	>2 år	–	–	–	+		
25 år	PE	Desolett	>2 år	–	–	–	–		–
36 år	PE	Mercilon	<1 år	–	–	–	+	–	–
32 år	iliaca- trombos	Follimin	<1 år	+	–	+	+	–	–
23 år	iliaca- trombos	Trinovum	<1 år	–	–	–	+	–	–
19 år	hög DVT	Desolett	<1 år	–	–	–	–	–	–
44 år	hög DVT	Follimin	>2 år	–	–	–	+	–	–
25 år	hög DVT	Trionetta	1–2 år	+	–	+	–	–	–
43 år	låg DVT	Desolett	>2 år	–	–	–	+	–	–
19 år	låg DVT	Desolett	<1 år	–	–	–	–	–	–

Tabell II. Lungemboli och/eller ventrombos med annan huvudsaklig riskfaktor där p-piller kan ha bidragit hos nio kvinnor 15–44 år under perioden 1 januari 1991–23 november 1995 i Jämtland.

Ålder	Diagnos	Sjukdom/ operation	Preparat	Behand- lingstid	Rökare	Hereditet	BMI >30	Fött barn	Graviditets- hypertoni	Åderbräck före trombos
26 år	PE	SLE	Desolett	>2 år	–	–	–	–		–
25 år	v cava- trombos	koagulationsdefekt	Trionetta	1 år	–	–	–	–		–
23 år	hög DVT	artroskopi	Desolett	>2 år	–	–	+	–		–
43 år	hög DVT	anemi, abrasio	Lyndiol ¹	>2 år	–	–	–	–		–
19 år	hög DVT	koagulationsdefekt	Trionetta	>2 år	–	?	–	–		–
28 år	låg DVT	diabetes, bukoperation	Follimin	>2 år	–	–	–	–		–
31 år	låg DVT	patellarluxation	Trinovum	>2 år	+	–	–	+	?	–
24 år	låg DVT	knäskada, ortos	Trionetta	>2 år	–	–	–	–		–
22 år	låg DVT	knäskada, gips	Trionetta	?	–	+	–	?		?
22 år	låg DVT	ftledsfraktur	Desolett	>2 år	+	–	–	–		–

¹Slutade med Lyndiol 1–2 månader före trombossymtom, Cyklokapron.

hos kvinnor 15–44 år under ovan nämnda tidsperiod. Av dessa var 28 diagnosregistrerade endast vid medicinkliniken och en vardera vid kirurg-, ortoped- respektive kvinnokliniken. I övriga sex fall fanns diagnosen registrerad både vid medicinkliniken och annan klinik (kvinnokliniken tre, ortopedkliniken två, kirurgkliniken en). Två av kvinnorna hade avlidit i lungemboli och en i metastaserande cancer. Av återstående 34 kvinnor kunde 31 intervjuas per telefon.

Totalt hade 20 av kvinnorna använt p-piller vid tiden för trombos. I tio fall bedömdes p-piller vara huvudsaklig riskfaktor; bland dessa fanns ett dödsfall.

Något ytterligare dödsfall i tromboemboli vid samtidig p-pilleranvändning påträffades inte vid kontroll mot dödsorsaksregistret.

Av Tabell I framgår ålder, diagnos och preparat för de tio fallen. Hos övriga tio fanns annan riskfaktor i kombination med p-pilleranvändning (Tabell II).

Inget av dessa 20 fall hade rapporterats till Läkemedelsverkets biverkningsregister.

Andra predisponerande faktorer

Samtliga 17 kvinnor som ej använde p-piller men som fick trombos hade annan predisponerande faktor (Tabell III). Medelåldern i denna grupp var högre (37,4±3,1 år) än i den grupp som använt p-piller (28,5±4,0 år). I den senare gruppen fanns endast en kvinna med hereditär belastning för trombos, jämfört med sex kvinnor i den grupp som ej använt peroral antikonception. Koagulationsutredning hade gjorts hos åtta p-pilleranvändande kvinnor, och i ett fall pågick sådan utredning. Sänkt faktor XII och lupusantikoagulans konstaterades i ett fall och i ett fall var typen av koagulationsdefekt ej fastställd.

I de övriga fallen visade koagulationsutredningen normala förhållanden; dock hade förekomsten av resistens mot aktiverat protein A (APC-resistens) ej kontrollerats hos flertalet kvinnor. I gruppen som ej använde p-piller hade sex kvinnor genomgått koagulationsutredning, fyra kvinnor hade

Tabell III. Troliga orsaker till inträffad trombos/lungemboli under tiden 1 januari 1991–23 november 1995 hos 17 kvinnor 15–44 år i Jämtlands län.

Orsak	Antal	Antal av dessa med ärftlig belastning
Sjukdomar	4	0
hypertoni, njurartärstenos (avliden)		
metastaserande cancer (avliden)		
spastisk parapares		
bensår, obesitas		
Operation i knä eller fot/gips	5	2
Koagulationsrubbning (varav bäckenoperation kan ha bidragit i två fall)	5	2
Graviditet	3	0

ANNONS

ANNONS

Tabell IV. Till Läkemedelsverkets biverkningsregister rapporterade biverkningar med möjligt samband med p-pillerbehandling under perioden 1 januari 1991–23 november 1995. Siffran inom parentes anger antal dödsfall.

Diagnos	Samtliga p-piller	varav Desolett	varav Mercilon
Ventrombos, ben	37	28	1
Ventrombos, cerebral	1	1	0
Ventrombos, övriga	18	9	1
Lungemboli	31 (5)	22 (4)	1
Artärboli	4	0	0
Cerebral infarkt	5	4	0
Cerebrovaskulär lesion	2	0	0
Artärtrombos, cerebral	3 (1)	0	0
Artärtrombos, cerebellär	3 (1)	1 (1)	0
Tromboflebit	3	1	1
Totalt	102 (7)	66 (5)	4

Tabell V. Totalt antal biverkningsrapporter för p-piller länsvis i Sverige 1 januari 1991–23 november 1995 och totalt antal biverkningsrapporter under tidsperioden/100 000 kvinnor 15–44 år (beräknat från folkmängd 1992).

	Antal	Antal/100 000 kvinnor
Jämtlands län	10	39,4
Gotlands län	4	35,9
Västerbottens län	17	33,6
Skaraborgs län	17	31,8
Örebro län	14	26,4
Västernorrlands län	12	25,1
Kopparbergs län	13	24,2
Älvsborgs län	20	23,2
Södermanlands län	11	22,4
Hallands län	11	21,4
Jönköpings län	11	18,7
Malmöhus län	30	18,7
Gävleborgs län	9	16,7
Norrbottnens län	8	15,4
Göteborg och Bohuslän	23	14,7
Kalmar län	6	13,4
Kronobergs län	4	11,6
Stockholms län	40	11,0
Västmanlands län	5	10,0
Uppsala län	6	9,8
Värmlands län	4	7,5
Östergötlands län	6	7,5
Blekinge	2	7,1
Kristianstad län	3	5,4
Hela riket	286	16,5

APC-resistens och i ett fall förelåg anti-trombin III-brist.

P-piller i Jämtlands län

Den totala användningen av p-piller har ökat i Jämtlands län under den observerade femårsperioden. Under 1991 använde 27,5 procent av alla kvinnor i åldern 15–44 år p-piller, medan andelen 1994 var 34,9 procent. Det totala antalet kvinnor i länet med p-pillerutköp uppskattades 1994 till 8 700, varav 2 300 använde Desolett. Det genomsnittliga antalet helårsanvändare av p-piller (baserat på uppgifter om definierade dygnsdoser) under perioden 1991–1994 var 6 300, varav 1 650 Desolett (26 procent) och 640 minipiller (9 procent). Det då nyligen introducerade p-pillret Mercilon fick under tidsperioden endast en mindre användning om 0,4 procent i åldersgruppen 35–39 år.

När det gäller kombinerade p-piller under perioden stod alltså den tredje generationens p-piller för ca 29 procent av användningen.

Under åren 1991–1993 gjorde varje år i genomsnitt 1 100 kvinnor sitt första p-pillerutköp; 34 procent (372 recept) gällde Desolett, 10 procent mini-piller. När det gäller förstagsutköp utgjorde tredje generationens p-piller alltså 37 procent med lika stor andel i åldrarna över 20 år som i åldrarna under. Under 1994 i Jämtland förskrevs 82 procent av förstagsrecepten på p-piller av barnmorskor, 2 procent av läkare vid kvinnokliniken, 6 procent av distriktsläkare, 3 procent av privatpraktiserande läkare och 7 procent av övriga läkare.

Biverkningsrapportering

Till Läkemedelsverkets biverkningsregister rapporterades under peri-

oden 1 januari 1991–23 november 1995 totalt 268 biverkningar vid p-pilleranvändning, varav sju dödsfall; 102 rapporter avsåg tromboemboliska komplikationer där man bedömt sambandet med p-pilleranvändningen som möjligt (Tabell IV).

Inget av de 20 fall av trombos och/eller lungemboli i Jämtlands län som inträffat hos kvinnor som använde p-piller hade tidigare rapporterats till Läkemedelsverkets biverkningsregister, trots att rapporteringsfrekvensen av biverkningar med misstänkt p-pillersamband i Jämtlands län var högst i riket (Tabell V). Totalt hade tio sådana rapporter inkommit från Jämtlands län under studieperioden; ingen av dessa rörde tromboemboliska tillstånd.

DISKUSSION

Våra data från Jämtland visar sålunda att det föreligger en betydande underreportering av allvarliga biverkningar (i ett fall med dödlig utgång) såsom djup ventrombos och lungemboli under p-pillerbruk. Sannolikt är underreporteringen likartad i övriga delar av Sverige. I en liknade journalgenomgång i Uppsalaregionen 1968 bland patienter som vårdats på sjukhus för misstänkt p-pillertrombos och som tillfrisknat fann man att 20 procent hade rapporterats till biverkningsregistret [8]. Totalt rapporterades 842 biverkningsfall från hela Sverige för p-piller under femårsperioden 1966–1970, varav 384 var tromboembolier, dvs betydligt fler än under vår studerade tidsperiod: 268 respektive 102.

Vid kontroll mot dödsorsaksregistret för år 1968 fann Westerholm och Böttiger att samtliga dödsfall i tromboemboli med misstänkt p-pillersamband hade rapporterats till biverkningsregistret [8].

Varför underreportering?

Det finns många orsaker till varför misstänkta läkemedelsbiverkningar inte rapporteras. Om läkaren inte misstänker samband mellan reaktion och läkemedelsbehandling sker ingen biverkningsrapportering. Det är också mycket vanligt att reaktionen identifieras som biverkning men att informationen ej förs vidare.

Inman har beskrivit sju viktiga skäl till att man inte rapporterar biverkningar [9]:

1. Föreställning om att endast säkra läkemedel finns registrerade.
2. Rädsla för granskning av den medicinska handläggningen.
3. Skuld känsla för att man orsakat skada hos patienten.
4. Ovilja att dela med sig av fallbe-

ANNONS

FAKTARUTA 1

Vad skall rapporteras?

Rapport skall skickas redan vid misstanke om biverkning av läkemedel. För nya läkemedel skall alla misstänkta biverkningar rapporteras som är angivna som vanliga i Fass (nya läkemedel se förteckning i Fass kapitel om biverkningar).

För *samtliga* läkemedel skall rapporteras:

Dödsfall.

Livshotande tillstånd.

Permanent skada eller långvarig funktionsnedsättning.

Sjukhusvård eller förlängning därav.

Nya oväntade biverkningar eller interaktioner.

Biverkningar som tycks öka i frekvens eller i allvarlighetsgrad.

skrivningar, då man vill spara dessa för senare publicering.

5. Okunnighet om registrets syfte, existens eller vad som skall rapporteras.

6. Ovilja att rapportera reaktioner där rapportören upplever att sambandet med medicineringen kan ifrågasättas.

7. Brist på tid, intresse eller rapporteringsformulär.

Man kan vara mindre benägen att rapportera banala och vanliga biverkningar än allvarliga och ovanliga sådana. Dessutom rapporteras fler biverkningar som sätts i samband med nyligen introducerade läkemedel än för preparat som funnits tillgängliga i åtskilliga år. Välkända och banala biverkningar av äldre läkemedel behöver inte heller rapporteras. Trombos är en visserligen känd men knappast banal biverkning vid p-pilleranvändning, vilket kan ha minskat tendensen att rapportera.

Vad som skall rapporteras framgår av Faktaruta 1.

Återkoppling till förskrivaren viktig

När det gäller tromboemboliska biverkningar av p-pillerbehandling är det inte förskrivaren av läkemedlet som ser biverkningen, vilket kan minska rapporteringen. Barnmorskor, gynekologer och allmänläkare förskriver p-piller, medan det är invärtesmedicinare som diagnostiserar och behandlar tromboemboli. Rapporteringsskyldighet åvilar den som misstänker sambandet eller ställer den definitiva biverkningsdiagnosen. Återkoppling till förskrivaren är också en medicinsk skyldighet som det ofta slarvas med.

Man finner också att det föreligger stora regionala skillnader i rapportering av biverkningar vid p-pillerbruk som ej kan förklaras vare sig av biologiska faktorer eller skillnader i p-pilleranvändning (Tabell V).

För att stimulera läkarkåren att rapportera fler biverkningar har flera metoder prövats. En framgångsrik väg har visat sig vara att regionalisera rapporte-

ringen. Rapportören får då snabbare återkoppling och stimuleras till ökad rapportering [10].

Trombosincidens

Räknat från våra data med 5 660 helårsanvändare av kombinerade p-piller blir trombosincidensen i Jämtlands län 3,5 per 10 000 användarår där p-pillerbehandlingen framstår som huvudsaklig riskfaktor, och 7,1 per 10 000 användarår om man inkluderar alla fall där kvinnan behandlats med p-piller.

I de nyligen publicerade och debatterade epidemiologiska studierna fann man att risken för djup ventrombos eller lungemboli vid bruk av p-piller innehållande levonorgestrel var 1,0–1,6 per 10 000 användarår, medan risken för desogestrelhaltiga p-piller var ca 2,1–2,9 per 10 000 användarår. För kvinnor som ej använde p-piller var motsvarande risk ca 0,4 per 10 000 kvinnoår [3,5].

Riskfaktorer

Vid anamnes på tidigare trombos eller hereditet för trombos (föräldrar, sjukdom), känd koagulationsdefekt, hjärt-kärlsjukdom och uttalad fetma (body mass index >30) avråds från användning av kombinerade p-piller [11]. Vid långvarig immobilisering, t ex på grund av gipsning, bör p-piller sättas ut. I WHO-studien [2] fann man en ökad risk för trombos vid p-pillerbruk också vid uttalade varicer och vid anamnes på hypertoni under graviditet. APC-resistens har också visat sig vara en viktig riskfaktor för utveckling av trombos under p-pillerbehandlingen [12].

Av 20 fall av trombos under p-pilleranvändning i Jämtland fanns tre kvinnor med BMI >30. Ingen av de 20 kvinnorna hade haft varicer före trombosen eller hypertoni i samband med graviditet. Fem i p-pillergruppen hade fått sin trombos i anslutning till skada i nedre extremiteten med åtföljande immobilisering. Av övriga fem som fått trombos i anslutning till immobilisering av nedre

extremiteten hade två hereditet för trombos, tre var ej koagulationsutredda. Tre fall av trombos inträffade i samband med graviditet, vilket motsvarar en trombosincidens av 4/10 000 graviditeter i Jämtland under den studerade tidsperioden. Risken för trombos brukar anges till 1–10/10 000 graviditeter [13].

När uppstår trombos?

I Westerholms och Böttigers biverkningsmaterial 1965–1970 fann man att 74 procent av de rapporterade tromboemboliska fallen inträffade inom ett år efter påbörjad p-pilleranvändning [7]. Till Läkemedelsverkets biverkningsregister har 1988–februari 1996 rapporterats 69 fall av trombos/lungembolier under behandling (känd behandlingstid) med desogestrelinnehållande p-piller. I en fjärdedel av fallen fann man symtomdebut inom tre månader, i hälften av fallen inom sex månader och i två tredjedelar inom ett år. I vårt begränsade Jämtlandsmaterial hade en fjärdedel av kvinnorna använt p-piller mindre än ett år när de fick trombos.

När man utgår från rapporterade fall av trombos blir troligen tidiga tromboser överrepresenterade, eftersom det är lättare att misstänka ett samband om man nyligen börjat med ett läkemedel. Resultat från en av de nyligen publicerade studierna antyder att risken för trombos med den tredje generationens p-piller är större under första halvåret [5]. I en annan färsk studie sågs en ökad trombosrisk inom fyra månader från behandlingsstart med kombinerade p-piller, och denna risk kvarstod under hela behandlingstiden [2].

Skillnader i risk mellan olika preparat

I tidigare studier har visats att risken för tromboemboliska biverkningar minskar med minskad östrogenmängd [14, 15]. Östrogeninnehållet i p-piller har därför sänkts genom åren, samtidigt som nya typer av gestagener introducerats.

I Läkemedelsverkets biverkningsstatistik mellan 1 januari 1991 och 23 november 1995 avseende tromboemboliska biverkningar fanns en överrepresentation av kvinnor som använt tredje generationens p-piller i förhållande till preparatets marknadsandel. Det finns en rad tänkbara förklaringar till detta, förutom att behandling med dessa preparat de facto skulle kunna innebära en ökad risk för tromboemboliska biverkningar. Skillnader i diagnos- och rapporteringsbenägenhet för misstänkta biverkningar för olika p-piller kan föreligga. Det kan finnas olikheter i förskrivningsmönster. Om preparat innehållande desogestrel oftare förskrivs som första p-piller och om risken för

trombos är störst under den första behandlingsstiden skulle detta kunna vara en förklaring till att en ökad trombosrisk tillskrivs den tredje generationens p-piller. I Jämtlands län har den tredje generationens p-piller en något större andel av förstagsrecepten än övriga p-piller av kombinationstyp, men skillnaden är liten.

KONKLUSION

En väl fungerande biverkningsrapportering är grunden såväl för att Läke-medelsverket snabbt skall kunna reagera vid oväntade biverkningar som för att kunna följa utvecklingen av kända allvarliga biverkningar. Det är uppenbart att det föreligger en betydande under-rapportering av tromboemboliska komplikationer i samband med p-pilleranvändning.

Vi har i Sverige en väl uppbyggd organisation för registrering av läkemedelsbiverkningar och ett föredömligt enkelt rapporteringsförfarande. Mycket kan dock göras för att ytterligare förbättra inrapporteringen. Att stimulera läkare och annan vårdpersonal att i högre grad rapportera misstänkta läkemedelsbiverkningar är betydelsefullt för att detta register skall fortsätta att generera värdefull information om både nya och gamla biverkningar.

Referenser

1. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 2: 1146-7.
2. WHO collaborative study on cardiovascular disease and steroid contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
3. WHO collaborative study on cardiovascular disease and steroid contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-8.
4. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk for venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-8.
5. Jick H, Jick S, Gurewich V, Wald Myers M, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-92.
6. Svensk läkemedelsstatistik 94. Stockholm: Apoteksbolaget, 1994: 128-31.
7. Boethius G, Wiman F. Recording of drug prescriptions in the county of Jämtland. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 31-5.
8. Böttiger LE, Westerholm B. Biverkningar vid peroral antikonception. *Läkartidningen* 1971; 68: 4371-8.
9. Inman WHM. *Monitoring for drug safety*. Second ed. Lancaster, England: MTP Press Ltd, 1986: 37-8.
10. Bäckström M, Dahlqvist R, Mjörndal T, Spigset O, Hedenmalm K, Granberg K, Öqvist U, Wiholm BE. Regionalt centrum för biverkningsrapportering i Umeå. Kort

handläggning ger snabb återkoppling. *Läkartidningen* 1995; 92: 148-50.

11. P-piller och trombos-aktuell riskbedömning. Rekommendationer från Läke-medelsverket. *Läkartidningen* 1995; 92: 4550-3.
12. Dahlbäck B. Test för APC-resistens före p-pillerrecept? Diskutera screening på faktagrund. *Läkartidningen* 1995; 92: 4558-61.
13. Hellgren M. Treatment of and prophylaxis of thromboembolic complications during pregnancy and puerperium. In: workshop. Treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. Uppsala: Läke-medelsverket 1995; nr 3: 179-98.
14. Inman WHM, Wessey MP, Westerholm B, Englund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives - a report to the committee on safety of drugs. *BMJ* 1970; 2: 203-9.
15. Vessey MP, Mann J I. Female sex hormones and thrombosis - epidemiological aspects. *BMJ* 1978; 34 (2): 157-62.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

TILLVÄXT



FAKTORER

Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i *Läkartidningen* 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor. Vid köp av 11-50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

.....
Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
»Tillväxtfaktorer»

Telefax: 08-20 76 19