

# Contraception and thrombophilia

H. Rott<sup>1</sup>; A. Kruempel<sup>2</sup>; G. Kappert<sup>1</sup>; U. Nowak-Göttl<sup>2</sup>; S. Halimeh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ambulanz für Gerinnungsstörung/Hämophilie, MVZ Labor Duisburg, Germany; <sup>2</sup>Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Universitäts-Kinderklinik Münster, Germany

## Keywords

Thrombophilia, contraception, anti-coagulation, pregnancy

## Summary

The risk of thromboembolic events (TE) is increased by acquired or inherited thrombophilias (IT). We know that some hormonal contraceptives also increase the risk of thrombosis, thus, the use of such contraceptives are discussed as contraindications in women with IT. TEs are infrequent events in children and adolescents and in the majority of cases are associated with secondary complications from underlying chronic illness. Although adolescents are not typically considered to be at high-risk for TE, this cohort is frequently using hormonal contraception, leading to an increased risk in cases with unknown IT. The risk of TE with pregnancy alone is higher than associated with combined hormonal contraception. Progestin-only methods have not been found to increase the risk of TE with only moderate changes of coagulation proteins compared to normal reference values.

**Conclusion:** Thrombophilic women are good candidates for progestin-only contraceptive methods.

## Schlüsselwörter

Thrombophilie, Kontrazeption, Antikoagulation, Schwangerschaft

## Zusammenfassung

Das Risiko thromboembolischer Erkrankungen (TE) ist erhöht im Rahmen erworbener oder hereditärer Thrombophilien. Die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva erhöht ebenfalls das Thromboembolierisiko. Sie werden daher als Kontraindikation bei thrombophilen Frauen angesehen. TEs sind im Kindes- und Jugendalter eher selten und meist mit chronischen Erkrankungen oder anderen typischen Risikosituationen assoziiert. Jugendliche gehören also eher zur Niedrig-Risiko-Gruppe für TE. Doch sie verwenden häufig hormonelle Kontrazeptiva. Das Risiko einer TE durch Schwangerschaft ist höher als das bei Einnahme der üblichen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KOK). Rein Gestagenhaltige Kontrazeptiva scheinen das Risiko von TE nicht zu erhöhen bei nur moderaten Änderungen der Hämostase. **Schlussfolgerung:** Rein Gestagenhaltige Kontrazeptiva sind eine gute Alternative für thrombophile Frauen.

## Correspondence to

Dr. Susan Halimeh  
MVZ Labor Duisburg GmbH  
Ambulanz für Gerinnungsstörung/Hämophilie  
Königstr. 53, 47051 Duisburg, Germany  
Tel. 02 03/30 09 80, Fax 02 03/300 98 99  
E-Mail: halimeh@mvz-labor-duisburg.de

## Kontrazeption bei Thrombophilie

Hämostaseologie 2009; 29: 193–196

In den Empfehlungen zur Empfängnisverhütung bei thrombophilen Frauen besteht keine Einigkeit. Leider kommt es daher oft reflexhaft zur Verweigerung jeglicher hormoneller Verhütungsmethoden für thrombophile Frauen seitens der Gynäkologie und auch der Hämostaseologen. Dies führt zur erheblichen Einschränkung in der Lebensqualität der betroffenen Frauen infolge

- Unsicherheit bzgl. Empfängnisverhütung,

- Nichtbehandlung von Menstruationsproblemen wie Hyper- und Dysmenorrhoe,
- ungewollter Schwangerschaften.

Eine besondere Problematik bzgl. Kontrazeption besteht auch für die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Frauen. Hier findet ebenfalls oft keine Beratung zum Thema Empfängnisverhütung statt mit der Folge von ungewollten Schwangerschaften mit

Embryopathien durch Vitamin-K-Antagonisten sowie unbehandelten Hypermenorrhoeen bei mit entsprechenden Folgen (z. B. Leistungsknick durch Eisenmangel).

## Statistische Daten

Zurzeit befinden sich 17,2 Millionen Frauen (41%) in Deutschland im reproduktiven Alter und benötigen eine wirksame Methode zur Familienplanung. Davon sind 3,2 Millionen Frauen (19%) zwischen 14 und 20 Jahren. Die orale hormonale Kontrazeption wird von 6,6 Millionen Frauen genutzt. 1,5 Millionen von ihnen sind jünger als 20 Jahre. Die Hormonspirale wird von ca. einer Million Frauen genutzt. Die Minipille wenden ca. 0,01% der Frauen an.

Heute sind 38% der 14- bis 16-jährigen Mädchen und 29% der Jungen koituserfahren. Das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr ist laut Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung ([www.BZgA.de](http://www.BZgA.de)) gesunken (3). Nach Angaben des Bundesverbandes der Kinder- und Jugendärzte werden in Deutschland jährlich mindestens 10000 Mädchen im Alter unter 18 Jahren schwanger ([www.kindergynäkologie.de](http://www.kindergynäkologie.de)). Die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichte Statistik der Schwangerschaftsabbrüche weist für das Jahr 2002 eine Gesamtzahl von 6682 Schwangerschaftsabbrüchen bei Minderjährigen (15–17 Jahre) aus. Mit zunehmender Erfahrung verlagert sich die Verhütung vom Kondom zur Pille; auch ist eine Tendenz zur Kombination von Pille und Kondom zu beobachten (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe).

Etwa 10% der Frauen weisen eine thrombophile Diathese auf.

## Hormonelle Kontrazeptiva

### Thromboembolierisiko

Das relative Risiko für venöse Thromboembolien steigt in den ersten vier Monaten nach Beginn der Einnahme eines Präparats

Tab. 1 Wirkstoffe und Präparate zur hormonellen Kontrazeption

Kontrazeptivum	Östrogen	Progesteron	Handelsmarke (Beispiele)	freies Protein S* (U/dl)	TFPI freies AG (ng/ml)	
Pille	2. Generation	EE 20 – 35 µg	Levonorgestrel oder Norethisterone	Leios®, Miranova®, Microgynon®	33–35	3,6–4,2
	3. Generation		Desogestrel oder Gestode	Lovelle®, Marvelon®, Desmin®, Lamuna®	24–29	2,9–3,5
	4. Generation		Drospirenone	Petibelle®, Yasmin®, Aida®	22,7	3,2
Antiandrogene	EE 30 – 50 µg	Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat oder Dienogest	Diane 35®, Neo-Eunormin®, Valette®	23	3,4	
Vaginalring	EE 15 µg/Tag	Etonogestrel	Nuvaring®	?	?	
transdermales Kontrazeptivum	EE 20 µg tgl. Abgabe	Norelgestromin	Evra®	?	?	
Minipille	keins	Levonorgestrel	28 mini®, Microlut®, Mikro 30®	normal	normal	
Östrogen-freier Ovulationshemmer		Desogestrel	Cerazette®			
Intrauterinsystem (IUS)		Levonorgestrel	Mirena®			
Notfallkontrazeption (Pille danach)		Levonorgestrel	Unofem®			
Stäbchen zur Implantation am Oberarm		Etonogestrel	Implanon®			

\*im Durchschnitt; AG: Antigen; EE: Ethenylestradiol

zur hormonalen Kontrazeption (14, 16, 19, 20,36). Das Risiko sinkt zwar mit der Dauer der Anwendung, bleibt jedoch höher als bei Nicht-Einnahme. Nach Absetzen des Präparats sinkt das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis nach drei Monaten auf das Niveau der Frauen ohne hormonale Kontrazeption. Hormonale Kontrazeptiva gehen im ersten Jahr mit einem zehnfach höheren Risiko für ein thromboembolisches Ereignis bei Frauen mit Thrombophilie-Markern einher (28).

### Formen

Je nach Zusammensetzung und Dosierung können verschiedene Formen der hormonellen Kontrazeption unterschieden werden. Die gebräuchlichsten Präparate sind in ►Tabelle 1 zusammengestellt. Im Vordergrund steht für die Frauen die Sicherheit, wobei nach Möglichkeit eine gute Blutungskontrolle (Zykluskontrolle) gewährt werden soll und die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen niedrig sein sollte. Üblicherweise werden

als Mittel der ersten Wahl Kombinationspräparate eines Gestagens mit Ethinyl-estradiol (EE) eingesetzt.

Hormonelle Kontrazeptiva wirken je nach Zusammensetzung sehr unterschiedlich und oft geradezu gegensätzlich auf die Hämostase (►Tab. 1, ►Tab. 2). Deshalb bedeutet die

Tab. 2 Veränderungen des hämostatischen Gleichgewichts bei hormoneller Kontrazeption (1,12, 26, 30, 35)

Gerinnungsparameter	Ovulationshemmer	reines Gestagenpräparat
Protein S	fällt*	steigt
F.1.2	steigt	fällt
Faktor VII		
tPA	fällt	steigt
APC-Ratio		unverändert
HDL-Cholesterin	sinkt	
LDL-Cholesterin	steigt	
Blutdruck		

\*v. a bei Desogestrel

Einnahme unterschiedliche Risiken für thromboembolische Erkrankungen (2, 5, 6, 26, 30), vgl. ►Tabelle 3. So konnte gezeigt werden, dass EE-haltige Kontrazeptiva – im Gegensatz zu IUS oder rein Gestagen-haltigen Kontrazeptiva – einen ungünstigen Einfluss auf kardiovaskuläre und metabolische Parameter haben (8, 15, 22, 26); vgl. ►Tabelle 2. Bekannt ist auch, dass EE-haltige Kontrazeptiva durch vielfältige Veränderungen zu einer Aktivierung der Hämostase führen – im Gegensatz zu rein gestagenhaltigen Präparaten (2, 5, 6, 26, 30); vgl. ►Tabelle 2.

Kontrazeptiva, die entweder Desogestrel oder Gestode enthalten (so genannte Präparate der 3. Generation) bedingen ein ca. doppelt so hohes Risiko für venöse Thromboembolien als solche, die Levonorgestrel oder Norethisterone enthalten (Präparate der 3. Generation). Dies manifestiert sich auch in der ausgeprägteren prokoagulatorischen Wirkung der Kontrazeptiva der 3. Generation (27, 28); vgl. ►Tabelle 3.

Das Thromboserisiko bei den Kontrazeptiva der 4. Generation (mit Drospirenone) ist vergleichbar dem Risiko anderer EE-haltiger Präparate (4). Antiandrogene Kontrazeptiva

haben nochmals ein ca. vierfach höheres Thromboembolierisiko als Levonorgestrelhaltige (33). Sie besitzen damit das höchste Risiko der EE-haltigen Kontrazeptiva.

Es wurde gezeigt, dass die Veränderungen der Hämostase bei Anwendung einer EE-haltigen transdermalen Antikonzeption denen bei Anwendung von oralen EE-haltigen Kontrazeptiva entsprechen (15). Es zeigte sich ferner, dass auch das thromboembolische Risiko ähnlich hoch (13) oder sogar höher ist (8).

Eine große WHO-Studie aus dem Jahre 1998 wies nach, dass bei rein gestagenhaltigen Kontrazeptiva das Risiko für venöse Thromboembolie, Myokardinfarkt und Schlaganfällen nicht erhöht ist. (36).

Die so genannte Pille danach, die ausschließlich hoch dosiertes Gestagen enthält, führt nicht zur pathologischen Gerinnungsaktivierung (29). Gleiches gilt auch für Implanon® (34). Therapeutische gestagenhaltige Hormonpräparate können dagegen mit einem 5- bis 6-fach erhöhten Thromboembolierisiko einhergehen (24); vgl. ► Tabelle 4.

## Antikoagulierte Patientinnen

Eine Medline-Recherche (Stichwort: „Warfarin contraception“) ergab keine einzige Publikation. Trotz der schlechten Datenlage ist die Kontrazeptionsberatung für diese Patientinnen enorm wichtig. Sie sollten auf die Problematik der Warfarin- bzw. Phenprocoumon-Embryopathie insbesondere in der 6. bis 9. Gestationswoche aufmerksam und auf die Notwendigkeit einer Kontrazeption hingewiesen werden. Bei mit einem Vitamin-K-Antagonisten antikoagulierten Patientinnen mit Kinderwunsch sollte eine ausführliche Beratung über die Möglichkeit der Umstellung auf niedermolekulare Heparine erfolgen. Tatsächlich erleben wir immer wieder, dass bedauerlicherweise, dass solchen Frauen oft von einer Schwangerschaft abgeraten wird oder diese Frage gar nicht thematisiert wird.

Ein weiteres Problem stellt die verstärkte Menstruation unter Antikoagulation dar. Wir konnten anhand des so genannten PBCA-Scores bei 50 Patientinnen unter Phenprocoumon eine Verdoppelung des menstrualen Blutflusses nachweisen mit entsprechenden Folgen für ihre Lebensqualität (25). Eine Bestimmung des Ferritinspiegels sollte daher bei antikoagulierten Patientinnen regelmäßig

**Tab. 3**

Relative Risikoveränderung bei hormoneller Kontrazeption bzw. Schwangerschaft (9, 37)

Risikogruppe		1-Jahres-Risiko nicht tödlicher VTE
Frauen ohne hormonelle Verhütung	ohne Mutation in FV-Gen	1 : 10 000 – 1 : 20 000
	mit FV-Mutation Leiden heterozygot	1 : 1754
Frauen mit KOK und FV-Mutation Leiden heterozygot		1 : 350
Schwangerschaft und Wochenbett		1 : 1666 – 1 : 1500
KOK mit	Levonorgestrel (2. Generation)	1 : 6666 – 1 : 6211
	Drospirenon	?
	Desogestrel (3. Generation)	1 : 3333
	Cyproteroneacetat (Antiandrogen)	1 : 1666
Raucherin	< 35 Jahre	OR 3–11
	mit KOK	OR 20–87
Hypertonikerin mit KOK		OR 4–17

VTE: venöse Thromboembolie; FV: Faktor V; OR: Odds-Ratio

**Tab. 4** Risiko der venösen Thromboembolien mit rein Gestagen-haltigen Pillen (21)

Quelle		Studien-design	Progesteron-		
Erstautor	Jahr (Ref.)		Kontrazeption	Therapie	Injektion
Lewis	1996 (18)	case control	1,28 (0,66–2,5)	NA	NA
Farmer	1997 (7)	cohort/nested case control	0,84/10 000		
Lidegaard	1998 (19)	case control	2,61 (0,69–9,8)		
WHO	1998 (34)		1,74 (0,8–3,99)		2,19 (0,66–7,3)
Vasilakis	1999 (30)	nested case control	1,3 (0,3–6,8)	5,3 (1,5–8,7)	NA
Heinemann	1999 (11)	case control	0,68 (0,3–2,6)	NA	
Poulter	(22)		NA	5,9 (1,2–30,1)	
Lidegaard	2002 (20)		2,0 (0,8 – 5,1)	NA	

erfolgen und eine Anämie bzw. ein Eisenmangel konsequent ausgeglichen werden, ggf. durch intravenöse Eisengabe (z. B. Ferinject®). Ob eine ähnliche Problematik auch für Frauen unter Thrombozytenaggregationshemmern besteht, ist nicht systematisch untersucht. Zudem sollten (Kontrazeptions-)Methoden angewandt werden, die eine gute Blutungskontrolle gewährleisten, z. B.

- IUS (Mirena®),
- Cerazette® führt bei vielen Frauen zur Amenorrhö, kann gelegentlich aber auch zu Schmierblutungen führen.

- Gute Blutungskontrolle erfolgt z. B. durch Valette®. Unter suffizienter Antikoagulation kann auch dieser EE-haltige Ovulationshemmer unserer Erfahrung nach sicher verabreicht werden (auch wenn dazu keine Literatur verfügbar ist).
- Bei abgeschlossener Familienplanung ggf. Endometriumablation,
- ggfs. Tranexamsäure (Cyklokapron 3 × 2 Tabletten täglich) für die Dauer der Menstruation geben.

## Empfehlungen

Wir können folgende Empfehlungen geben:

- Bei der Kontrazeptionsberatung thrombophiler Frauen sollten die Unterschiede der hormonellen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Für ein generelles Verbot hormoneller Kontrazeptiva besteht kein Anlass.
- Kontrazeptiva, die EE enthalten, sind für Thrombophilie- bzw. Thrombosepatientinnen kontraindiziert (Ausnahme: Patientinnen mit gut eingestellter Antikoagulation zur Blutungskontrolle).
- Bei den Ovulationshemmern haben die Desogestrel-haltigen Präparate (3. Generation) und die antiandrogen Präparate ein höheres Risiko als Levonorgestrel-haltige Präparate (2. Generation).
- Rein gestagenhaltige Kontrazeptiva haben keinen statistisch signifikanten prokoagulatorischen Effekt. Sie sind daher für Thrombophilie- bzw. Thrombose-Patientinnen geeignet.
- Bei positiver Familienanamnese und negativer Thrombophilie-Diagnostik empfehlen wir vorzugsweise die Kontrazeption mit Pillen der 2. Generation oder ein rein gestagenhaltiges Präparat (keine Daten hierzu).
- Patientinnen unter Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten benötigen eine aktive Aufklärung über Kontrazeption und Blutungskontrolle von hämostaseologischer und gynäkologischer Seite (wenig Daten hierzu).

## References

1. Barkfeldt J, Virkkunen A, Dieben T. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 µg/day) or levonorgestrel (30 µg/day) on lipid metabolism. *Contraception* 2001; 64: 295–299.
2. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM et al. Hemostatic effects of oral contraceptives in women who developed deep-vein thrombosis while using oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1998; 80: 382–387.
3. Deutsche Ges. für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Leitlinien 5/2008, Empfängnisverhütung.
4. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344–354.
5. Douketis JD, Ginsberg JS, Holbrook A et al. A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1522–1530.
6. Endrikat J, Klipping C, Cronin M et al. An open label, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 20 µg ethinyl-estradiol and 100 µg levonorgestrel on haemostatic, lipids, and carbohydrate metabolism variables. *Contraception* 2002; 65: 215–221.
7. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR et al. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83–88.
8. Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR et al. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: A cross-over study. *Thromb Res* 2009; 123: 429–435.
9. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72–78.
10. Gräser T. Sexual steroids and hemostasis. *Hämostaseologie* 2001; 21: 30–34.
11. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67–73.
12. Hughes Q, Watson M, Cole V et al. Upregulation of protein S by progestins. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2243–2249.
13. Jick S, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007; 76: 4–7.
14. Jick H, Jick SS, Gurewich V et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using OC. *Lancet* 1995; 346: 1589–1593.
15. Johnson JV, Lowell J, Badger GJ et al. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 278–284.
16. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *Br Med J* 2001; 323: 131–134.
17. Koster T, Small RA, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. *J Intern Med* 1995; 238: 31–37.
18. Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LA et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *Br Med J* 1996; 312: 83–88.
19. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraception and venous thromboembolism: a case control study. *Contraception* 1998; 57: 291–301.
20. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187–196.
21. Marcelo PV, Gomes MD, Steven R et al. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormonal replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965–1976.
22. Morin-Papunen L, Martikainen H, McCarthy MI et al. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-releasing intrauterine device in a general population. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 529.e1–529.e10.
23. Parkin L, Skegg DC, Wilson M et al. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet* 2000; 355: 2133–2134.
24. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM et al. for the World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular disease and Steroid hormone contraception Investigators. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of an international multicenter case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575–1582.
25. Rott H, Kappert G, Halimeh S. Menorrhagia is common in patients on oral anticoagulation with vitamin-k-antagonist phenprocoumon. *Hämostaseologie* 2009; 29: A83.
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Venous thromboembolism and hormonal contraception. Guideline No. 40. London: RCOG 2004; 13.
27. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG et al. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study. *Am J Epidemiol* 1969; 90: 365–380.
28. Tans G, Curvers J, Middeldorp S 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: 15–21.
29. Van Rooijen M, Silveira A, Thomassen S et al. Rapid activation of haemostasis after hormonal emergency contraception. *Thromb Haemost* 2007; 97: 15–20.
30. Van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein s and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 346–351.
31. Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cochrane Library number: CD002032. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002.
32. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999; 59: 79–83.
33. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001; 358: 1427–1429.
34. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod* 2007; 22: 2196–2201.
35. Winkler UH. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 µg desogestrel or 30 µg levonorgestrel. *Contraception* 1998; 57: 385–392.
36. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives: Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998; 57: 315–324.
37. Wooltorton E. Diane-35 (Cyproterone acetate) safety concerns. *CMAJ* 2003; 168: 455.