

P-piller, kirurgi och gipsning ger hög risk för venös trombos hos kvinnor

Bättre profylax behövs vid kirurgiska ingrepp, visar fall-kontrollstudie

HELLE KIELER, docent i obstetrik och gynekologi, Centrum för läkemedelsepidemiologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm
helle.kieler@ki.se

INGEMAR PERSSON, professor emeritus i läkemedelsepidemiologi, Läkemiddelsverket, Uppsala

ANDERS SUNDSTRÖM, med dr, Centrum för läkemedelsepidemiologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm

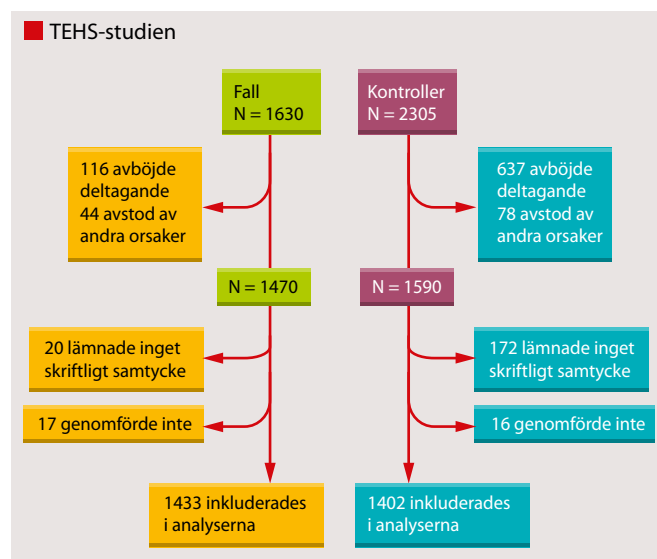
KARIN HEDENMALM, med dr, Läkemiddelsverket, Uppsala
JACOB ODEBERG, professor i kliniskt tillämpad proteomik, Centrum för hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
ANNICA BERGENDAL, med dr, specialistläkare i klinisk farmakologi, Centrum för läkemedelsepidemiologi; de båda sistnämnda institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm

Venös tromboembolism är en relativt vanlig åkomma med en incidens på 1 per 1 000 individer och år [1]. Venös tromboembolism förekommer lika ofta hos båda könen, men i de yngre åldersgrupperna är åkomman mest vanlig hos kvinnor. Detta har förklarats med att kvinnor i dessa åldrar exponeras för höga östrogenkoncentrationer i samband med graviditet, användning av kombinerade p-piller och hormonbehandling för klimakteriebesvär [2]. Östrogenets trombotiska effekt är välkänd, och det har publicerats ett stort antal vetenskapliga arbeten som har visat på ökade risker för venös tromboembolism i samband med exponering för p-piller [3].

Den ökade risken för venös tromboembolism i samband med kirurgi, speciellt ortopedisk kirurgi, är också välkänd; sedan många år rekommenderas trombosprofylax till riskpatienter i samband med kirurgiska ingrepp [1]. Trots riktlinjer för profylaktisk behandling av venös tromboembolism, har det från flera håll rapporterats om dålig följsamhet [4, 5]. Vid många sjukhus rekommenderas också att p-piller och hormonbehandling för klimakteriebesvär seponeras inför elektiva operationer [6].

Även genetiska faktorer som förekomst av faktor V Leiden- och protrombinmutation kan påverka risken för venös tromboembolism. Detta gäller också livsstilsfaktorer som rökning, övervikt och motionsvanor [7].

De många potentiella riskfaktorerna gör det svårt att bedöma vilka patienter som tillhör en riskgrupp och som därför bör få trombosprofylax i samband med operation eller långvarig immobilisering. Syftet med den aktuella studien var att



Figur 1. Flödesschema för Thromboembolism hormone study (TEHS).

beräkna relativa risker i samband med exponering för ett flertal kända riskfaktorer för venös tromboembolism hos en population av yngre och medelålders kvinnor. Syftet var dessutom att kartlägga omfattningen av profylaktisk behandling med lågmolekylärt heparin i samband med operation och gipsning.

MATERIAL OCH METODER

Thromboembolism hormone study, TEHS, är en nationell fall-kontrollstudie som genomfördes 2003–2009 [8, 9]. I studien inkluderades som fall kvinnor mellan 18 och 64 år med venös förstagångstrombos. Fallen rekryterades från 43 sjukhus, och för deltagande i studien krävdes objektivt verifierad djup ventrombos i benet eller bäckenet eller lungemboli samt påbörjad antikoagulationsbehandling. Som kontroller valdes från befolkningsregistret ett åldersmatchat urval av kvinnor utan venös tromboembolisk sjukdom.

Information om förvärvade riskfaktorer för venös tromboembolism inhämtades genom telefonintervju med studiedeltagarna och information om genetiska riskfaktorer genom DNA-analyser av blodprov. Kvinnor som tidigare haft trombos, var eller hade varit gravida de senaste 3 månaderna före trombosdiagnosen eller hade en aktuell malign sjukdom inkluderades inte. Kvinnor som tidigare haft en malign sjukdom inkluderades endast om de varit fria från cancersjukdom och

»Bland fallen hade bara 50 procent fått lågmolekylärt heparin i samband med operation.«

SAMMANFATTAT

I en fall-kontrollstudie inkluderande kvinnor i åldern 18–64 år rangordnades riskfaktorer för venös blodpropp (förstagångsin-sjuknande). Dessutom kartlades användningen av lågmolekylärt heparin i samband med operation och gipsning. **Operation, gipsning** och kombinerad hormonell antikonception associerades med mycket höga

risker för venös blodpropp. **Faktor V Leiden-** och protrombinmutation och hormonterapi vid klimakteriebesvär samt fetma associerades med måttliga risker. **Rökning** och övervikt associerades med låga risker. **Trombosprofylax** i samband med operation och gipsning är otillräcklig hos yngre och medelålders kvinnor.

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

TABELL 1. Karakteristika hos fall och kontroller inkluderade i TEHS (Thromboembolism hormone study) och presenterade tillsammans med oddskvoter vid förstagsinsjuknande i venös tromboembolism. Varje oddskvot är justerad för övriga variabler i tabellen. Exponeringsfönstret var inom 90 dagar före diagnos för fall och intervjudatum för kontroller. I kombinerad hormonell antikonception ingick p-piller, plåster och intravaginala inlägg. I endast gestagen ingick depåinjektioner, intrauterina inlägg, implantat och minipiller. I hormonterapi ingick tabletter eller plåster med östrogen. Siffror inom parentes anger procent.

| | Fall, N=1433 | Kontroller, N=1402 | Oddskvot (95 procents konfidensintervall) |
|--------------------------------------------|--------------|--------------------|-------------------------------------------|
| <i>Ålder, år</i> | | | |
| Medel ± 1 SD | 46,0 (12,9) | 46,9 (12,6) | |
| Median | 49 | 50 | |
| Interkvartil | 36–57 | 38–58 | |
| <i>BMI, kg/m²</i> | | | |
| <18,5 | 23 (1,6) | 28 (2,0) | 1,06 (0,52–2,17) |
| ≥18,5 och <25 | 570 (39,8) | 776 (55,3) | ref |
| ≥25 och <30 | 483 (33,7) | 416 (29,7) | 1,70 (1,37–2,12) |
| ≥30 | 353 (24,6) | 177 (12,6) | 3,28 (2,53–4,26) |
| Information saknas | 4 (0,3) | 5 (0,4) | |
| <i>Bärare av faktor V Leiden, antal</i> | | | |
| Ja | 309 (21,6) | 109 (7,8) | 3,65 (2,78–4,79) |
| Nej | 1058 (73,8) | 1220 (87,0) | ref |
| Misslyckad genotypning | 20 (1,4) | 20 (1,4) | |
| Information saknas | 46 (3,2) | 53 (3,8) | |
| <i>Bärare av protrombin G20210A, antal</i> | | | |
| Ja | 76 (5,3) | 38 (2,7) | 2,06 (1,27–3,32) |
| Nej | 1270 (88,6) | 1270 (90,6) | ref |
| Misslyckad genotypning | 41 (2,9) | 41 (2,9) | |
| Information saknas | 46 (3,2) | 53 (3,8) | |
| <i>Rökare, antal</i> | | | |
| Ja | 377 (26,3) | 305 (21,8) | 1,35 (1,08–1,68) |
| Nej | 1056 (7,7) | 1097 (78,2) | ref |
| Information saknas | – | – | |
| <i>Fysisk aktivitet, antal</i> | | | |
| Intensiv träning | 239 (16,7) | 286 (20,4) | 0,63 (0,49–0,83) |
| Medelintensiv träning | 501 (35,0) | 580 (41,4) | 0,70 (0,57–0,87) |
| Promenad | 582 (40,6) | 485 (34,6) | ref |
| Ingen motion | 108 (7,5) | 51 (3,6) | 1,67 (1,08–2,58) |
| Information saknas | 3 (0,2) | – | |
| <i>Hormonell antikonception, antal</i> | | | |
| Kombinerade preparat | 327 (22,8) | 110 (7,9) | 8,32 (5,90–11,82) |
| Endast gestagen | 143 (10,0) | 181 (12,9) | 1,15 (0,83–1,57) |
| Nej | 954 (66,6) | 1105 (78,8) | ref |
| Information saknas | 9 (0,6) | 6 (0,4) | |
| <i>Hormonterapi i klimakteriet, antal</i> | | | |
| Ja | 198 (13,8) | 122 (8,7) | 2,39 (1,77–3,22) |
| Nej | 1228 (85,7) | 1272 (90,7) | ref |
| Information saknas | 7 (0,5) | 8 (0,6) | |
| <i>Mobiliseringsgrad, antal</i> | | | |
| Ej immobiliserad | 638 (44,5) | 1038 (74,0) | ref |
| Sängläge/lätt trauma | 301 (21,1) | 310 (22,1) | 1,50 (1,21–1,86) |
| Endast kirurgi | 111 (7,7) | 26 (1,9) | 8,60 (5,27–14,04) |
| Endast gips | 170 (26,4) | 19 (1,4) | 20,78 (11,83–36,47) |
| Kirurgi och gips | 208 (14,5) | 8 (0,6) | 52,20 (24,08–113,13) |
| Information saknas | 5 (0,4) | 1 (0,1) | |

behandling i minst 5 år före insjuknandet i trombos. Totalt tillfrågades 1630 fall och 2305 kontroller om deltagande i TEHS (Figur 1).

Studiedeltagarna intervjuades per telefon med hjälp av ett standardiserat frågeformulär. För fallen utfördes intervjuerna inom 90 dagar från diagnos. Intervjun innehöll frågor om exponering för potentiella riskfaktorer för venös tromboembolism som sängläge, kirurgi, gipsning, mindre trauma, hormonella preventivmedel eller hormonterapi vid

klimakteriebesvär, rökning och motion under de sista 3 månaderna före indexdatum. Indexdatum var tidpunkten för diagnos för fallen och datum för telefonintervjun för kontroller.

Deltagare med sängläge mer än 1 dag klassificerades som sängbundna. Kirurgi innefattade alla typer av kirurgiska ingrepp. I gipsning ingick gipsning av övre och/eller nedre extremiteterna. Kvinnor som rapporterade både kirurgi och gipsning kategoriserades i gruppen »kirurgi och gipsning«. Mindre

TABELL II. Lokalisation för operation eller gipsning och behandling med lågmolekylärt heparin. Uppdelat på fall och kontroller. En individ kunde ha opererats eller varit gipsad flera gånger. Två fall exkluderades där det hade noterats »okänt« på fråga om operation eller gipsning. Ett fall och en kontroll exkluderades på grund av att uppgift om operationsregion saknades. Medelbehandlings-tid (antal dagar) för lågmolekylärt heparin anges (bland fallen hade 161 av de opererade, 131 av de gipsade och 122 av dem som både opererats och gipsats besvarat frågan om behandlingstid; samtliga kontroller hade besvarat frågan). Siffrorna anger antal, siffror inom parentes anger procent.

| | Fall, N = 1433 | | | | | Kontroller, N = 1402 | | | | |
|-----------------------------------------|----------------|------------|---------------------------------------------|-----------------|-----------|----------------------|----------|---------------------------------------------|-----------------|----------|
| | Totalt | Heparin | Behandlings- längd, medel- tid, dagar | Inte heparin | Osäkert | Totalt | Heparin | Behandlings- längd, medel- tid, dagar | Inte heparin | Osäkert |
| <i>Individer, opererade</i> | 317 | | | | | 33 | | | | |
| Operationer, region | 333 | 166 (49,8) | 9 | 129 (38,7) | 38 (11,4) | 36 | 4 (11,1) | 5 | 31 (86,1) | 1 (2,8) |
| Buk | 31 | 16 (51,6) | 12 | 7 (22,6) | 8 (25,8) | 3 | 1 (33,3) | 3 | 1 (33,3) | 1 (33,3) |
| Bröst-rygg | 16 | 5 (31,3) | 10 | 6 (37,5) | 5 (31,3) | 1 | 0 | | 1 (100) | 0 |
| Höft | 26 | 24 (92,3) | 9 | 1 (3,8) | 1 (3,8) | 0 | – | | – | – |
| Genitalier | 15 | 7 (46,7) | 7 | 6 (40,0) | 2 (13,3) | 3 | 0 | | 3 (100) | 0 |
| Övre extremitet | 8 | 1 (12,5) | 1 | 5 (62,5) | 2 (25,0) | 9 | 0 | | 9 (100) | 0 |
| Undre extremitet | 213 | 110 (51,6) | 9 | 86 (40,4) | 17 (8,0) | 3 | 2 (66,7) | 9 | 1 (33,3) | 0 |
| Övriga | 24 | 3 (12,5) | 3 | 18 (75,0) | 3 (12,5) | 17 | 1 (5,9) | 1 | 16 (94,1) | 0 |
| <i>Individer, gipsade</i> | 372 | | | | | 26 | | | | |
| Gipsning, region | 376 | 134 (35,6) | 9 | 208 (55,3) | 34 (9,0) | 26 | 2 (7,7) | 9 | 22 (84,6) | 2 (7,7) |
| Övre extremitet | 9 | 1 (11,1) | 1 | 6 (66,7) | 2 (22,2) | 5 | 0 | | 5 (100) | 0 |
| Undre extremitet | 299 | 97 (32,4) | 10 | 175 (58,5) | 27 (9,0) | 10 | 1 (10,0) | 7 | 7 (70,0) | 2 (20,0) |
| Övriga/oklara | 68 | 36 (52,9) | 7 | 27 (39,7) | 5 (7,4) | 11 | 1 (9,1) | 10 | 10 (90,9) | 0 |
| <i>Individer, opererade och gipsade</i> | 206 | | | | | 7 | | | | |
| Operation och gipsning, region | 211 | 123 (58,3) | 9 | 75 (35,5) | 13 (6,2) | 7 | 2 (28,6) | 9 | 5 (71,4) | 0 |
| Övre extremitet | 6 | 2 (33,3) | 5 | 3 (50,0) | 1 (16,7) | 2 | 0 | | 2 (100) | 0 |
| Undre extremitet | 146 | 82 (56,2) | 10 | 54 (37,0) | 10 (6,8) | 1 | 1 (100) | 7 | 0 | 0 |
| Övriga | 59 | 39 (66,1) | 8 | 18 (30,5) | 2 (3,4) | 4 | 1 (25,0) | 10 | 3 (75,0) | 0 |

trauma definierades som en skada som inte hade krävt operation eller gipsning.

Hormonella preventivmedel indelades i kombinerade preparat och preparat med enbart gestagen. I hormonterapi vid klimakteriebesvär ingick östrogen enbart och kombinerad behandling med östrogen och gestagen.

Kvinnorna klassificerades som rökare eller icke-rökare. Fysisk aktivitet indelades i ingen motion, lätt motion (promenad eller cykling 1–3 gånger/vecka), medelintensiv träning (löpning eller gymna i minst 20 minuter 1–3 gånger/vecka) och intensiv träning (löpning eller gymna i minst 20 minuter >3 gånger/vecka). Kroppsmasseindex (BMI) indelades i undervikt (<18,5 kg/m²), normal vikt (≥18,5 kg/m² och <25 kg/m²), övervikt (≥25 kg/m² och <30 kg/m²) och fetma (≥30 kg/m²).

De som angav att de hade opererats eller varit gipsade inom 3 månader före indexdatum frågades om de hade erhållit blodförtunnande medel i samband med operationen/gipsningen. De kvinnor som bekräftade detta fick svara på hur länge de hade behandlats.

Alla deltagare ombads att lämna blodprov för genetisk analys av faktor V Leiden och protrombin G20210A [10].

Exponering för riskfaktorer hos fall och kontroller analyserades med hjälp av logistisk regression, och risker presenteras som oddskvoter med 95 procents konfidensintervall. Varje exponering justerades för exponering för övriga riskfaktorer. Antal och andel som erhöll tromboprophylax i relation till operation och gipsning samt behandlingstid i dagar redovisas.

Operationer indelades efter anatomisk region i buk, torax-rygg, höft, genitalier, övre extremitet, undre extremitet och övriga. Gipsning indelades i gipsning av övre extremitet, undre extremitet och övriga eller oklara lokaliseringar.

De statistiska analyserna utfördes med hjälp av statistikprogrammet STATA 10.0. Studiedeltagarna lämnade informerat samtycke, och studien godkändes av de regionala etikkommittéerna.

RESULTAT

Vi inkluderade 1433 fall och 1402 kontroller i analyserna (Figur 1). Kvinnornas medelålder var 46 år. Bland fallen hade 973 diagnostiserats med djup ventrombos, 432 med lungemboli och 28 med både djup ventrombos och lungemboli. I Tabell I visas prevalensen av de olika riskfaktorerna hos fall respektive kontroller och justerade oddskvoter. Tabell II beskriver användningen av lågmolekylärt heparin i samband med operation och gipsning.

Livsstilsfaktorer. Övervikt och fetma var associerade med förhöjda risker för venös tromboembolism (oddskvot 1,7 respektive 3,3). Underviktiga kvinnor hade samma risk som normalviktiga. Medelintensiv och intensiv träning reducerade risken för venös tromboembolism (oddskvot 0,7 respektive 0,6). Kvinnor som inte utövade regelbunden motion samt rökare hade lätt förhöjd risk för venös tromboembolism (oddskvot 1,7 respektive 1,4).

Hormonbehandling och genetiska faktorer. Kvinnor som använde kombinerade p-piller hade hög risk för venös tromboembolism (oddskvot 8,3), medan användning av antikonception med enbart gestagen var utan riskökning. Kvinnor som behandlades med hormoner för klimakteriebesvär hade lätt förhöjd risk (oddskvot 2,4).

Bärare av faktor V Leiden- eller protrombinmutation hade förhöjda risker (oddskvot 3,7 respektive 2,1). ▶

»... rekommendationerna för trombosprofylax i samband med operation och gipsning är otillräckliga och bör ses över ...«

Immobilisering och lågmolekylärt heparin. Kvinnor som varit sängbundna eller utsatta för ett mindre trauma hade lätt förhöjd risk för venös tromboembolism (oddskvot 1,5). Ett kirurgiskt ingrepp var associerat med hög risk (oddskvot 8,6), medan gipsning innebar mycket förhöjd risk (oddskvot 20,8). Kombinationen kirurgi och gipsning innebar en ännu högre risk (oddskvot 52,2). En större andel av fallen än av kontrollerna hade fått lågmolekylärt heparin i samband med operation (50 procent vs 11 procent) eller gipsning (36 procent vs 8 procent). Av fallen som genomgick höftoperation hade 92 procent fått trombosprofylax, och motsvarande andel för dem som opererats och gipsats på undre extremiteten var 56 procent. Medelbehandlingstiden för fallen var 9 dagar, intervall 1–12 dagar.

DISKUSSION

Studien bekräftade att såväl livsstilsfaktorer, ärftlighet, tillfört östrogen och trauma som immobilisering påverkar kvinnors risk att drabbas av venös tromboembolism. Livsstilsfaktorer som rökning och övervikt är ganska svaga riskfaktorer, ärftliga faktorer som faktor V Leiden och protrombinmutation har måttliga effekter, medan hormonell antikonception med östrogen samt kirurgi och gipsning innebär höga risker. Bland fallen hade bara 50 procent fått lågmolekylärt heparin i samband med operation. All information inhämtades direkt från studiedeltagarna, vilket kan vara både en styrka och en svaghet i studien.

Antikonception med enbart gestagen kan vara klok strategi

Vi fann en 8-faldigt förhöjd risk för venös tromboembolism associerad med användning av antikonception innehållande östrogen och gestagen. Riskestimatet är högre än riskerna, som har visats i majoriteten av de tidigare studierna med undantag för de senast rapporterade [3, 11, 12]. Många av de tidigare studierna hade inte möjlighet att kontrollera för viktiga förväxlingsfaktorer, vilket säkert kan förklara en del av skillnaden i resultaten. Det är i detta sammanhang viktigt att notera att riskestimatet för venös tromboembolism i samband med de andra exponeringarna stämmer väl med vad som har rapporterats tidigare [13–15].

De tidigare rapporterade riskestimatet av samma storleksordning för kombinerade p-piller och hormonterapi vid klimakteriebesvär förbryllar med tanke på de högre östrogendoserna i p-piller [3, 16, 17]. Det förefaller rimligare med en högre risk för venös tromboembolism när östrogen ges som preventivmedel, såsom resultaten i vår studie visar.

Det finns bara ett fåtal studier som har studerat associationen mellan antikonception med gestagen enbart och risk för venös tromboembolism [11, 18]. Av de kvinnor som använde hormonell antikonception var det 43 procent (30 procent fall och 62 procent kontroller) som använde gestagen enbart, och vi fann ingen ökad risk för venös tromboembolism. Med tanke på att implantaten och mellan- och högdosprodukterna är lika effektiva som kombinerade p-piller, förefaller valet av gestagen antikonception vara en klok strategi för att undvika blodpropp.

Trombosprofylax lika självklar vid gipsning som vid kirurgi

Risken för venös tromboembolism i samband med kirurgiskt ingrepp var ökad med en faktor på drygt 8. I samband med höftoperation hade 92 procent av fallen fått lågmolekylärt he-

parin. Ingen av kontrollerna hade genomgått höftoperation. Hos de höftopererade fallen var behandlingstiden i medeltal 9 dagar, vilket stämmer väl överens med de generella rekommendationerna på 5–7 dagar eller till dess patienten är mobiliserad. Den högre förekomsten av venös tromboembolism hos fallen än hos kontrollerna i samband med trombosprofylax beror sannolikt på flera och svårare riskfaktorer hos fallen.

Den förhöjda risken för venös tromboembolism i samband med operation trots trombosprofylax har tidigare visats [19, 20]. Möjliga förklaringar till denna terapivikt kan vara att doserna generellt är för låga och behandlingstiden för kort. Eftersom kirurgi i sig innebär en så pass hög risk för venös tromboembolism, bör den positiva effekten man uppnår vid utsättning av hormonbehandling i samband med ett ingrepp vara marginell, och effekten av utsättning bör utvärderas i framtida studier.

Värdet av behandling med lågmolekylärt heparin vid gipsning har studerats i mindre omfattning än vid kirurgi, men det finns ett flertal randomiserade studier som visar på värdet av detta [21]. En riskökning på mer än 20 talar också för att trombosprofylax bör vara lika självklar vid gipsning som vid kirurgi. Anmärkningsvärt är att bara 56 procent av fallen med kombinerad operation och gipsning av undre extremiteten angav att de hade fått lågmolekylärt heparin.

KONKLUSION

Endast ett fåtal studier har analyserat flera olika riskfaktorer för venös tromboembolism i en och samma population, vilket har gjort det svårt att få en samlad uppfattning av de olika faktorernas betydelse. Vi kunde i denna studie visa att gipsning, kirurgi och antikonception med östrogen och gestagen är mycket starka riskfaktorer, medan livsstilsfaktorer och förekomst av faktor V Leiden- eller protrombinmutation har svaga till måttliga effekter. Resultaten talar för att rekommendationerna för trombosprofylax i samband med operation och gipsning är otillräckliga och bör ses över samt att rena gestagenprodukter från blodproppssynpunkt är ett säkert alternativ till kombinerad hormonell antikonception.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Studien samfinansierades av Janssen-Cilag, Novartis, Organon, Schering, Wyeth, AFA Försäkringar, Karolinska institutet och Läke-medelsverket.*

■ *Friskrivning (gäller Ingemar Persson och Karin Hedenmalm): Synpunkterna som presenteras är författarnas egna och ska inte uppfattas som om de tillhör Läke-medelsverket eller citeras som kommande därifrån.*

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

REFERENSER

1. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU; 2002. SBU-rapport nr 158.
2. Trigg DE, Wood MG, Kouides PA, et al. Hormonal influences on hemostasis in women. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(1):77-86.
3. Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2011;127 Suppl 3:S30-4.
4. Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1266-70.
5. Wiseman DN, Harrison J. A retrospective review of the use of thromboprophylaxis in patients who subsequently developed a venous thromboembolism after discharge from hospital. *N Z Med J.* 2010;123(1309):37-49.
6. Ardern DW, Atkinson DR, Fenton AJ. Peri-operative use of oestrogen containing medications and deep vein thrombosis – a national survey. *N Z Med J.* 2002;115(1157):U26.
7. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353(9159):1167-73.
8. Bergendal A. Venous thromboembolism in women: an assessment of hormonal, genetic and other risk factors [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 2013.
9. Bergendal A, Bremme K, Hedenmalm K, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pre- and postmenopausal women. *Thromb Res.* 2012;130(4):596-601.
10. Ronaghi M, Uhlen M, Nyren P. A sequencing method based on real-time pyrophosphate. *Science.* 1998;281(5375):363, 5.
11. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ.* 2012;344:e2990.
12. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. 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.
13. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):493-8.
14. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. The relationship between lifestyle factors and venous thromboembolism among women: a report from the MISS study. *Br J Haematol.* 2009;144(2):234-40.
15. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1297-303.
16. Canonico M, Fournier A, Carcailon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):340-5.
17. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(9):689-96.
18. Bergendal A, Odland V, Persson I, et al. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(3):261-6.
19. Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, et al. Venous thromboembolism in patients having knee replacement and receiving thromboprophylaxis: a Danish population-based follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(14):1281-7.
20. Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, et al. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta Orthop.* 2007;78(4):528-35.
21. Testroote M, Stigter W, de Visser DC, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD006681.

SUMMARY

We conducted a case control study including 2 835 women 18 to 64 years of age to assess the importance of acquired and genetic risk factors for a first time venous thromboembolism. We also described use of low molecular heparin as prophylaxis in connection with surgery and plaster casts. Combined hormonal contraception, surgery and plaster casts conveyed the highest risks (odds ratios: 8–52). Menopausal hormone therapy, obesity, carrying the prothrombin gene mutation or carrying the factor V Leiden mutation were all associated with moderate increased risks (odds ratios: 2–4). Smoking and overweight had the lowest risks (odds ratios below 2). Of the cases 50 % with a recent surgery and 36 % with a plaster cast had received low molecular heparin as prophylaxis for an average of nine days. Our findings point at the need to revise the guidelines for prophylaxis in connection with surgery and plaster cast, and that hormonal contraception with progesterone only is a safe alternative to combined hormonal contraception.