
Lungeemboli blant yngre ikke-gravide kvinner

KLINIKK OG FORSKNING

TORE AMUNDSEN

Medisinsk klinikk
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

ELSE HØIBRAATEN

Hematologisk avdeling
Medisinsk klinikk
Ullevål sykehus
0407 Oslo

FINN EGIL SKJELDESTAD

Seksjon for epidemiologisk forskning
Sintef Unimed
og
Kvinneklubben
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7034 Trondheim

Formålet med studien var å se på insidens og risikoprofil for lungeemboli blant unge kvinner i de siste ti år.

Data ble innsamlet ved retrospektiv gjennomgang av journaler for utskrevne pasienter med diagnosen lungeemboli ved Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim fra og med 1.1. 1988 til og med 31.12. 1997. Inkludert i studien er 66 ikke-gravide kvinner, 15 – 44 år, behandlet for første tilfelle av lungeemboli og med bostedsadresse Oslo eller Sør-Trøndelag.

Insidensen av lungeemboli var 6,8 per 100 000 kvinneår, og insidensen falt i tiårsperioden fra 7,5 til 4,1 ($p < 0,10$). 25 av pasientene (38 %) ble registrert med minst én medisinsk risikofaktor, fire pasienter (6 %) hadde førstegradsslektning med tidlig trombose (familiær trombofili) og 30 pasienter (45 %) brukte p-piller på tidspunktet for diagnosen. 25 av 37 pasienter uten registrerte risikofaktorer brukte p-piller.

Insidensen av lungeemboli viste synkende tendens, og risikoprofilen var i hovedsak uendret i tiårsperioden. To av pasientene (3 %) døde av lungeemboli mindre enn tre uker fra symptomdebut.

Venøs tromboembolisme, inkludert dyp venetrombose og lungeemboli, hos unge kvinner har lenge vært gjenstand for oppmerksomhet fra spesialister, allmennpraktikere og ikke minst kvinnene selv. Venøs tromboembolisme representerer de hyppigst opptredende tromboser hos voksne under 40 år (1). Assosierte risikofaktorer har lenge vært kjent og deles ofte inn i predisponerende (arvelig eller familiær trombofili) og disponerende tilstander (ulike kroniske indremedisinske og nevrologiske sykdommer, malignitet, alder, overvekt, graviditet, puerperium) og mer akutt utløsende årsaker som traumer, operasjoner og akutte infeksjoner med immobilisering (2). Videre er det funnet 3 – 4 ganger økt risiko for ikke-fatal venøs tromboembolisme hos p-pillebrukere sammenliknet med ikke-brukere (3 – 5). Nyere studier som belyser forekomst, risikofaktorer, sykkelighet og dødelighet ved venøs tromboembolisme hos unge kvinner (3 – 9) divergerer ofte i design, fortolkning og konklusjoner (10 – 12).

Formålet med denne undersøkelsen var å studere insidens av risikoprofil ved diagnosen lungeemboli blant unge ikke-gravide kvinner.

Materiale og metode

Journaler for utskrevne pasienter med diagnosen lungeemboli (ICD-9: 415.1) ved kirurgisk og indremedisinsk blokk (ortopedisk avdeling, bløtdelskirurgisk avdeling, hematologisk avdeling, lungeavdeling og generell indremedisinsk avdeling) ved Ullevål sykehus i Oslo og Regionsykehuset i Trondheim ble undersøkt retrospektivt. Journaldata for tiårsperioden 1.1. 1988 til og med 31.12. 1997 ble overført til et strukturert registreringsskjema. Inkludert i studien ble ikke-gravide kvinner, 15 – 44 år, med bostedsadresse i Oslo eller i Sør-Trøndelag, med førstegangs lungeemboli.

Ved hjelp av datalister for utskrevne pasienter med diagnosen lungeemboli registrerte vi totalt 99 utskrivninger i tiårsperioden. Av disse ble 12 pasienter ekskludert fordi de hadde bostedsadresse utenfor Oslo og Sør-Trøndelag. Blant de 87 gjenværende pasientene hadde sju kvinner to opphold og én kvinne tre opphold med diagnosen lungeemboli i tidsrommet for studien. Blant 79 kvinner med førstegangsdiagnose lungeemboli var det åtte pasienter i barselseng (mindre enn 30 dager siden fødsel), og fem kvinner fikk

lungeemboli i umiddelbar tilslutning til provosert eller spontan abort. Etter eksklusjon av de sistnevnte 13 pasientene bestod studiepopulasjonen av 66 ikke-gravide kvinner i alderen 15 – 44 år med førstegangs lungeemboli.

Diagnosen lungeemboli er stilt på grunnlag av kliniske opplysninger, røntgen thorax, lungescintigrafi, pulmonal angiografi eller ved obduksjon. Diagnostisk sannsynlighet ble gradert etter kriterier fra Verdens helseorganisasjon (13). Kriterium for at lungeemboli graderes til «sikker» er at diagnosen er stilt med høy sannsynlighet ved lungescintigrafi og/eller spiral computertomografi og/eller angiografi eller obduksjon. Kriterium for at diagnosen er vurdert til «sannsynlig» er at minst tre symptomer og kliniske funn (hemoptyse, pleurittisk brystsmerte med brå start, tungpustethet med plutselig start, besvimelse med takypn¹) forenlig med lungeemboli er til stede og at ingen alternative differensialdiagnoser er sannsynlige. Når diagnosen graderes til «mindre sannsynlig» er minst to av de over nevnte symptomer og kliniske funn til stede, i mangel av annen sannsynlig diagnose.

Risikofaktorer for lungeemboli ble definert som følger:

- Predisponerende: Sykehistorie med tidlig debut av trombose (< 50 år) hos førstegradsslektning (arvelig eller familiær trombofili).
- Disponerende: Kroniske indremedisinske og nevrologiske tilstander (med beskrevet assosiasjon til lungeemboli), malignitet og overvekt.
- Akutt utløsende: Traumer, operasjoner og akutt alvorlig infeksjonssykdom med immobilisering.
- P-piller (2, 14, 15).

I utregningen av insidens for lungeemboli er befolkningsgrunnlaget for Ullevål sykehus slik det er angitt av Oslo kommune for hvert av årene 1988 til og med 1997 brukt, mens befolkningsgrunnlag per 31. desember forut for aktuelle kalenderår som oppgitt av Statistisk sentralbyrå inngår for Sør-Trøndelag.

Trendanalyser over endringer i insidens er gjort direkte i Statistical Package for Social Science (SPSS), version 7.0. Aldersstandardisering er gjort etter den direkte metoden basert på totalpopulasjonen for hver aldersgruppe over hele studieperioden. Tiårsperioden er kategorisert til fire tidsvinduer: to treårsperioder (1988 – 90, 1991 – 93) og to tiårsperioder (1994 – 95, 1996 – 97).

Resultater

Aldersfordelingen av pasienter med førstegangs lungeemboli for hele tiårsperioden etter sykehus er vist i tabell 1. Nær 60 % (39 : 66) av pasientene var 34 år eller yngre.

Tabell 1

Antall ikke-gravide kvinner utskrevet med diagnosen lungeemboli etter sykehus i tiårsperioden 1.1. 1988 – 31.12. 1997

Aldersgrupper (år)	Regionsykehuset i Trondheim		Ullevål sykehus		Totalt	
	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)
15 – 24	9	(23)	5	(19)	14	(21)
25 – 34	16	(41)	9	(33)	25	(38)
35 – 44	14	(36)	13	(48)	27	(41)

Insidensen av førstegangs lungeemboli hos ikke-gravide kvinner under 45 år var 6,8 per 100 000 kvinneår for hele tiårsperioden (tab 2). Totalinsidens (15 – 44 år) av lungeemboli falt fra 7,5 i perioden 1988 – 90 til 4,1 i perioden 1996 – 97 ($p < 0,10$ i khikvadratanalyse). Insidensen falt i hver av de tre aldersgruppene i tiårsperioden, men dette var ikke statistisk signifikant. Aldersjustering påvirket ikke totalinsidensen.

Tabell 2

Insidens av diagnostisert lungeemboli blant ikke-gravide kvinner ved Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim. Insidens er antall pasienter med diagnosen lungeemboli per 100 000 kvinneår

Perioder	Alder (år)							
	15 – 24		25 – 34		35 – 44		15 – 44	
	Antall	Insidens	Antall	Insidens	Antall	Insidens	Antall	Insidens
1988 – 90	5	5,4	10	9,2	7	7,7	22	7,5
1991 – 93	5	5,6	7	6,3	13	14,3	25	8,6
1994 – 95	2	3,6	5	6,5	4	6,3	11	5,6
1996 – 97	2	3,7	3	3,9	3	4,6	8	4,1

Medisinske risikofaktorer, ‘n eller to, var registrert i journalene til 25 av pasientene (38 %) (tab 3). Hyppigst registrert var pasienter med traume/kirurgisk inngrep, pasienter med kroniske indremedisinske sykdommer, kreft i avansert stadium og akutte alvorlige infeksjoner. Fire journaler inneholdt opplysninger om førstegradsslektning med familiær trombosetendens. Ni pasienter (14 %) hadde kombinerte risikofaktorer, hvorav fem (8 %) hadde to medisinske risikofaktorer (derav ‘n med bruk av p-piller i tillegg) og fire (6 %) hadde ‘n medisinsk risikofaktor kombinert med bruk av p-piller (tab 3).

Tabell 3

Risikoprofil. Antall ikke-gravide kvinner 15 – 44 år med diagnosen lungeemboli diagnostisert ved Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim i tiårsperioden 1.1. 1988 – 31.12. 1997 etter risikofaktorer. Pasienter som i tillegg hadde kombinerte medisinske risikofaktorer er omtalt i fotnoter

Medisinske risikofaktorer	Pasienter		• Derav p-pillebruk
	Antall	(%)	• Antall pasienter
Ingen	37	(56)	25
Traumer og/eller operasjoner	10	(15) ¹	1
Kronisk indremedisinsk sykdom	8	(12)	
Sigdcelleanemi	1		
Diabetes mellitus med nefrose	1		
Bekhterevs sykdom	1		
Obstruktiv lungesykdom	5		2
Kreft	4	(6) ²	
Cancer mammae	2		
Cancer cervixis uteri	1		
Leukemi	1		
Alvorlige infeksjoner (alene)	3	(4,5)	
Pneumoni	2		2
Sepsis	1		
Familiær trombosetendens	4	(6)	
¹ Infeksjon (n = 2) og adipositas (n = 1)			
² Infeksjon (n = 2)			

Bruk av p-piller på tidspunktet for diagnosen var registrert i journalen hos 30 av pasientene (45 %) (tab 3). Hos 25 av disse 30 pasientene var p-pillebruk eneste registrerte risikofaktor og dermed den hyppigste alenefaktor. Blant kvinner under 35 år var p-pillebruk assosiert med lungeemboli hos 27 av 39 pasienter (69 %), tilsvarende funn blant pasienter over 35 år var tre av 27 (11 %) (tab 4). Fordelingen av medisinske risikofaktorer relatert til alder viste det omvendte forholdet, det var langt flere blant kvinner på 35 år og eldre. Samlet for Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim gikk antallet p-pillebrukere blant unge kvinner som fikk diagnosen lungeemboli ned fra fire tilfeller i året i første treårsperiode (1988 – 90) til to tilfeller i året for de siste toårsperiodene (1994 – 95 og 1996 – 97). Andel lungeembolipasienter med henholdsvis p-pillebruk eller medisinske risikofaktorer var omtrent uendret i tiårsperioden.

Tabell 4

Antall ikke-gravide kvinner i alderen 15 – 44 år med lungeemboli etter alder og risikofaktorer. Medisinske risikofaktorer er inkludert familiær trombosetendens

Aldersgruppe (år)	Medisinske risikofaktorer			Kun p-pillebruk	Totalt
	0	1	2		
15 – 24	1	4 ¹	1 ¹	8	14
25 – 34	5	5 ²	0	15	25
35 – 44	6	15 ¹	4	2	27

Diagnosen lungeemboli ble i hovedsak stilt med samme diagnostiske metoder i hele studieperioden ved begge sykehusene. Lungescintigrafi var den dominerende diagnostiske metode. 65 av 66 pasienter fikk diagnosen vurdert som «sikker» eller «sannsynlig» etter kriterier satt opp av Verdens helseorganisasjon (tab 5).

Tabell 5

Diagnostikk og sannsynlighet for diagnosen lungeemboli

Diagnostisk teknikk	Sikker	Sannsynlig	Mindre sannsynlig	Totalt
Klinisk	–	1	1	2
Røntgen thorax	–	1	–	1
Lungescintigrafi	52	5	–	57
Angiografi	2	1	–	3
Autopsi	2	–	–	2
Annen	–	1	–	1

To pasienter døde av lungeemboli innen tre uker etter symptomdebut (letalitet 3 %), og begge fikk diagnosen først ved autopsi.

Diskusjon

Andre studier

Lungeemboli blant ikke-gravide kvinner i fertil alder er en sjelden sykdom, og det er få egnede referansematerialer. En amerikansk populasjonsbasert studie, Worcester-studien, gikk over 1 år i 1985 – 86. Der fant man en insidens på 7,5 per 100 000 kvinneår i aldersgruppen 20 – 40 år, lungeemboli under graviditet inkludert (15). I en nyere populasjonsbasert amerikansk studie, som omfatter aldersgruppen 20 – 44 år, fant man en insidens for lungeemboli økende fra 5 til 19 per 100 000 kvinneår med økende alder (16). Denne studien inkluderte lungeemboli oppdaget ved autopsi, uavhengig om lungeemboli var klassifisert som hoved- eller bidiagnose til død. Worcester-studien (15) har vært kritisert

for mangelfull definisjon av diagnostiske kriterier, mens man i den nyere amerikanske studien (16) ikke hadde skilt mellom definitiv, sannsynlig og mulig lungeemboli.

I Strekerud, Johansen & Abildgaards materiale over samlet venøst tromboembolisme fra Aker sykehus oppgis ikke aldersspesifikk insidens for dyp venetrombose og lungeemboli hver for seg, og dette kan derfor ikke direkte sammenliknes med vår studie (17).

Mulige feilkilder

Selv om studien vår omfatter alle pasientene med diagnostisert lungeemboli, er estimatet for totalinsidens noe lavt, da gravide kvinner inngår i nevneren, men ikke i telleren. Tilsvarende har vi heller ikke oversikt over hvor mange pasienter med bostedsadresse Oslo eller Sør-Trøndelag som er behandlet for lungeemboli utenfor bostedsfylket. Nevnte forhold kan bidra til den relativt lave insidensen av lungeemboli i vår studie jevnført med hva som nylig er publisert for insidens av lungeemboli av andre (16). Det er ikke grunn til å tro at kodepraksis for diagnose eller underdiagnostisering utgjør et større problem som feilkilde i vår studie enn i andre sammenliknbare studier.

Vår studie er kun basert på journaldata og med retrospektiv gjennomgang. Kvaliteten på registreringer av risikofaktorer kan variere, og det var spesielt mangelfulle opplysninger om høyde, vekt og familieanamnese samt utredning for trombofiliendens. Dette er kjente risikofaktorer, alene eller i kombinasjon, og den manglende registrering er en svakhet ved studien.

Tidstrend

Totalinsidensen av lungeemboli var svakt fallende i tiårsperioden for studien (khi-kvadrat $p < 0,10$). Endringer i insidens over tid blir ofte forklart med ulike inklusjonskriterier eller endret diagnostikk. Vår studiekohort er en uselektet sykehuspopulasjon, og det ble brukt ensartede diagnostiske kriterier i hele studieperioden. Videre er pasientene utredet etter samme diagnostiske metoder i hele perioden (tab 5). Hele 85 % av pasientene hadde fått vurdert diagnosen som «sikker». Dermed kan fallende insidens vanskelig forklares gjennom variasjon i inklusjonskriterier eller endring i diagnostikk.

Fallende insidens av lungeemboli er nylig rapportert fra USA (16). I denne studien falt insidensen med 45 %, mest uttalt i 1980-årene, i 25-årsperioden 1966 – 90. Forfatterene diskuterer fallende autopsifrekvens som mulig bidrag til insidensforandringene. Betydningen av autopsifrekvens for vårt materiale er sannsynligvis marginal, fordi plutselig død og fatal lungeemboli er svært sjeldent i denne aldersgruppen, og fordi autopsi ved plutselig død (uten kjent årsak) i denne aldersgruppen blir høyt prioritert. Vi registrerte to pasienter som fikk diagnosen ved autopsi.

Tabell 4 viser en aldersspesifikk risikoprofil med frekvensen av komorbiditet og p-pillebruk relatert til alder. Samtidig med mulig lett fallende insidens av lungeemboli blant kvinner i fertil alder holdt andelen av pasienter med kjente risikofaktorer seg nærmest konstant i tiårsperioden. Vi kjenner ikke utbredelsen av medisinske risikofaktorer i bakgrunnspopulasjonen, men det er lite trolig at den har endret seg i perioden for studien. Gjennom det siste tiåret

har det vært en økende bruk av heparinprofylakse ved erkjent tromboserisiko (18, 19). Totalt ti pasienter utviklet lungeemboli i forbindelse med kirurgiske inngrep og/eller traumer. Økende bruk av tromboseprofylakse til pasienter med kjente risikofaktorer omfatter først og fremst personer over 40 år. Siden det store flertallet av våre pasienter er under 40 år, er det lite trolig at økt bruk av tromboseprofylakse har påvirket insidensen i tidsrommet for studien.

P-piller

«Marvelon-saken» utløste en bred debatt rundt p-pillebruk og venøs tromboembolisme i Norge og Europa ved årsskiftet 1995 – 96 (20). Det ble hevdet at tredjegenasjons p-piller med gestagenene desogestrel/gestoden medførte 2 – 3 ganger økt risiko for venøse tromboser sammenliknet med p-piller inneholdende levonorgestrel (3 – 5). Salgstall fra Norsk Medisinaldepot for p-piller til apotek i Sør-Trøndelag gir holdepunkter for et relativt stabilt antall p-pillebrukere, 9 000 – 10 000 på årsbasis gjennom hele studieperioden (datalister etter preparat, upubliserte data, Norsk Medisinaldepot). På bakgrunn av disse data og antallet lungeembolipasienter som brukte p-piller i tiårsperioden for studien kan vi estimere en insidens av lungeemboli blant p-pillebrukere i Sør-Trøndelag til 21 per 100 000 kvinneår (20 : 94 909), dvs. tre ganger så høyt som totalinsidensen og i overensstemmelse med internasjonal litteratur (3, 5, 6).

Antall p-pillebrukere i Sør-Trøndelag er for lavt til at vi kan estimere, på en meningsfull måte, risikoen for lungeemboli etter type preparat. Selv i et tiårsperspektiv blir datagrunnlaget for denne type beregninger for lite. Vi har utelatt pasienter ved Ullevål sykehus i disse beregningene, da vi finner det usannsynlig at salg av p-piller fra apotek i Oslo følger sektorlinjene for innleggelser i sykehus.

Kombinasjon av flere risikofaktorer forekom hos ni pasienter (tab 3). I fire av fem tilfeller med p-pillekombinasjon hadde pasienten obstruktiv lungesykdom (n = 2) eller pneumoni (n = 2). Økt frekvens av lungeemboli ved obstruktiv lungesykdom er beskrevet, spesielt med lengre sykdomsvarighet og økende komorbiditet (14, 21). Om dette er uttrykk for økt trombosedens eller differensialdiagnostiske problemer, er uavklart (22, 23). Opplysning om bruk av p-piller i diagnostiske tvilstilfeller, som ved kjente lungesykdommer, kan lede til overdiagnostisering.

I Norge bruker årlig 140 000 – 160 000 kvinner i alderen 15 – 44 år p-piller. Brukerfrekvensen (21 %) (24) er lavere enn i Sverige (38 %) (25) og i Danmark (35 %) (26), men på samme nivå som i Finland (18 %) (27). I Sør-Trøndelag er antall brukere per år estimert til 9 000 – 10 000 kvinner. Ved Regionsykehuset i Trondheim har vi registrert fra null til tre tilfeller av lungeemboli årlig med samtidig p-pillebruk. Den absolutte risikoen for lungeemboli blant p-pillebrukere i Sør-Trøndelag er estimert til å være 21 per 100 000 kvinneår.

Konklusjon

Insidens og dødelighet av lungeemboli hos ikke-gravide kvinner under 45 år i Oslo og Sør-Trøndelag tilsvarer det nivå som er vist i andre studier. Insidensen var langsomt fallende i tiårsperioden, samtidig som risikoprofilen blant nydiagnostiserte tilfeller var omtrent uendret.

LITTERATUR

1. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1 – 6.
2. Lowe GDO and the Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Regular review: risk and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567 – 74.
3. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575 – 82.
4. Bloemenkamp KWM, 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: 1593 – 6.
5. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD on behalf of Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83 – 8.
6. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582 – 8.
7. 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: 1589 – 93.
8. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83 – 8.

9. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speitzer FE et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983 – 7.
10. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR. Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: from epidemiologic controversy to new insight in coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 887 – 91.
11. Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 327 – 33.
12. Lidegaard Ø, Milsom I. Oral contraceptive and thrombotic diseases: impact of new epidemiological studies. *Contraception* 1996; 53: 135 – 9.
13. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. A multinational case-control study of cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives. Description and validation of methods. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1513 – 47.
14. Stein PD. Acute pulmonary embolism. *Disease-a-Month* 1994; 40: 467 – 523.
15. Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B et al. Population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933 – 8.
16. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585 – 93.
17. Strekerud F, Johansen AM, Abildgaard U. Venøs tromboembolisme – insidens og risikofaktorer i Oslo. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3934 – 7.
18. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162 – 73.
19. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1 – 17.
20. Lidegaard Ø. P-piller og trombose. *Nord Med* 1998; 113: 187 – 90.
21. Filipcecki S, Kober J, Kaminski D, Tomkowski W. Pulmonary thromboembolism. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 492 – 3.
22. Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gazzangia PP, Cordova C et al. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Haemost* 1994; 72: 343 – 6.

23. Lesser BA, Leeper KV, Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson BT et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102: 17 – 22.
 24. Skjeldestad FE. Choice of contraceptive modality by women in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 48 – 52.
 25. Oddens B, Milsom I. Contraceptive practice and attitudes in Sweden 1994. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 932 – 40.
 26. Osler M, Riphagen FE. Contraceptive survey: Denmark 1988. *Contraception* 1990; 42: 507 – 21.
 27. Makkonen K, Hemminki E. Different contraceptive practices: use of contraceptives in Finland and other Nordic countries in the 1970s and 1980s. *Scand J Soc Med* 1991; 19: 32 – 8.
-

Publisert: 10. februar 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 27. mars 2026.