

## “PILLOLA” E TROMBOEMBOLIA

Responsabile Editoriale  
Renato Cozzi

La terapia estro-progestinica (EP) è stata associata in numerosi studi ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso; tale rischio è differente in base a tipo di progestinico utilizzato, dosaggio estrogenico e durata della terapia.

La terapia EP è inoltre associata ad aumentato rischio di patologia arteriosa, in particolar modo di infarto miocardico e *ictus*, ma a tale riguardo in letteratura emergono dati contrastanti.

È stato recentemente pubblicato un interessante studio (1), che ha valutato il rischio di embolia polmonare, *ictus* ischemico e infarto miocardico in donne che assumevano diverse tipologie di EP, in particolar modo studiando l'associazione esistente con il diverso dosaggio estrogenico (etinilestradiolo, EE) e il diverso tipo di progestinico utilizzato. Lo scopo era identificare la terapia EP associata al minor rischio di episodi tromboembolici, sia arteriosi che venosi.

Si tratta di uno **studio osservazionale** condotto in Francia, dal luglio 2010 al settembre 2012, che ha coinvolto **4.945.088 donne** di età compresa tra 15 e 49 anni. Criteri di inclusione per l'arruolamento erano anamnesi oncologica negativa e assenza di pregressa ospedalizzazione per embolia polmonare, *ictus* ischemico e infarto miocardico.

Sono state prese in considerazione le associazioni di terapia EP riportate in tabella (in grassetto quelle maggiormente utilizzate).

Tipo di progestinico	Dosaggio di EE (µg)	% di utilizzo
Noretisterone	35	
Norgestrel	50	
<b>Levonorgestrel</b>	<b>30-40</b>	<b>58.3%</b>
<b>Levonorgestrel</b>	<b>20</b>	<b>15.3%</b>
<b>Desogestrel</b>	<b>30</b>	<b>13.2%</b>
<b>Desogestrel</b>	<b>20</b>	<b>13.9%</b>
Gestodene	30	
Gestodene	20	

### Risultati

Nel corso del *follow-up* sono stati osservati un totale di 3253 eventi: 1800 embolie polmonari (33/100.000/anno), 1046 *ictus* ischemici (19/100.000/anno) e 407 infarti miocardici (7/100.000/anno).

In sintesi:

1. il rischio relativo (RR) per le donne in terapia con basso dosaggio di EE (20 µg vs 30-40 µg) era 0.75 (IC95% 0.67-0.85) per embolia polmonare, 0.82 (0.70-0.96) per *ictus* ischemico e 0.56 (0.39-0.79) per infarto miocardico. **L'utilizzo di un basso dosaggio estrogenico era inversamente associato al rischio di embolia polmonare per tutti i tre progestinici usati**, anche se non è stata raggiunta la significatività statistica per gestodene;



Barbara Piralì ([barbara.pirali3@gmail.com](mailto:barbara.pirali3@gmail.com)) & Commissione Farmaci AME

Agostino Paoletta (Coordinatore) ([scandiffio@libero.it](mailto:scandiffio@libero.it))

Enrica Ciccarelli, Davide De Brasi, Paolo Falasca, Giorgia Anna Garinis, Vincenzo Novizio, Agostino Specchio

2. **desogestrel e gestodene erano associati a un aumento statisticamente significativo del RR di embolia polmonare** rispetto a levonorgestrel (2.16, 1.93-2.41 e 1.63, 1.34-1.97, rispettivamente). Desogestrel e gestodene erano inoltre associati a un aumentato rischio anche per l'*end-point* composito di embolia polmonare, *ictus* ischemico e infarto miocardico (1.59, 1.45-1.74 e 1.24, 1.06-1.46, rispettivamente);
3. levonorgestrel associato a EE 20 µg era associato a RR significativamente minore di sviluppare uno qualsiasi dei 3 eventi avversi studiati rispetto alla terapia con levonorgestrel ed EE 30-40 µg.

### Conclusioni

In terapie EP a ugual dosaggio estrogenico:

- desogestrel e gestodene sono associati ad aumentato rischio di embolia polmonare vs levonorgestrel;
- il rischio di patologia arteriosa non differiva in relazione al tipo di progestinico usato.

In terapie EP che utilizzavano lo stesso tipo di progestinico:

- un basso dosaggio estrogenico (EE 20 µg vs 30-40 µg) era associato a minor rischio di sviluppare embolia polmonare (25%), *ictus* ischemico (18%) e infarto miocardico (44%).

Tra le terapie EP studiate, **l'associazione levonorgestrel + EE 20 µg ha evidenziato il minor rischio di complicanze vascolari arteriose e venose.**

### Bibliografia

1. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016, doi: [10.1136/bmj.i2002](https://doi.org/10.1136/bmj.i2002).