



Newsletter (numero 19.1)

Il drospirenone potrebbe aumentare il rischio di tromboembolia venosa.

Parkin L, et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:d2139 [Medline]

Obiettivo

Studio caso-controllo annidato in uno studio di coorte di donne che utilizzano contraccettivi orali combinati per valutare se l'assunzione di contraccettivi contenenti drospirenone aumenta il rischio di tromboembolia venosa rispetto all'uso di contraccettivi contenenti levonorgestrel.

Metodo

Popolazione	donne di età compresa tra 15 e 44 anni che hanno iniziato a utilizzare contraccettivi orali combinati (30 microgrammi di estrogeni associati a drospirenone o a levonorgestrel). Escluse le donne con fattori di rischio rilevanti per tromboembolia venosa e con patologie che possono influire sulla prescrizione di contraccettivi orali (tumori, insufficienza renale cronica, infarto del miocardio, ictus, malattie cardiovascolari, ipertensione, iperlipidemia, diabete tipo 1, colite ulcerativa, LES, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, fibrosi cistica, uso di droghe iniettive, difetti della coagulazione). Dati tratti dal database dei medici di medicina generale inglesi, contenente informazioni relative a oltre 3 milioni di persone.
Caso	61 donne con una prima diagnosi di tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda in 27 donne, embolia polmonare in 34 donne) come registrati nel database. Per evitare di includere episodi minori o diagnosi inaccurate, sono stati esclusi i casi in cui, dopo l'episodio indice, non è stata somministrata una terapia con anticoagulanti e non è stata sospesa l'assunzione del contraccettivo orale.
Controlli	215 donne senza tromboembolia venosa appaiate per età, durata di permanenza nel database, ambulatorio di appartenenza.
Outcomes/Esiti	tromboembolia venosa non letale.
Tempo	donne presenti nel registro durante il periodo compreso fra Maggio 2002 e Settembre 2009.

Risultati principali

Fra le donne con episodi di tromboembolia venosa l'uso di contraccettivi contenenti drospirenone è significativamente più frequente di quella di contraccettivi contenenti levonorgestrel. L'analisi identifica l'indice di massa corporea (IMC) come fattore di confondimento: le donne con episodi di tromboembolia venosa (casi) presentano infatti un IMC più elevato dei controlli (33% e 20% di sovrappeso; 25% e 7% di obesità). L'analisi aggiustata per IMC rileva una associazione statisticamente significativa fra assunzione di contraccettivi a base di drospirenone e tromboembolia venosa sia quando si consideri l'analisi con imputazione di dati mancanti (odds ratio, OR, aggiustato per IMC: 3.3; intervallo di confidenza al 95%, IC 95%: 1.4, 7.6) sia quando si considerino solo i casi senza imputazione di dati mancanti (OR aggiustato: 2.9; IC 95%: 1.1, 7.4). Il disegno dello studio (caso-controllo annidato in una coorte) permette di calcolare l'incidenza di tromboembolia venosa, pari a 23/100 000 anno/donne (IC 95%: 13.4, 36.9) nelle donne che assumono drospirenone e di 9.1/100 000 anno/donne (IC 95%: 6.6, 12.2) nelle donne che assumono levonorgestrel.

Conclusioni

Il rischio di tromboembolia venosa, seppure contenuto, è aumentato di tre volte fra le donne che utilizzano contraccettivi orali associati a drospirenone rispetto a quelle che utilizzano contraccettivi orali associati a levonorgestrel. In attesa che una revisione sistematica porti a una stima più precisa, in assenza di un chiaro beneficio di questo tipo di contraccettivi rispetto agli altri, la prescrizione di contraccettivi combinati a minore rischio sembra più prudente.

Tabella: Rischio di tromboembolia venosa nelle donne che assumono contraccettivi orali (drospirenone vs levonorgestrel). Dati di sei studi osservazionali.

Studio (autore, anno, disegno)	Numerosità del campione	Rischio assoluto* (IC 95%)	Misura di Associazione** (IC 95%)
Parkin, 2011 caso-controllo annidato	61 casi 215 controlli	23.0 (13.4, 36.9)	OR 3.3 (1.4, 7.6)
Jick, 2011 caso-controllo annidato	186 casi 681 controlli	30.8 (25.6, 36.8)	OR 2.4 (1.7, 3.4)
Lidegaard, 2009 coorte	3.3 milioni anno/donne in contraccettivi e 4213 tromboembolie	78.0 (63.9, 95.0)	RR 1.64 (1.3, 2.1)
Van Hylckama, 2009 caso-controllo	1524 casi 1760 controlli (vari contraccettivi), 19 casi e 14 controlli (drospirenone)	Non calcolabile	OR 1.7 (0.7, 3.9)
Dinger 2007 coorte	16534 donne in drospirenone 15428 donne in levonorgestrel	91.0 (59.0, 133.0)	OR 1 (0.2, 1.4)
Seeger 2007 coorte	22429 donne in drospirenone 44858 donne in altri contraccettivi orali	130 (80.0, 200.0)	RR 0.9 (0.5, 1.6) [^]

*N/100000 anno/donne ** RR/OR aggiustato (in tutti gli studi per età, in alcuni per fattori quali IMC e durata del trattamento) [^] RR non aggiustato calcolato rispetto alle donne che usano altri contraccettivi

Altri studi sull'argomento

Uno studio caso-controllo, condotto in USA utilizzando un database che raccoglie i rimborsi delle assicurazioni sanitarie [1], ha coinvolto 867 donne e ha rilevato un incremento statisticamente significativo del rischio di tromboembolia venosa idiopatica associato alla assunzione di contraccettivi contenenti drospirenone in comparazione alla assunzione di contraccettivi a base di levonorgestrel. Uno studio di coorte danese utilizzando i dati di un registro relativi a 3.3 milioni di anni-donne esposte a contraccettivi orali, per un totale di 130000 anni/donne di esposizione a drospirenone, ha rilevato un rischio aumentato nelle donne che assumevano drospirenone rispetto a quelle che assumevano levonorgestrel [2]. Uno studio caso-controllo olandese su oltre 3000 donne ha rilevato un aumento statisticamente significativo di tromboembolia nelle donne che assumevano drospirenone rispetto a donne che non usavano contraccettivi orali. Il confronto diretto fra donne che assumevano contraccettivi contenenti levonorgestrel (485 casi e 373 controlli) e drospirenone (19 casi e 14 controlli) ha rilevato un aumento non statisticamente significativo di tromboembolia. Il limitato numero di donne nel gruppo drospirenone non permette di considerare conclusivi questi dati [3]. Due studi pubblicati nel 2007 invece non hanno rilevato alcun aumento della frequenza di tromboembolia venosa nelle donne che assumevano drospirenone (i risultati di questi studi sono riportati in Tabella) [4,5]. Una RS ha comparato l'efficacia e gli effetti collaterali di diversi contraccettivi orali combinati: dei 30 RCT identificati (13923 donne) 23 erano sponsorizzati da ditte farmaceutiche. La revisione non indaga il rischio di tromboembolia venosa, evento raro difficilmente rilevabile in questo tipo di studi, ma l'efficacia nella prevenzione delle gravidanze indesiderate, il controllo dei cicli e la frequenza di effetti collaterali. Per il confronto fra levonorgestrel e drospirenone sono stati individuati due RCT (544 donne). La RS non rileva differenze in termini di effetti collaterali (tensione del seno, cefalea, nausea e vomito) fra questi due gruppi [6].

Referenze

- Jick SS, et al. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;342:d2151
- Lidegaard Ø, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890
- van Hylckama VA, 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
- Dinger JC, et al. 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;75:344-54
- Seeger JD, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110:587-93
- Lawrie TA, et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD004861

Che cosa aggiunge questo studio

L'uso di contraccettivi orali contenenti drospirenone si associa ad un aumento del rischio di tromboembolismo idiopatico non letale.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio caso-controllo, di medie dimensioni, controllato per una serie di fattori che possono confondere la relazione fra esposizione e esito studiato (età, condizione di fumatrice, durata di esposizione al contraccettivo, primo utilizzo o precedente utilizzo di questo contraccettivo, IMC). L'esclusione di donne con altre patologie o condizioni di base che potevano modificare l'atteggiamento prescrittivo del medico riduce la possibilità di distorsione dell'associazione misurata. La mancanza di dati su alcuni dei fattori confondenti studiati, da cui è scaturita la necessità di imputare alcuni valori, e l'impossibilità di controllare in tutti i casi la accuratezza della diagnosi devono indurre a considerare i dati non conclusivi.

Esiti: i casi di tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda e embolia polmonare) sono stati tratti dal registro e per aumentare l'affidabilità della definizione sono stati esclusi tutti i casi per i quali non è stata somministrata una terapia anticoagulante e non è stata sospesa l'assunzione di contraccettivi orali. Ciononostante, quando sono state controllate tramite confronto con le cartelle cliniche, alcune delle diagnosi non sono state confermate (4/31).

Trasferibilità

Popolazione studiata: le donne analizzate non mostrano sostanziali differenze, in base ai dati pubblicati, rispetto alla popolazione di donne italiane (età media 32 anni, circa 27% affetto da sovrappeso o obesità, 22% fumatrici, 5% in terapia con antidepressivi).

Tipo di intervento: dal momento che altri contraccettivi orali combinati sono disponibili e conosciuti da più tempo, in assenza di vantaggi specifici in termini di potere contraccettivo, aumento di peso, riduzione di acne, riduzione della sintomatologia premenstruale, e in attesa dei risultati di una revisione sistematica delle prove di efficacia disponibili, sembra ragionevole utilizzare altri contraccettivi orali combinati, che hanno, peraltro, costi più contenuti.