

L'uso di dispositivi intrauterini a rilascio di levonorgestrel, confrontato con il non utilizzo di contraccettivi ormonali, è associato a una riduzione del rischio di ictus ischemico e a un rischio inalterato di emorragia

Levonorgestrel-releasing intrauterine devices, compared to no hormonal contraception, are associated with a reduced risk of ischemic stroke and equal risk of intracerebral hemorrhage.

PETER K. KUROTSCSKA¹, HENRY BARRY², ALICE SERAFINI^{3,4}

¹Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany; ²Department of Family Medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, East Lansing, Michigan, Usa; ³Dipartimento di Cure primarie, Ausl Modena, Italia; ⁴Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia.

E-mail: kurotschka_p@uku.de

Domanda clinica. Le donne che utilizzano dispositivi intrauterini a rilascio di levonorgestrel hanno una probabilità di ictus ischemico o ictus emorragico aumentata rispetto a coloro che non utilizzano alcuna contraccezione ormonale?

Punto chiave. Un ampio studio di coorte ha mostrato che le donne che utilizzano dispositivi intrauterini a rilascio di levonorgestrel hanno una minore probabilità di avere ictus ischemici rispetto alle non utilizzatrici di contraccezione ormonale. Non è stata, inoltre, riscontrata alcuna associazione significativa tra l'uso di tali dispositivi e il rischio di emorragia cerebrale.

Finanziamento: fondazione privata.

Disegno dello studio: studio di coorte retrospettivo.

Livello di evidenza: 2b.

Setting: studio di popolazione.

Sinossi. È ampiamente noto che la contraccezione ormonale combinata (progesterone+estrogeno) aumenta il rischio di ictus ischemico¹, mentre l'assunzione per os o la somministrazione mediante dispositivo intrauterino del solo progestinico non porta, allo stato attuale delle conoscenze, a un aumentato rischio di ictus^{2,3}. Tuttavia, pochi studi con campioni non molto grandi hanno studiato la sicurezza dei device intrauterini a rilascio di levonorgestrel e nessuno studio ha analizzato l'associazione tra l'uso di tali device e il rischio di emorragia cerebrale.

Gli autori di questo nuovo studio hanno utilizzato come fonte dei dati molteplici database e registri nazionali danesi collegati tra loro mediante data-linkage⁴ per identificare una coorte di 1.681.611 donne non gravide di età compresa tra i 18 e i 49 anni senza precedenti ictus⁵. I diversi di-

positivi studiati (Mirena, Levosert/Benilexa, Kyleena e Jaydess) e la durata di utilizzo per tempi di esposizione fino a otto anni sono stati individuati dai dati presenti nel registro nazionale danese delle prescrizioni mediche⁶. Gli esiti clinici principali sono stati definiti come il verificarsi di ictus ischemici o emorragici, così come registrati nel Danish stroke registry⁷. Nelle analisi statistiche, i ricercatori hanno aggiustato (l'aggiustamento è una tecnica usata dagli epidemiologici per ridurre il c.d. confondimento, una distorsione tipica negli studi osservazionali che si verifica quando fattori diversi da quello in studio influenzano la probabilità che si verifichi l'esito clinico) per grado di istruzione, paese di origine, farmaci utilizzati, fattori di rischio di ictus, età, anno solare e uso di altri contraccettivi. In media, il follow-up delle donne incluse nello studio è stato di 7,1 anni, per un totale di 11.971.745 anni-persona. Utilizzando il Danish stroke registry⁷, i ricercatori hanno identificato 2916 donne che hanno avuto un ictus ischemico e 367 che hanno avuto un'emorragia cerebrale. Tra le utilizzatrici di dispositivi intrauterini a rilascio di levonorgestrel, l'incidenza di ictus ischemico era di 19,2 per 100.000 anni-persona e l'incidenza di emorragia cerebrale era di 3,0 per 100.000 anni-persona. Tra le non utilizzatrici di dispositivi intrauterini, le incidenze erano di 25,2 per l'ictus ischemico e 3,1 per l'Ich per 100.000 anni-persona. Dopo aver aggiustato per i fattori sopra indicati, i rapporti di incidenza per l'ictus ischemico ed emorragico sono risultati rispettivamente di 0,78 (intervallo di confidenza 95% [95% IC] 0,70-0,88) e 0,94 (95% IC 0,69-1,28). In conclusione, le utilizzatrici dei dispositivi intrauterini avevano un rischio di ictus ischemico significativamente ridotto e un rischio di emorragia non dissimile rispetto alle non utilizzatrici.

Contesto italiano. L'utilizzo di device intrauterini in Italia non è di pertinenza del medico di medicina generale bensì dello specialista ginecologo. Questo studio mostra come, nelle donne con fattori di rischio tromboembolici (per es., pregressi eventi tromboembolici, fumo da sigaretta) o con particolari preoccupazioni, possa essere utile consigliare alla paziente di rivolgersi a un consultorio familiare per una valutazione dell'indicazione all'uso di device con rilascio di levonorgestrel a scopi contraccettivi.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Bibliografia

1. Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2015; 136: 52-60.
2. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1042-52.
3. Lidegaard O, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257-66.
4. Harron K. Data linkage in medical research. *BMJ Med* 2022; 1: e000087.
5. Letnar G, Andersen KK, Olsen TS. Risk of stroke in women using levonorgestrel-releasing intrauterine device for contraception. *Stroke* 2024; 55: 1830-7.
6. Kildemoes HW, Sørensen HT, Halas J. The Danish national prescription registry. *Scand J Public Health* 2011; 39: 38-41.
7. Johnsen SP, Ingeman A, Hundborg HH, Schaarup SZ, Gyllenberg J. The Danish stroke registry. *Clin Epidemiol* 2016; 8: 697-702.