

Opinione degli esperti n. 72 (sostituisce la n. 35)

Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Opinione degli esperti sul rischio di tromboembolia in caso di contraccezione ormonale

Autori: G. S. Merki-Feld, S. Tschudin, B. Imthurn, P. Stute, D. Wunder

Indirizzo di contatto: gabriele.merki@usz.ch

Questa opinione degli esperti è stata discussa con Swissmedic

Contesto e informazioni per la comprensione dei risultati degli studi

Il rischio tromboembolico con l'uso di contraccettivi ormonali combinati (COC) è stato ridotto negli ultimi 30 anni grazie allo sviluppo di COC a basso dosaggio ($\leq 35 \mu\text{g}$ di etinilestradiolo [EE]). Il rischio di tromboembolia, che per i preparati a basso dosaggio è ancora leggermente superiore a quello nelle non utilizzatrici, varia a seconda del progestinico contenuto nel COC. I COC con progestinici di terza e quarta generazione (gestodene, desogestrel, drospirenone) e con il ciproterone acetato (CPA) sono associati a un rischio di trombosi leggermente più elevato rispetto a quelli con progestinici di seconda generazione quali il levonorgestrel (LNG). Una resistenza di poco aumentata alla proteina C attivata, un incremento di protrombina e fattore VII e una riduzione del fattore V potrebbero comportare una maggiore coagulabilità in caso di assunzione di pillole con progestinici di terza generazione. Poiché nelle donne giovani sane il rischio di trombosi con COC a basso dosaggio è in genere solo lievemente aumentato, solo studi con numeri di casi enormemente elevati sarebbero in grado di rilevare una differenza nel rischio di tromboembolie venose (TEV) tra COC a basso dosaggio con differenti progestinici. Questa considerazione è importante quando si interpretano i risultati degli studi in generale, ma anche di studi con preparati da poco tempo sul mercato, per i quali esistono inevitabilmente solo bassi numeri di anni-donna in studi comparativi e in banche dati. Questi ultimi includono attualmente COC con estradiolo ed estradiolo valerato e preparati con il progestinico dienogest. Negli ultimi 20 anni, i dati degli studi sul rischio di TEV sono migliorati, in quanto sono disponibili più studi che includono esclusivamente utilizzatrici di COC a basso dosaggio, effettuano subanalisi differenziate per singoli progestinici e modalità di somministrazione e, inoltre, includono ora nell'analisi del rischio noti fattori di rischio specifici per la TEV nelle utilizzatrici di COC a basso dosaggio.

Livello di evidenza

Aspetti che non sono stati considerati o lo sono stati solo sporadicamente negli studi precedenti al 2009:

- Le nuove utilizzatrici hanno un rischio maggiore.
- L'età aumenta il rischio di TEV.
- Il BMI aumenta il rischio di TEV.
- Un'anamnesi familiare positiva aumenta notevolmente il rischio di TEV.
- Conferma della diagnosi di trombosi: solo considerazione di studi che documentino l'anticoagulazione o la flebografia per le donne incluse.
- Le pazienti con patologie tumorali o TEV pregressa devono essere escluse.

Una diagnostica migliore e una maggiore consapevolezza per gli eventi cardiovascolari associati ai COC hanno determinato un numero complessivo di eventi diagnosticati maggiore rispetto a quello di studi precedenti.

Dati epidemiologici

L'incidenza delle malattie tromboemboliche venose (TEV):

- dipende dall'età ed è pari a 1-2 e 3-5 per 10 000 anni-donna, rispettivamente nella fascia di età di 15-34 anni e 35-44 anni;
- è mediamente 2-5 volte superiore in caso di assunzione di COC e in media è, a seconda dell'età, pari a 5,5-12 per 10 000 anni-donna con i contraccettivi ormonali combinati a basso dosaggio;
- è aumentata in modo dipendente dall'età di un fattore 4-8 (8-30 eventi per 10 000 gravidanze) durante la gestazione e nel puerperio rispetto alle donne sane non incinte che non utilizzano COC;
- è determinata in modo decisivo dalla predisposizione genetica e dai fattori di rischio di ogni singola donna.

EL IIa

EL IIa

EL III

Il rischio di TEV è aumentato soprattutto nelle prime utilizzatrici e nel primo anno di utilizzo (in particolare nei primi 3 mesi), il che dimostra l'importanza della predisposizione. Circa il 20% delle donne colpite sviluppa una sindrome post-trombotica invalidante e circa il 10% soffre di embolia polmonare. La letalità della TEV è stimata intorno all'1-2%. La somministrazione non orale (anelli vaginali, cerotti) di una combinazione di EE con un progestinico non riduce il rischio. In modo analogo, secondo le attuali conoscenze, l'ulteriore riduzione da $30 \mu\text{g}$ a $20 \mu\text{g}$ di EE non abbassa ulteriormente il rischio di TEV.

EL IIa

Rischio di tromboembolie venose con preparati combinati contenenti progestinici differenti

Dal 2011 sono stati pubblicati altri 8 studi, che hanno eliminato alcuni dei menzionati problemi metodologici in relazione

alla TEV, rendendo disponibili analisi su 10 milioni di anni-donna: 3 studi caso-controllo e 4 studi di coorte, nonché una metanalisi dell'OMS. Questi studi hanno come punto di forza il fatto che sono stati presi in considerazione solo dati più recenti (dal 2001) e sono stati inclusi solo i casi con TEV confermata (principalmente sulla base della terapia anticoagulante documentata).

Inoltre, si è cercato di analizzare separatamente le nuove utilizzatrici e di eseguire analisi in funzione dell'età. Uno dei limiti di alcuni di questi nuovi studi è che i dati raccolti provengono in prevalenza da banche dati che registrano solo indirettamente la durata di utilizzo e per il rilevamento della TEV non si basano su una diagnostica standardizzata per tutte le donne. Inoltre, l'anamnesi familiare ha potuto essere presa in considerazione solo in uno di questi studi.

Questi studi sono giunti ai seguenti risultati:

- Il tasso di trombosi è più alto nel primo anno di utilizzo del COC. Nei primi 12 mesi di utilizzo è 2-3 volte superiore al rischio annuale successivo.
- Il rischio di trombosi con COC aumenta con l'età ed è due volte superiore nelle donne di 30-34 anni (6-10/10 000 anni-donna) rispetto a quelle di età inferiore a 20 anni (un'età > 40 anni è un fattore moltiplicativo pari a 4!).
- I COC contenenti etinilestradiolo combinato con desogestrel, gestodene, ciproterone acetato o drospirenone sono associati a un rischio relativo di TEV 1,5-2 volte più elevato rispetto ai COC con levonorgestrel. Questo vale anche per le forme con applicazione degli ormoni per via transdermica e vaginale.
- Per quanto riguarda il rischio di TEV, i dati relativi ai COC a basso dosaggio con EE/clormadinone acetato rispetto a quelli con EE/LNG non sono sufficienti per trarre conclusioni.
- Per i COC a basso dosaggio con EE/dienogest, una metanalisi non pubblicata di 4 studi osservazionali suggerisce che, rispetto a EE/LNG, il rischio di TEV potrebbe essere aumentato di circa la metà. La metanalisi non aveva la potenza necessaria a distinguere una differenza di rischio così bassa, ma quella sufficiente a rilevare un rischio doppio.
- Ad oggi non sono disponibili dati per i COC con estradiolo. In uno studio con la potenza sufficiente a rilevare un rischio doppio di TEV della pillola con estradiolo valerato/dienogest rispetto ai preparati con EE/LNG non è stato osservato alcun raddoppio di questo rischio. Continua quindi a rimanere insoluta la domanda se il rischio relativo (RR) di subire una trombosi sia maggiore o uguale a quello presente con EE/LNG.
- Non vi è alcuna evidenza che il rischio di TEV possa essere ulteriormente abbassato riducendo il contenuto di EE da 30 µg a 20 µg o 15 µg.
- L'obesità (BMI > 30 kg/m²) implica un raddoppio del rischio di TEV già nelle giovani donne sane che non assumono COC.
- Diversi fattori di rischio hanno un effetto cumulativo sul rischio di TEV.
- Le pillole contenenti solo desogestrel e le spirali ormonali non aumentano il rischio di TEV.

EL IIa

EL IIa

EL IIa

EL IIa

EL III

EL IIa

EL IIb

EL IIa

EL IIa

EL III

Rischio di tromboembolie arteriose (TEA)

Oltre all'associato maggior rischio di TEV, non va dimenticato che i COC incrementano anche il rischio di eventi tromboembolici arteriosi – più rari ma spesso gravi –, cioè di ictus (insulto ischemico) e infarto cardiaco.

Questo rischio cresce drasticamente con l'età (episodi di infarto cardiaco/100 000 anni-donna: 0,7 per le 20-24enni; 25,4 per le 40-44enni e 38,2 per le 45-49enni) (11). Secondo gli studi più recenti e una rassegna di Cochrane del 2018, non ci sono differenze significative per quanto riguarda il rischio dei COC con progestinici di 2^a e di 3^a generazione. Sulla base dei dati attualmente disponibili non è ancora possibile sapere con certezza se il rischio per i COC contenenti drospirenone sia di poco più elevato. Per contro, all'aumentare della dose di estrogeno si osserva un incremento del rischio di TEA. La somministrazione vaginale e transdermica di COC non offre benefici per quanto riguarda il rischio di TEA. A rischio di TEA sono soprattutto le donne di età > 35 anni, le nuove utilizzatrici, le fumatrici e le donne con altri fattori di rischio specifici.

Importanza clinica dei risultati

L'impiego di COC a basso dosaggio aumenta il rischio non solo di TEV ma anche di TEA. Fattori di rischio quali età > 35 anni, obesità, fumo e un'anamnesi familiare positiva devono essere identificati e inclusi nella consulenza contraccettiva. Ciò richiede un'accurata raccolta dell'anamnesi. I COC non comportano solo rischi, ma per molte donne anche effetti favorevoli su organi quali osso, ovaio ed endometrio, nonché sul loro benessere generale. I monopreparati di progestinici sotto forma di pillola o impianto, i dispositivi intrauterini e la vasectomia sono metodi contraccettivi molto efficaci e non sono associati a un aumento del rischio. Ciò deve essere incluso nella ponderazione di benefici e rischi. Sulla base del quadro esposto si profilano le conseguenze seguenti.

1. Le TEV fanno parte dei rari effetti collaterali indesiderati dei contraccettivi ormonali combinati. Secondo recenti studi di coorte e la maggior parte degli studi caso-controllo, i COC con levonorgestrel sono associati a un rischio tromboembolico inferiore rispetto a quelli con desogestrel, gestodene, drospirenone, dienogest e CPA. La paziente deve essere informata di questi risultati prima della prescrizione. Quando si prescrive per la prima volta o si cambia un COC va sempre valutato se determinati benefici giustificano la prescrizione di un preparato con un rischio di trombosi lievemente più elevato.
2. È urgentemente necessaria un'informazione esaustiva delle prime utilizzatrici. Oltre a informazioni comprensibili sul rischio di trombosi con il preparato prescritto, deve anche essere messa a conoscenza del motivo per cui viene scelto un particolare progestinico. Inoltre, è importante informare sui primi sintomi di trombosi o embolia polmonare, al fine di garantire un inizio tempestivo della terapia (v. le informazioni destinate alle pazienti).
3. Prima di qualsiasi prescrizione di COC è essenziale raccogliere l'anamnesi familiare e personale con riguardo per

EL IIa

EL IIa

EL III /

EL IV

tutti i fattori di rischio noti, per es. TEV o eventi cardiovascolari e cerebrovascolari pregressi, ipertensione arteriosa, emicrania, abuso di nicotina, obesità, iperlipidemia o tumori estrogeno-dipendenti (vedere lista di controllo). Questi fattori di rischio devono essere rivalutati regolarmente in occasione della nuova prescrizione annuale. Per le donne con maggiori rischi, diverse controindicazioni relative o una controindicazione assoluta sono a disposizione, come alternative sicure ai COC, i monopreparati progestinici, i dispositivi intrauterini o, a pianificazione familiare conclusa, i metodi chirurgici (sterilizzazione/vasectomia).	EL IIa EL IIa EL IV
4. Le donne di età > 35 anni dovrebbero essere informate, sulla base dei nuovi dati, dell'aumento del rischio di TEV o di occlusione arteriosa legato all'età e della disponibilità di alternative contraccettive (20, 21, 42). Questo vale sia per le nuove utilizzatrici sia per le donne che usano il preparato da lungo tempo. Se esiste un'indicazione medica per la prescrizione di un COC, vanno valutati i rischi in rapporto ai benefici.	EL IIa
5. In assenza di nuovi fattori di rischio clinici, per le donne che usano già una pillola di terza generazione o una pillola contenente drospirenone o CPA – e si sentono con essa a proprio agio – non vi è alcun motivo di passare a un altro preparato.	
6. Secondo le attuali conoscenze, quando si inizia la somministrazione di una micropillola in giovani donne sane, la dose di estrogeno del COC a basso dosaggio ha un'influenza meno rilevante sul rischio di TEV. Nelle adolescenti e nelle giovani donne con produzione inadeguata di estrogeni endogeni non è stata ancora stabilita la dose che è ancora in grado di garantire uno sviluppo ottimale del picco di massa ossea.	EL III
7. Il rischio di TEV con un COC non orale (cerotti, anelli vaginali) è lo stesso di un contraccettivo orale combinato.	
8. Per i preparati con estradiolo/nomegestrolo acetato, nonché per i preparati combinati con EE/clormadinone acetato non vi sono dati epidemiologici sufficienti su questa questione aperta. Pertanto, si applicano per il momento le stesse precauzioni delle pillole di terza generazione.	EL IIa EL IIa
9. Per la pillola con estradiolo valerato/dienogest si applicano, fino a nuovo avviso, le stesse precauzioni delle pillole di terza generazione, in quanto i dati disponibili non hanno la potenza necessaria a rilevare differenze inferiori al fattore 2 rispetto a COC contenenti levonorgestrel.	EL IIa
10. In presenza di controindicazioni assolute o più controindicazioni relative, nonché se si sospetta una trombofilia, i monopreparati progestinici orali, l'impianto progestinico o i dispositivi intrauterini rappresentano i metodi elettivi.	
11. La prescrizione di un COC per la contraccezione in donne di età < 18 anni non viene considerata «off-label» (informazioni di Swissmedic). Soprattutto per queste giovani donne, oltre alle consuete informazioni sui rischi è necessaria una valutazione particolarmente accurata del rischio individuale. Fa eccezione il preparato Zoely®, che a causa di dati ancora insufficienti per quanto riguarda l'effetto sulla densità ossea non è omologato per le ragazze di età inferiore ai 18 anni. Disposizione Swissmedic	EL III EL IIa
12. I COC con EE/CPA sono omologati solo per il trattamento di donne con sintomi di androgenizzazione e concomitanti esigenze di contraccezione. Disposizione Swissmedic	

Data: 5 marzo 2021

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
Ia Evidenza ottenuta da metanalisi di studi controllati e randomizzati.	A In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).
Ib Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.	
Ila Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.	B Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza Ila, IIb, III).
IIb Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.	
III Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.	C Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).
IV Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.	Buona pratica La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.
	<input checked="" type="checkbox"/>

Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines n. 44, 2006)

Bibliografia:

1. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception*. 1998;57(5):291-301.
2. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890.

3. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. 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.
4. Bloemenkamp KW, 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(8990):1593-6.
5. 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(8990):1589-93.
6. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344(20):1527-35.
7. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):15-21.
8. Heinemann LA, Garbe E, Farmer R, Lewis MA. Venous thromboembolism and oral contraceptive use: a methodological study of diagnostic suspicion and referral bias. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(3):183-91.
9. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1997;56(3):141-6.
10. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014;89(4):253-63.
11. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-66.
12. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012;344:e2990.
13. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. BMJ*. 1996;312(7023):83-8.
14. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
15. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust*. 2008;189(3):144-7.
16. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. 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(5):344-54.
17. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1787-93.
18. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas*. 2003;44(1):69-82.
19. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception*. 1998;57(3):211-30.
20. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2011;183(18):E1319-25.
21. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final report 111022v2. 2011.
22. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015;350:h2135.
23. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S57-63.
24. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):610-5.
25. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):618-29.
26. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):903-7.
27. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2008;140(5):488-95.
28. Myers DD, Jr. Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology*. 2015;30(1 Suppl):7-13.
29. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-73.
30. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287-94.
31. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423.

32. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. 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.
33. Jick SS, Hernandez RK. 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.
34. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):413-9.
35. Dinger J. COCs containing dienogest and 30 ug ethinylestradiol may carry a higher vTE risk compared to corresponding preparations with Levonorgestrel: A meta-analysis fo four large cohort studies. *Frontiers in Women's Health*. 2020;5:1-6.
36. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94(4):328-39.
37. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1439-44.
38. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8):CD011054.
39. Plu-Bureau GH-R, J. et al. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;27:35-45.
40. Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, Abenhaim HA, Joseph L, Eisenberg MJ. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. *BJOG*. 2013;120(7):801-10.
41. Gompel A, Plu-Bureau G. Are we overestimating the stroke risk related to contraceptive pills? *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):29-34.
42. Neue Studien zum Risiko von Venenthrombosen und lungenembolien unter hormonalen Verhütungsmitteln - Empfehlungen Swissmedic 5.12.2011. 2011.
43. Elliott TC, Montoya CC, Williams R. Clinical inquiries: how does VTE risk for the patch and vaginal ring compare with oral contraceptives? *J Fam Pract*. 2008;57(10):680, 3, 5.

Dichiarazione di conflitti di interessi

G.Merki-Feld:	partecipante dell'Advisory Board di HRA.
S.Tschudin:	nessuno
B.Imthurn:	consulente presso Bayer AG, Germania
P.Stute:	Jenapharm, Dr. Kade Besins, Exeltis
D.Wunder:	nessuno

La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le indicazioni del produttore devono essere sempre rispettate, soprattutto per quanto riguarda le indicazioni sul dosaggio. Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.