

Quando la pillola non va giù

Amedeo Gasparin

Prima di assumere contraccettivi estroprogestinici è necessario sottoporsi ad esami clinici di base

Quando si pensa a quali accertamenti effettuare nel contesto di un atto medico siamo tutti portati a pensare quasi automaticamente ad esami di laboratorio e successivamente ad esami strumentali, dimenticando il ruolo fondamentale, troppo superficialmente dato per scontato, dell'anamnesi e dell'esame obiettivo.

La svolta culturale dell'Evidence Based Medicine e la sempre maggior attenzione al rapporto costo/beneficio hanno portato i medici a riesaminare i processi diagnostici verificandone l'efficienza con il risultato di rivalutare spesso la grande importanza (e il basso costo!) dei dati clinici di base.

Questo è il percorso seguito per dare indicazioni su quali accertamenti proporre per le utilizzatrici degli estroprogestinici contraccettivi. Peraltro, come in tutte le applicazioni della EBM, non bisogna pensare di essere di fronte a dogmi assoluti: nel singolo caso il medico, pur conoscendo e tenendo nel dovuto conto le indicazioni della letteratura, può fare scelte diverse, legate a particolari problematiche cliniche o anche psicosociali del paziente che ha di fronte.

Va precisato poi che questo lavoro non vuole costituire una vera e propria Linea Guida poiché manca qualsiasi tipo di gruppo formale di elaborazione: si è infatti preferito utilizzare una classificazione basata sulla forza delle raccomandazioni delle Linee Guida più usate¹.

La suddivisione in due fasce di età (donne sotto e sopra i 35 anni) non è arbitraria, ma tiene conto della suddivisione WHO 2 circa il rischio cardiovascolare nelle utilizzatrici di contraccettivi estroprogestinici (EP).

Estroprogestinici e rischio trombotico. I contraccettivi orali aumentano di 3-4 volte l'incidenza della trombosi venosa profonda che è di base di 1-2/10.000 donne anno, che durante la gravidanza sale a 10/10.000 donne e nel post-parto giunge a valori di 40/10.000.

Da rammentare comunque che nel 60% delle trombosi non si può riconoscere una causa precisa.

La APC-resistance (prevalenza 3-5% nella popolazione generale) aumenta il rischio di trombosi di 8 volte, e nelle utilizzatrici di EP di 35, in gravidanza di 80 volte e molto di più nel post-partum. È noto che solo 3/1000 portatrici di APC-resistance avranno una TVP durante l'uso di EP e che un risultato negativo del test non esclude la presenza di un disturbo ereditario della coagulazione.

È stato calcolato che per prevenire una sola morte da evento tromboembolico legato all'uso degli EP nelle donne portatrici di APC-resistance dovrebbero essere identificate 92.000 portatrici a cui verrebbe negato l'uso degli EP. Il costo della prevenzione di una sola morte sarebbe superiore a 300 milioni di dollari. Tale sfavorevole rapporto costo/beneficio è ancora più marcato per le più rare alterazioni della coagulazione come il deficit di antitrombina III, il deficit di proteina C e proteina S.

Considerando il numero di gravidanze indesiderate nelle pazienti a cui verrebbe negata la pillola, l'elevatissimo rischio trombotico in gravidanza e nel post-partum, si avrebbero per queste donne un numero di eventi fatali superiore a quello conseguente all'uso degli EP.

Estroprogestinici e stroke. Il rischio di stroke da uso dei contraccettivi estroprogestinici è globalmente basso (2 casi per 100.000 donne anno) e diventa ancora minore (1:200.000) nelle donne al di sotto dei 35 anni.

Tale rischio infine è ancora più basso se vengono escluse dal calcolo le donne fumatrici e le ipertese. Estroprogestinici ed infarto miocardico. L'impatto dei contraccettivi estroprogestinici a basso dosaggio sul metabolismo lipidico è modesto. Le preparazioni a base di desogestrel aumentano leggermente il colesterolo HDL e i trigliceridi (con conseguente riduzione del colesterolo LDL).

Il rischio di IMA nelle donne di età <35 anni utilizzatrici di estroprogestinici è estremamente basso (4 casi/1.000.000/anno) ed aumenta di 10 volte (mantenendo peraltro sempre un valore assoluto molto basso) nelle fumatrici.

Il rischio diventa pari a quello delle donne non utilizzatrici di estroprogestinici se si escludono le ipertese e le diabetiche (0.8 casi/anno/1.000.000/anno). Nelle donne sopra i 35 anni fumatrici il rischio sale a 1 caso/2000 donne/anno ed aumenta ulteriormente se si tratta di pazienti ipertese e/o diabetiche. Estroprogestinici e cancro della mammella. Durante l'uso degli estroprogestinici si registra un lieve aumento del RR (1.24) che diminuisce con la sospensione per arrivare ad un RR=1 dopo 10 anni. In termini assoluti, data la bassa incidenza del tumore della mammella nelle età più giovani, il rischio è insignificante al di sotto dei 30-35 anni.

I tumori diagnosticati nelle ex utilizzatrici di estroprogestinici risultano meno aggressivi ed in stadi più precoci rispetto alle non utilizzatrici.

Estroprogestinici e diabete. Per i contraccettivi estroprogestinici a basso dosaggio estrogenico, diversamente da quelli ad alto dosaggio, è stato dimostrato un modestissimo e poco significativo incremento di comparsa in donne a rischio di IGT, ed ancora minore di diabete mellito conclamato. Il compenso del diabete di tipo 1 non viene modificato dall'uso degli EP a basso dosaggio.

Livelli di evidenza

- Ia Informazioni derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di studi clinici randomizzati
- Ib Informazioni derivate da almeno uno studio clinico randomizzato
- IIa Informazioni derivate da almeno uno studio clinico controllato non randomizzato di buona qualità
- IIb Informazioni derivate da altri tipi di studi controllati di buona qualità
- III Informazioni derivate da studi non controllati di buona qualità (serie di casi, studi di correlazione, studi descrittivi)
- IV Informazioni basate unicamente sull'opinione di esperti di altri organismi o su quella dei componenti del gruppo di lavoro multidisciplinare

Forza delle raccomandazioni

Grado A	Raccomandazioni basate su informazioni scientifiche di livello Ia o Ib
Grado B	Raccomandazioni basate su informazioni scientifiche di livello IIa, IIb o III
Grado C	Raccomandazioni basate unicamente su opinioni di esperti (livello IV)

Tabella 1

Controlli iniziali in donna <35 anni

Accurata anamnesi familiare e personale.

In particolare bisogna ricercare:

- eventi tromboembolici (A)3
- fisiologia ginecologica (C)
- rischio di malattie a trasmissione sessuale (A)4 5
- malattie cardiovascolari 6
- fattori di rischio CV (FUMO!)

Esame obiettivo generale

PAO (C)7

Esame obiettivo ginecologico (C)

Pap test (A)

Esami ematochimici:

- in assenza di indicazioni anamnestiche o cliniche: NESSUNO (B)

In particolare non vi è indicazione allo screening per i deficit coagulativi (Antitrombina III, Proteina C e S, APC-resistance) 8 9 10 11

Tabella 2

Controlli periodici in donna <35 anni

- PAO annuale (C)
- PAP test ogni 2-3 anni (A-B) (12)
- EO ginecologico (C)

Tabella 3

Controlli iniziali in donna > 35 anni

Accurata anamnesi familiare e personale,

in particolare su:

- eventi tromboembolici (A)
- fisiologia ginecologica (C)
- rischio di malattie a trasmissione sessuale (A)
- malattie cardiovascolari
- fattori di rischio cardiovascolare (FUMO!)13 (B)
- EO generale, compresa mammella14 (B)
- EO ginecologico
- PAO
- PAP test 16
- Esami ematochimici

Quadro metabolico, cioè colesterolo totale ed HDL, trigliceridi, glicemia 15 16 17 18 (B)

Tabella 4

Controlli periodici in donna >35 anni

- PAO annuale (B)
- EO ginecologico (C)
- PAP test ogni 2-3 anni (A)
- Quadro metabolico (C)19

Resistenti alla proteina C

La resistenza ereditaria alla proteina C attivata (APC resistance nella letteratura anglosassone) è il più comune fattore di rischio genetico per la trombosi venosa, essendo presente nel 4-6% della popolazione e causa (o concausa) del 30-40% degli eventi tromboembolici venosi.

All'origine esiste una mutazione puntuale del gene del fattore V che comporta la sostituzione dell'aminoacido Arg 506 con una Gln e la produzione di un fattore V alterato, detto Fattore V di Leiden. Il Fattore V normale, oltre alla nota azione attivante nella catena della coagulazione, svolge una azione opposta, anticoagulante, quando viene attaccato dalla proteina C attivata. La mutazione rende il fattore V inattaccabile dalla proteina C e pertanto "sbilancia" tutta la catena in senso procoagulativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Da "Organizzazione, strumenti e metodi del PNLG http://www.assr.it/lguida/organiz_PNLG.pdf
- 2 Ischaemic Stroke and Combined Oral Contraceptives. Haemorrhagic Stroke, Overall Stroke Risk, and Combined Oral Contraceptives WHO Collaborative Study. Lancet Vol. 348, pp. 498-505 & 505-510 Aug. 24, 1996
- 3 Walker ID. Factor V Leiden: should all women be screened prior to commencing the contraceptive pill? Blood Rev 1999 Mar;13(1):8-13
- 4 Wang CC, Reilly M, Kreiss JK. Risk of HIV infection in oral contraceptive pill users: a meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 1999 May 1;21(1):51-8
- 5 Cottingham J, Hunter D Chlamydia trachomatis and oral contraceptive use: a quantitative review. Genitourin Med 1992 Aug;68(4):209-16
- 6 UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP).1997
- 7 WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. The Lancet, 1996, 348:498-505
- 8 Kalev M, Day T, Van de Water N, Ockelford P. Screening for a prothrombotic diathesis in patients attending family planning clinics. N Z Med J 1999 Sep 24;112(1096):358-61
- 9 Creinin MD, Lisman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. Fertil Steril 1999 Oct;72(4):646-51

- 10 Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? BMJ. 1996;313:1127-30.
- 11 Saskia Middeldorp, MD et al. Thromboembolism in Family Members of Patients with Factor V Leiden Mutation and Venous Thrombosis. Annals of Internal Medicine, 1 January 1998. 128:15-20
- 12 Non vi è in letteratura alcuna indicazione sulla necessità di ravvicinare i controlli del PAP test nelle utilizzatrici di EP, in particolare per il modesto incremento del RR:
- 13 Hennekens CH, Evans D, Peto R. Oral contraception, cigarette smoking and myocardial infarction. Br J Fam Plann. 1979;5:66-67.
- 14 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996 Jun 22;347 (9017):1713-27
- 15 Petersen KR, Skouby SO, Jespersen J. Contraception guidance in women with pre-existing disturbances in carbohydrate metabolism. Eur J Contracept Reprod Health Care 1996 Mar-May;1(1):53-9
- 16 Harvengt C. Effect of oral contraceptive use on the incidence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Diabete Metab 1992 Mar-Apr;18(2):71-7
- 17 Jacobson BH, Aldana SG, Adams TB, Quirk M. The relationship between smoking, cholesterol, and HDL-C levels in adult women. Women Health 1995;23(4):27-38
- 18 Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. Ann Intern Med 1997 Nov 15;127(10):895-903


[top](#)