

# Contraccettivi orali e trombosi venosa

## Il caso

Fin dal 1995 l'Organizzazione Mondiale della Sanità aveva allertato le autorità competenti in Gran Bretagna in seguito alla segnalazione, in uno studio internazionale caso-controllo, di un possibile aumentato rischio di tromboembolia venosa (TEV) associato all'uso di contraccettivi cosiddetti di terza generazione (con desogestrel e gestodene) rispetto a quelli di seconda generazione (contenenti levonorgestrel). Fu così richiesto ai ricercatori del *Transnational Study* di portare avanti il più rapidamente possibile un'analisi dei dati, ed a Jick e collaboratori di analizzare il *Group Practice Research Database* (GPRD).

In questi tre studi il rischio relativo (RR) di TEV per paragone tra la terza e la seconda generazione di contraccettivi orali variava da 1,5 a 2,2 ed era statisticamente significativo. Sulla base di questi dati le Autorità inglesi emanarono un avviso circa il rischio doppio di TEV associato all'assunzione di COC di terza generazione.

In seguito il CPMP (Comitato Europeo per le Specialità Medicinali), organo scientifico dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), ha valutato ulteriori studi epidemiologici, i cui risultati sono stati ora pubblicati.

In seguito a tutto questo, la Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Salute ha recentemente inviato a tutti i medici italiani una *Dear Doctor letter* sui Contraccettivi Orali Combinati (COC) di terza generazione ed il rischio di TEV, nella quale

viene evidenziato che:

- il TEV è un raro effetto collaterale possibile con qualunque contraccettivo orale;
- è stato riscontrato, nelle donne che assumono pillole di terza generazione a 30 mcg di etinilestradiolo (EE), un lieve incremento di rischio di TEV rispetto a quelle che assumono pillole di seconda generazione (RR tra 1,5 e 2,2);
- il rischio di TEV viene espresso in numero di casi/100.000, anni-donna e varia da 5-10 casi per chi non assume COC a 20 casi per chi assume COC di seconda generazione, fino a 30-40 casi per chi assume COC di terza generazione;
- in numeri assoluti e nella peggiore delle ipotesi ciò significa un eccesso di TEV di 1/5.000/anno;
- la TVP è una patologia comunque frequentemente trattabile e che non necessariamente lascia postumi (sindrome postrombotica);
- la TVP non è letale, ma lo è a volte la sua complicanza, ossia l'embolia polmonare (EP);
- non è facile stimare quante EP conseguano alla TVP, soprattutto quando questa sia adeguatamente trattata; se stimiamo (in modo pessimistico) comunque una mortalità del 5% per TVP ben trattate, avremo un eccesso di mortalità con l'uso di COC di III generazione di 1/100.000/anno;
- il livello di rischio è basso in rapporto al beneficio dell'uso dei COC;
- il rischio è più elevato durante il primo anno;
- per le pillole di terza generazione con 20 mcg di EE, i dati epidemiologici non suggeriscono una riduzione del rischio di TEV rispetto a quelle contenenti 30 mcg di EE;
- la gravidanza prospetta un rischio di TEV superiore: 60/100.000 gravidanze;
- secondo un recentissimo lavoro pubblicato sul NEJM il rischio d'infarto per le donne che usano contraccettivi orali rispetto a chi non li usa è di 2,0, con un minor rischio (RR 1,3) per le donne che usano progestinici di terza generazione rispetto a quelle che usano contraccettivi di seconda generazione (RR 2,5).

### La valutazione

La contraccezione ormonale rappresenta un inso-

Tab. 1

### Effetti benefici della pillola combinata

#### Effetto contraccettivo

Altamente efficace, altamente conveniente, non collegato al rapporto sessuale, reversibile.

#### Effetti non contraccettivi

Riduzione della frequenza della maggior parte dei disturbi del ciclo mestruale (flussi meno abbondanti, meno anemia, meno dismenorrea, flussi regolari a cadenza controllata, ridotta tensione premenstruale, nessun dolore ovarico), meno cisti ovariche funzionali, meno gravidanze extrauterine, meno malattie infiammatorie pelviche, meno patologie mammarie benigne, possibile riduzione del tasso di endometriosi, meno fibromi sintomatici, meno patologie tiroidee (studio RCGP), meno disturbi sebacei.

7

Tab. 2

### Idoneità alla contraccezione ormonale\*

#### Uso sconsigliato

- Gravidanza
- Cancro mammario
- Ipertensione (PAS 160 mmHg, PAD 100 mmHg)
- Cardiopatie (cardiopatia ischemica, valvulopatia complicata)
- Ictus
- Emicrania con segni neurologici
- Epatite virale attiva
- Cirrosi grave scompensata
- Neoplasia epatica (benigna o maligna)
- Diabete insulino-dipendente (con compromissione d'organo o da >20 anni)
- Allattamento materno se post-partum <6 settimane

#### Uso con cautela e speciale monitoraggio

- Iperlipoproteinemia
- Post-parto <21 giorni
- Allattamento materno da 6 settimane a 6 mesi dopo il parto
- Fumatrici moderate + età inferiore a 35 anni
- Coloro che usano farmaci che influenzano gli enzimi epatici (rifampicina, griseofulvina, fenitoina, carbamazepina, barbiturici, primidone)
- Malattie biliari
- Intervento chirurgico maggiore, con prolungata immobilizzazione

Riassunto da: Steward FH et al.

Clinical breast and pelvic examination requirement for hormonal contraception. JAMA 2001, 285:2232-2239

Tab. 3

### Fattori di rischio cardiovascolare

- Storia personale di TEV o IMA o Stroke
- Storia familiare di malattia cardiovascolare arteriosa o venosa in un parente di età <45
- Diabete mellito
- Ipertensione (PAD >95 mm Hg)
- Fumo di sigaretta ( 5 sigarette/die)
- Età >45
- Eccesso di peso (oltre il 20% rispetto al peso ideale)

Tab. 4 Linee guida per la sorveglianza biologica della contraccezione estroprogestinica\*

Condizione Clinica	Raccomandazione	Classificazione**
Assenza d'antecedenti familiari o personali per malattia metabolica, non fumatrice, esame clinico negativo	Effettuare il primo bilancio biologico entro 3-6 mesi dall'inizio della contraccezione estroprogestinica <b>La sua realizzazione non deve ritardare la prescrizione</b> Bilancio: colesterolo totale, trigliceridi, glicemia basale. Il bilancio dell'emostasi e la funzionalità epatica <i>non</i> sono necessari. Gli esami saranno ripetuti <b>ogni 5 anni</b> , se sono normali e in assenza di fatti clinici anche familiari rilevanti	Consenso
Rischio Tromboembolico	<i>Fino al 1998 nessun esame per l'emostasi ha dato prova di utilità per verificare la tolleranza alla contraccezione estroprogestinica</i>	Grado C
a) Familiarità documentata di tromboembolie venose prima dei 50 anni in uno o più soggetti	Uno studio dell'emostasi è raccomandato <i>prima</i> della prescrizione di estroprogestinici Primo bilancio: Tempo di Quick, Antitrombina III, proteina C e S, resistenza alla proteina C attivata. In presenza d'alterazioni, o di antecedenti familiari gravi (embolia polmonare e trombosi prossimale) si consiglia una consulenza specialistica	
b) Familiarità per anomalie dell'emostasi	Gli accertamenti devono <i>precedere</i> l'inizio della contraccezione estroprogestinica, poiché la presenza dell'anomalia può costituire una controindicazione alla prescrizione	
Rischio di iperlipidemia	Antecedenti familiari: effettuare un bilancio prima dell'inizio della contraccezione e dopo i primi 3-6 mesi (colesterolo, trigliceridi, glicemia basale). Il bilancio preliminare è indispensabile in caso d'iperlipidemia familiare maggiore. La determinazione della lipoproteina A non è giustificata. Ripetere gli esami, se normali, dopo cinque anni in assenza di fatti clinici nuovi	Consenso
Rischio di Diabete	In presenza di uno dei criteri definiti dall' <i>American Diabetes Association</i> , è raccomandata l'effettuazione di una glicemia a digiuno prima dell'inizio della contraccezione estroprogestinica. È utile associare alla prima determinazione anche quella di colesterolo totale e trigliceridi, la glicemia a digiuno sarà ripetuta 3-6 mesi dopo l'inizio	Grado A

**Consenso**

\*Modificato da Agence Nazionale d'Accreditation d'Evolution en Santé, France 1998

**\*\*Legenda:**

Grado A: prove basate su studi randomizzati di risultato indiscutibile, meta-analisi o analisi delle decisioni

Grado B: prove basate su piccoli studi comparativi non randomizzati e di risultato incerto

Grado C: prove basate su studi comparativi non randomizzati con gruppo di controllo o studi caso-controllo, o serie di pazienti

Consenso tra professionisti: in assenza di prove d'efficacia, le raccomandazioni proposte corrispondono a consenso tra esperti

stituibile presidio per la prevenzione delle gravidanze indesiderate e, come terapia, per diversi disturbi femminili (tab. 1). La scelta di trattare una donna con un COC va attentamente valutata sulla base delle indicazioni e delle controindicazioni (tab. 2).

Vanno inoltre valutati con particolare attenzione, in relazione al rischio tromboembolico, i fattori di rischio cardiovascolare (tab. 3).

La prescrizione va inoltre effettuata tenendo conto degli esami utili per l'uso dei COC (tab. 4).

### Conclusioni

Le conclusioni tratte sulla base di attente valutazioni scientifiche vanno tenute in debito conto: ciò accrescerà l'attenzione che poniamo nella prescrizione di qualsiasi presidio farmacologico.

Come sempre la decisione finale sarà il frutto di un calcolo il più accurato possibile tra rischi e benefici. In particolare per quello che riguarda la prescrizione di COC e il rischio di TEV, oltre le cose già specificate, va tenuto in considerazione che:

- nella pratica clinica il 99,95% delle donne che utilizza la pillola non va incontro ad alcun problema di salute;
- TVE, IMA e Stroke sono eventi rari;
- non vi è alcuna ragione per sospendere un trattamento già in atto con qualunque tipo di COC;
- attenzione diversa va posta in caso di prima prescrizione visto l'aumento del rischio per TEV durante il primo anno, con le formulazioni contenenti almeno 20 mcg di etinilestradiolo in associazione con desogestrel o gestodene.



### Criteria per la ricerca di un diabete in pazienti asintomatici o non diagnosticati

- Età > 45, se negativo ripetere l'esame ogni 3 anni
- Età <44 anni se:
- Obesità (BMI= 27)
- Parente di 1° grado affetto
- Etnia a rischio (Afro-americana, Ispano-americana, nativo americano)
- Diabete gestazionale o neonato di peso >4 kg
- Ipertensione arteriosa = 140/90 mmHg
- Colesterolo HDL = 35 g/l o trigliceridi = 2,5 g/l
- Diagnosi d'intolleranza ai carboidrati

American Diabetes Association.

### I contraccettivi in commercio sono i seguenti

	Gestodene (III)	Desogestrel (III)	Levonorgestrel (II)
Etinilestradiolo 0,030	Minulet 0,03 Ginoden 0,03 Milvane 0,03 e + Triminulet 0,03 e +	Planum 0,03 Practil 0,03 Gracial 0,04 Dueva 0,04	Microgynon 0,05 Egogin 0,03 Ovranet 0,03 Evanor D 0,05 Novogyn 0,05 Trinordiol 0,03 e + Triginon 0,03 e +
Etinilestradiolo 0,020	Fedra 0,02 Harmonet 0,02	Mercilon 0,02 Securgin 0,02	Miranova 0,02 Loette 0,02
Etinilestradiolo <0,020	Arianna 0,015 Minesse 0,015		

### L'informazione alle donne

Come per qualsiasi altra terapia, l'informazione all'utenza e il consenso informato sono parte essenziale della prescrizione. In particolare nel caso della terapia ormonale, sia contraccettiva che sostitutiva, vanno date accurate spiegazioni sull'utilità della stessa, sulle controindicazioni e sui possibili effetti collaterali, in modo che sia la donna che possa decidere sulla base dei nostri consigli e nel modo più conscio possibile se fare la terapia, quale tipo e per quanto tempo.

La lettura del foglietto illustrativo non potrà ovviamente sostituire spiegazioni comprensibili e largite in maniera empatica dal medico di famiglia, che dovrà necessariamente esplicitare i rischi di una terapia che, se pur utile, non è sempre indispensabile. In questo campo in particolare è perciò doveroso concordare con la donna le modalità terapeutiche e ciò non è certo possibile solo sulla base di informative scritte.