

Contracezione estroprogestinica: strategie per ridurre le complicanze

Biagio Giordano

Medico di medicina generale
Brindisi, AIMEF

La recente pubblicazione di un documento di consenso sulla "Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estroprogestinici" da parte del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Prevenzione delle Malattie dell'Istituto Superiore di Sanità, fornisce lo spunto per una revisione critica dell'appropriatezza di protocolli prescrittivi diffusamente applicati nell'ambito delle cure primarie

La contraccezione con estroprogestinici (EP) si è dimostrata nel tempo, cioè da oltre 40 anni, un intervento sanitario caratterizzato da un ottimo rapporto costo-beneficio sia in termini di allocazione delle risorse sia in termini di efficacia e tollerabilità della "pillola anticoncezionale". Lo sviluppo negli anni di tecnologie contraccettive caratterizzate dalla progressiva riduzione dei dosaggi ormonali - nei metodi di contraccezione ormonale combinata viene attualmente considerato come standard un contenuto di etinilestradiolo pari o inferiore a 35 microgrammi - ha reso possibile l'utilizzo della contraccezione ormonale combinata in donne sane non fumatrici, ininterrottamente e senza rischi, per tutta l'età riproduttiva e sino alla menopausa.¹ Grazie all'incremento nell'utilizzo di estroprogestinici da parte di donne in età fertile, in Italia, tra il 1982 e il 2007, si è assistito a un decremento di circa il 46% delle interruzioni volontarie di gravidanza. Oltre ai vantaggi in termini di gravidanze indesiderate evitate l'utilizzo di estroprogestinici a scopo contraccettivo comporta anche dei benefici in termini di riduzione del rischio di patologie della sfera riproduttiva, quali le cisti ovariche, il carcinoma ovarico e quello dell'endometrio.²

Principali rischi e complicanze

I principali rischi associati all'uso cronico di contraccettivi orali consistono

invece in un aumento della frequenza di tumore della mammella (3 casi in più ogni mille donne che ne fanno uso per 8 anni), del collo dell'utero (2 casi per mille in più) e del fegato (0.7 casi per mille in più),³ frequenze peraltro molto basse in relazione al lungo periodo d'assunzione del contraccettivo. In ogni caso i dati disponibili dimostrano che la mortalità totale per le donne che assumono estroprogestinici è inferiore rispetto a quella delle donne che non li assumono e che il rischio neoplastico associato a tale pratica non condiziona comunque la sopravvivenza.

Per quanto riguarda, invece, le complicanze della contraccezione con EP, esse sono rappresentate dalla trombosi arteriosa e soprattutto venosa. In effetti, la contraccezione estroprogestinica determina un incremento del rischio assoluto di trombosi arteriosa, ma tale incremento è piuttosto modesto (da 0.06 a 0.4 casi in più per 10.000 pazienti/anno)⁴ e si concentra essenzialmente nelle donne fumatrici, di età superiore a 35 anni e con eventuali altri fattori di rischio (ipertensione arteriosa), controindicando così l'uso di farmaco in questa popolazione.⁵

La reale e rilevante complicanza della contraccezione ormonale è costituita dalla trombosi venosa. Tale condizione presenta in Europa, nelle donne in età fertile, un'incidenza annuale complessiva variabile da circa 4 casi/10.000, nella fascia d'età compresa tra 15 e 44 anni,⁶ sino a 7 casi/10.000 nella fascia d'età com-

presa tra 20 e 49 anni.⁷ Il rischio di tromboembolie venose in donne che non assumono EP è invece più basso, come dimostrato da altri dati europei che riportano un'incidenza di eventi tromboembolici venosi idiopatici variabile da 0.5 casi ogni 10.000 donne/anno all'età di 20 anni, sino a 5 casi ogni 10.000 donne/anno all'età di 50 anni.⁸

In linea con i dati europei anche quelli italiani che, pur se limitati (perché raccolti in un'area geografica piuttosto ristretta), suggeriscono un'incidenza di trombosi venose attribuibili all'uso di EP pari a 1-2 casi/anno per ogni 10.000 donne trattate.⁹ L'entità del rischio trombotico venoso nelle donne che assumono contraccettivi estroprogestinici è condizionata da una serie di fattori (tabella 1).

Tabella 1

Fattori di rischio per trombosi venosa nelle donne che assumono contraccettivi estroprogestinici

Fattori individuali

- Età
- Precedenti episodi trombotici
- Familiarità
- Obesità (BMI >30 kg/m²)
- Trombofilia

Fattori transitori

- Intervento chirurgico
- Immobilità prolungata
- Traumi
- Puerperio (prime 4-6 settimane)

Alcuni di tali fattori sono individuali, rappresentati cioè da caratteristiche proprie quali l'età, il soprappeso, la familiarità oppure una condizione di ipercoagulabilità ematica di origine congenita o acquisita che predispone alla trombosi (trombofilia); altri fattori di rischio sono invece rappresentati da situazioni intercorrenti e transitorie quali i traumi, gli interventi chirurgici, i periodi prolungati di immobilità e le prime 4-6 settimane di puerperio.

Nel calcolo del rischio di trombosi venosa che, indipendentemente dal tipo di contraccettivo è maggiore nelle prime utilizzatrici di EP e nel primo anno di utilizzo, hanno un ruolo importante anche le caratteristiche del preparato assunto.

Da anni, infatti, è noto il rapporto direttamente proporzionale tra quantità di etinil-estradiolo (estrogeno) contenuta nel contraccettivo e rischio trombotico, con odds ratio, che variano da 1.0 per preparati che ne contengono fino a 40 microgrammi, a 1.6 per preparati con contenuto estrogenico pari a 50 microgrammi.¹⁰

Allo stesso modo è noto come anche la componente progestinica (tipo di molecola) sia in grado di influenzare il rischio, che è maggiore (circa doppio) per i progestinici cosiddetti di "terza generazione" (a base di desogestrel e gestodene) rispetto a quelli di "seconda generazione" (a base di norgestrel e levonorgestrel).

■ Raccomandazioni per ridurre le complicanze trombotiche

Prima di iniziare una contraccettione con estroprogestinici si raccomanda la raccolta di un'anamnesi personale e familiare con particolare attenzione agli eventi trombotici.

Per una corretta valutazione del rischio individuale di trombosi venosa (TV) è fondamentale la raccolta di un'anamnesi approfondita della donna che si accinge a iniziare una contraccettione, con particolare riguardo agli eventi trombotici.

Mentre un'anamnesi personale positiva per tromboflebiti superficiali viene considerata dalle linee guida dell'OMS, su base empirica, una con-

dizione accettabile ai fini della prescrizione di estroprogestinici, con benefici comunque superiori ai rischi, la storia personale di eventi trombotici pregressi (arteriosi e/o venosi) viene considerata una controindicazione.¹¹

Per quanto riguarda la storia familiare per trombosi venosa, indipendentemente dal numero richiesto di familiari affetti per considerare tale anamnesi positiva (uno o più di uno di primo o anche di secondo grado), essa non è di per sé predittiva della presenza di un'alterazione trombofilica (nota), ma può comportare un modesto incremento del rischio trombotico in corso di assunzione di EP, tanto che una storia di trombosi venosa in un consanguineo di primo grado e di età inferiore a 45 anni è stata indicata come fattore limitante, indipendentemente dall'esecuzione o meno di uno screening di laboratorio per trombofilia.¹²

Prima di iniziare una contraccettione con EP si raccomanda l'offerta attiva di informazioni e la discussione con la donna sul rischio individuale di trombosi e sulla possibilità di ridurlo.

Una decisione informata sull'uso degli EP richiede una corretta comunicazione sui benefici, sulle aree di incertezza e soprattutto sui rischi, la cui percezione da parte della paziente dipende in gran parte da come viene trasmessa l'informazione.

Fornire il dato sull'aumento del rischio associato all'uso di EP in termine di rischio relativo (aumento di 2-3 volte) sortisce senza dubbio un effetto psicologico diverso da quello che si otterrebbe fornendo lo stesso dato in termini di rischio assoluto (incremento di 1-3 eventi per 10.000 donne/anno).

Sebbene criticabile dal punto di vista etico, ai fini della comunicazione del rapporto rischio/beneficio dell'uso di EP, la letteratura scientifica suggerisce il ricorso al confronto tra il rischio di trombosi venosa in corso di assunzione di EP e il rischio - ben più grave - di trombosi venosa in gravidanza (6 casi ogni 10.000 gravidanze).

È importante informare la donna che il rischio varia da soggetto a soggetto, determinato dalla combinazione

nel singolo individuo dei fattori di rischio eventualmente presenti e dal tipo di estroprogestinico che si sceglie di assumere.

Deve infine essere segnalato, indipendentemente dal preparato EP, il più elevato rischio di trombosi venosa durante il primo anno d'uso e la necessità di un più attento monitoraggio almeno nei primi tre mesi dall'esordio dell'esperienza contraccettiva.

Nella comunicazione di tali informazioni è raccomandabile l'uso di un linguaggio semplice, quanto più possibile privo di termini tecnici e facilmente comprensibile da tutti, a prescindere dal livello culturale.

► Prescrizione di esami

Non si raccomanda, né prima di prescrivere un contraccettivo EP né durante l'uso, l'esecuzione routinaria di esami ematochimici comuni, test generici di coagulazione e test specifici per trombofilia, anche se in presenza di anamnesi familiare positiva per eventi trombotici.

La prescrizione in generale di esami ematochimici e in particolare dei test di predisposizione alla trombofilia in associazione alla prescrizione di contraccettivi EP è consuetudine molto diffusa in Italia, il più delle volte in assenza di indicazioni appropriate.

Tale pratica è variabile in relazione sia al tipo dei test sia al momento in cui essi sono richiesti (prima della prescrizione, durante l'assunzione dei contraccettivi, alla loro sospensione).

In particolare i test specifici - alcuni dei quali individuano una predisposizione genetica alla trombofilia mentre altri identificano una predisposizione acquisita (tabella 2) - presentano importanti e numerosi limiti metodologici e di esecuzione che giustificano la raccomandazione relativa al loro uso non routinario.

Intanto i test di predisposizione, specie se non basati sull'analisi del DNA, sono caratterizzati da una grande complessità, inevitabilmente associata a una significativa variabilità dei risultati tra i diversi laboratori.

Inoltre, essi sono gravati da un elevato tasso di errore diagnostico (interpretazione come normale di un valo-

Tabella 2

Test specifici per trombofilia**Predisposizione genetica alla trombofilia**

- Mutazione fattore V Leiden
- Mutazione protrombina G20210A
- Deficit di proteina C
- Deficit di proteina S
- Deficit di antitrombina

Predisposizione acquisita alla trombofilia

- Anticoagulante tipo lupico (LAC)
- Anticorpi antifosfolipidi
- Elevati livelli di fattore VIII
- Omocisteinemia

re patologico e viceversa), che risulta riducibile esclusivamente attraverso l'esecuzione degli esami in laboratori qualificati.

Infine uno screening per trombofilia possiede uno scarso valore predittivo. Sebbene intorno al 7-10% delle donne sottoposte a tale indagine riceva una diagnosi di alterazione trombofilica, la grande maggioranza delle alterazioni diagnostiche ha un basso valore predittivo per la comparsa di eventi trombotici venosi. Infatti alcune di tali alterazioni, molto frequenti nella popolazione generale, non sono inevitabilmente associate alla comparsa di eventi trombotici. È stato stimato che in una popolazione di donne giovani, caratterizzata da un'incidenza molto bassa di eventi trombotici venosi, più del 70% delle portatrici di un test alterato di resistenza alla proteina C attivata (espressione di mutazione del fattore V di Leiden) non andrà mai incontro a trombofilia venosa.¹³

Un'applicazione su vasta scala dei test per la valutazione del rischio trombotico risulterebbe pertanto inappropriata e avrebbe delle ripercussioni rilevanti, oltre che ovviamente sul piano organizzativo del servizio sanitario (in termini di costi non giustificati sia per il cittadino sia per lo stesso Ssn), anche sul piano clinico e psicologico individuale, considerato che l'eventuale positività dei test di predisposizione rischier-

rebbe di scoraggiare l'uso della contraccettione estroprogestinica in donne che potrebbero invece trarne giovamento, aumentando di converso il rischio di altre complicanze legate alla mancata contraccettione.

D'altra parte, un risultato completamente negativo dello screening, in quanto non in grado di escludere il rischio individuale di una complicanza trombotica, potrebbe comportare una falsa rassicurazione per la paziente.

Al momento della prescrizione, si raccomanda un contraccettivo a minore rischio trombotico (20-30 microgrammi di estrogeno in associazione a un progestinico di seconda generazione).

In Italia il consumo corrente dei contraccettivi è soprattutto a carico di quelli contenenti 20 o 30 microgrammi di estrogeno, questi ultimi in regime di rimborsabilità (fascia A del prontuario terapeutico nazionale), perché a suo tempo riconosciuti come terapeutici nei confronti di una serie di patologie (dismenorrea, cisti ovariche, acne).

Per quanto riguarda il contenuto di progestinico prevale la prescrizione dei preparati contenenti gestodene (45%) e drospirenone (25%) mentre quelli a base di levonorgestrel, certamente caratterizzati da un minore rischio trombotico, coprono una quota di mercato del solo 7%.

Si ritiene pertanto auspicabile, in considerazione del loro migliore profilo di tollerabilità, l'inserimento in fascia A anche dei contraccettivi a 20 microgrammi di estrogeno e in particolare di quelli contenenti un progestinico di seconda generazione.

Conclusioni

Sintetizzando le raccomandazioni riportate, di fronte a una paziente candidata alla terapia con EP, un comportamento clinico appropriato dovrebbe prevedere innanzitutto la valutazione "sintetica" del rischio tromboembolico.

Tale valutazione basata su una attenta ricerca clinica (anamnestica e obiettiva) dei fattori di rischio, potrebbe essere integrata dalla ricerca

degli indicatori di trombofilia, anche se non in maniera sistematica e routinaria, ma soltanto nei soggetti a rischio più elevato.

Il grado di rischio individuato dovrebbe poi guidare sia il medico sia la paziente, quest'ultima adeguatamente coinvolta nel percorso di cura, nelle fasi successive, ossia nella valutazione individuale del rapporto rischi-benefici - anche in relazione alle possibili altre diverse indicazioni al trattamento - e nella scelta infine del preparato EP più indicato per il profilo di rischio individuato.

BIBLIOGRAFIA

1. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 670-84.
2. Vessey M, Metcalfe A, Wells C et al. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J* 1987; 294:1518-20.
3. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (4 suppl): S5-22.
4. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3863-70.
5. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 670-84.
6. Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 674-81.
7. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
8. Skouby SO, Jespersen J, Klufft C et al; Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002; 7: 185-98.
9. Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1724-9.
10. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national casecontrol study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.
11. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Reproductive health and research. World Health Organization, Geneva. Third Edition, 2004.
12. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK MEC 2005-2006). Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria using a formal consensus method: www.ffprhc.org.uk.
13. Zoller B, Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein c and factor v gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994; 343: 1536-8.