

Rischi dei orali

Quelli di terza generazione hanno evidenziato maggior incidenza di eventi tromboembolici rispetto a quelli di seconda generazione. Facciamo il punto sul panorama delle pillole anticoncezionali

DI **MARIA ROSA LUPPINO**
DIPARTIMENTO CLINICO
E SPERIMENTALE DI MEDICINA
E FARMACOLOGIA UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MESSINA;
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA

La contraccezione ormonale a base di estroprogestinici per via orale (contraccettivi orali combinati, Coc) è utilizzata da più di cento milioni di donne nel mondo¹. Nel mercato farmaceutico sono disponibili differenti tipi di formulazioni, la cui efficacia nella prevenzione delle gravidanze indesiderate, se l'uso è corretto, è sovrapponibile tra le diverse associazioni¹.

I Coc sono costituiti da una componente estrogenica, l'etinilestradiolo e da quella progestinica, che varia in funzione della generazione cui appartiene il contraccettivo: levonorgestrel per le pillole di seconda generazione; desogestrel o gestodene per le formulazioni di terza generazione². Dal 2003 è disponibile anche un'associazione combinata tra etinilestradiolo e drospirenone, un derivato dello spironolattone con attività antiminerale corticoide e antiandrogena².

UNA RARA MA GRAVE COMPLICANZA

A differenza del profilo di efficacia, che è da considerarsi sovrapponibile tra tutte le formulazioni, lo stesso non si può affermare per la sicurezza. Una delle rare complicanze che accomuna tutti i Coc è il rischio di trombosi venosa che, come è stato più volte documentato, appare maggiore con le formulazioni di terza generazione rispetto a quelle di seconda³. Nel 2001, la revisione dell'Agenzia europea per i medicinali aveva fatto il punto sulle evidenze fino a quel momento disponibili sul rischio di trombosi venosa correlato alle diverse formulazioni di Coc⁴.

Le conclusioni dell'Agenzia europea



evidenziavano chiaramente che il rischio di tromboembolia venosa, soprattutto nel primo anno di assunzione, era maggiore con le formulazioni

contraccettivi combinati



di terza generazione contenenti almeno venti microgrammi di etinilestradiolo e desogestrel o gestodene come componente progestinica, ri-

spetto a quelle di seconda generazione contenenti meno di cinquanta microgrammi di etinilestradiolo e il progestinico levonorgestrel⁴.

Sulla base dei dati epidemiologici forniti dall'Ema, il rischio assoluto di tromboembolia venosa in donne sane dai 15 ai 44 anni non utilizzatrici di Coc era di cinque-dieci casi per 100.000 donne/anno, che diventava pari a venti nelle utilizzatrici di contraccettivi di seconda generazione (a base di levonorgestrel + etinilestradiolo 50 mcg) e trenta-quaranta casi/100.000 donne/anno per le formulazioni di terza generazione a base di gestodene o desogestrel (in associazione a etinilestradiolo 20 mcg).

LE NUOVE EVIDENZE

Due studi epidemiologici recentemente pubblicati hanno riaperto il dibattito sulle differenze di rischio di trombosi venosa in funzione delle diverse generazioni di contraccettivi orali combinati e hanno fornito, finalmente, dati su ampie popolazioni anche sulle formulazioni più nuove, quelle contenenti drospirenone^{1, 5, 6}.

Il primo studio, di tipo caso controllo, è stato condotto in Olanda su un totale di 3.284 donne (1.524 casi vs 1.760 controlli), tra i 18 e i 50 anni, che nel periodo 1999-2004 avevano ricevuto una diagnosi di trombosi venosa profonda o di embolia polmonare⁵.

Rispetto al non uso, l'impiego corrente di Coc ha incrementato il rischio di trombosi venosa di cinque volte. Il dato più rilevante evidenziato dallo studio, tuttavia, consiste nel fatto che è stato possibile distinguere l'entità del rischio in funzione del tipo di progestinico assunto (e quindi della generazione di contraccettivo) e della dose di etinilestradiolo presente nella >

formulazione. Rispetto alle non utilizzatrici, le donne trattate con contraccettivi combinati di terza generazione mostravano un aumento del rischio di trombosi venosa di 5,6 volte con formulazioni contenenti gestodene, di 7,3 volte con le pillole a base di desogestrel e di 6,3 volte con i contraccettivi contenenti drospirenone. Il confronto tra il non uso di contraccettivi e le pillole di seconda generazione, invece, ha evidenziato un incremento del rischio di 3,6 volte con le formulazioni a base di levonorgestrel.

Quando il rischio è stato valutato in funzione della dose di estrogeno utilizzata, i dati hanno dimostrato un aumento del rischio di trombosi venosa con pillole contenenti 50 microgrammi di etinilestradiolo, rispetto a una riduzione con la dose inferiore di 20 microgrammi⁵. I dati olandesi hanno confermato che tra le nuove utilizzatrici di contraccettivi, il rischio dell'evento è maggiore all'inizio della terapia (soprattutto durante i primi tre mesi), per poi diminuire dopo un anno di trattamento⁵.

LA CONFERMA DA UNO STUDIO DANESE

Il secondo studio⁶ è stato condotto su una coorte danese di 10,4 milioni di anni-persona, di età tra i 15 e i 49 anni, i cui dati erano relativi al periodo 1995-2005. Sul totale della coorte, le utilizzatrici correnti di contraccettivi orali combinati erano 3,3 milioni anni-persona, nelle quali sono stati osservati 2.045 eventi trombotici.

Il rischio assoluto di trombosi si attestava a 6,2 casi ogni diecimila donne trattate, rispetto a 3,01 casi nel gruppo delle non utilizzatrici.

Anche questo studio ha dimostrato che l'evento avverso variava, a parità di dose estrogenica, in funzione della componente progestinica del contraccettivo orale.

Infatti, rispetto a quelli di seconda generazione contenenti levonorgestrel, con tutte le formulazioni di terza generazione è stato osservato un incremento del rischio relativo di trombosi venosa pari a 1,82 con desogestrel (1,49-2,22), a 1,86 con gestodene

(1,59-2,18) e a 1,64 con drospirenone (1,27-2,10).

Il rischio, inoltre, aumentava con l'età delle utilizzatrici, ma si riduceva con la durata dell'impiego (da 4,17 nel primo anno di assunzione a 2,76 dopo più di quattro anni).

SECONDA GENERAZIONE POCO PRESCRITTA

Le conclusioni a cui sono giunti i due studi osservazionali basati sui dati prescrittivi delle formulazioni contraccettive impiegate in ampie popolazioni di donne in età fertile ha confermato le evidenze sull'aumento del rischio di trombosi venosa correlato alle formulazioni di terza generazione, comprese quelle contenenti i progestinici più nuovi, come il drospirenone. Al momento della sua commercializzazione, infatti, la pillola contenente drospirenone era stata fortemente pubblicizzata come «una nuova associazione che fa la differenza», tanto da indurre, grazie alla segnalazione del bollettino di informazione indipendente Dtb, l'organo di autocontrollo dell'industria farmaceutica e l'Agenzia regolatoria britannica a rivalutare il materiale pubblicitario del contraccettivo, considerato, quantomeno, fuorviante⁷.

Anche se pubblicati successivamente, i due nuovi studi hanno fortemente confermato anche quanto dichiarato circa un anno fa dalla Conferenza nazionale di consenso sulla prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estroprogestinici, promossa dall'Istituto superiore di Sanità e dal Ceveas di Modena⁸.

Nell'ambito del documento definitivo, si evidenziava infatti che:

- ◆ il rischio di trombosi venosa in corso di terapia con estroprogestinici è condizionato sia dalla componente estrogenica (dose) sia da quella progestinica (tipo di molecola);
- ◆ il rischio di trombosi venosa con i contraccettivi di terza generazione (contenenti desogestrel e gestodene) è circa doppio rispetto a quelli di seconda generazione (contenenti levonorgestrel);
- ◆ il rischio è più elevato durante il primo anno di utilizzo.

Bibliografia

1. Dunn N. *Oral contraceptives and venous thromboembolism*. *BMJ* 2009; 339: 521.
2. *Contraccezione ormonale prima e dopo la prescrizione*. Dialogo sui Farmaci 2005; 4: 160-67.
3. Kemmeren JM et al. *Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: metaanalysis*. *BMJ* 2001; 323: 131-34.
4. *Dear Doctor Letter* sui Contraccettivi Orali Combinati (Coc) di terza generazione. www.ministerosalute.it.
5. Van Hylckama Vlieg A et al. *The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of estrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study*. *BMJ* 2009; 339: b2921. doi:10.1136/bmj.b2921.
6. Lidegaard Ø et al. *Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study*. *BMJ* 2009; 339: b2890. doi:10.1136/bmj.b2890.
7. *Yasmin: la contraccezione volta davvero pagina?* Dialogo sui Farmaci 2003; 6: 273-74.
8. *Sistema Nazionale per le linee guida-Consensus Conference. Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estroprogestinici in età riproduttiva*. www.pnlg.it.

Dai dati di consumo riportati dalla Conferenza di consenso⁸, in assoluta controtendenza rispetto alle evidenze sulla sicurezza dei contraccettivi, ormai ampiamente documentate, le pillole di seconda generazione (a base di levonorgestrel), tuttavia, coprono solo il sette per cento delle prescrizioni a tutto vantaggio dei prodotti di terza generazione (a base di desogestrel, gestodene e drospirenone), meno sicure.