

**CONTRACCETTIVI ORMONALI E
TROMBOEMBOLIA VENOSA**Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Di recente è stata pubblicata una revisione (1) sul rischio di trombo-embolia (TE) venosa correlata all'utilizzo di estro-progestinici (EP).

È nota l'**associazione tra eventi TE e trattamento con EP orali**, soprattutto nel primo anno di assunzione. **Il rischio varia in base** al tipo di EP orale assunto, quindi **alla quantità di estrogeni contenuti, e al tipo di progestinico** utilizzato.

In commercio sono presenti numerose formulazioni di EP che possono essere classificate in base alla modalità di somministrazione (orale, trans-dermica, trans-vaginale oppure *depot* o dispositivi intra-uterini per la contraccezione con il solo progesterone) oppure in base al tipo di progestinico utilizzato.

Gli **EP orali**, nella stragrande maggioranza dei casi, contengono etinil-estradiolo (EE), a un dosaggio variabile di 15-50 µg/die, anche se alcune formulazioni introdotte di recente in commercio contengono estradiolo (E2), che ha una potenza estrogenica 200-20.000 volte minore rispetto all'EE. E2, se somministrato per *os*, ha un minor effetto stimolatorio sulla produzione epatica di proteine, mentre se somministrato per via trans-dermica, non ha nessun impatto sui parametri della coagulazione.

I **progestinici** invece sono caratterizzati dalla "non-selettività" per i diversi recettori steroidei: oltre ad agire sui recettori per il progesterone, possono agire con diversa affinità sui recettori per gli androgeni, i glucocorticoidi e i mineralcorticoidi. I progestinici dal punto di vista chimico possono essere distinti in nor-steroidi (estrani e gonani), pregnani e derivati dello spironolattone:

- gli estrani sono strutturalmente simili al testosterone, ad eccezione del dienogest, che possiede attività anti-androgena e anti-mineralcorticoidi;
- il gruppo dei gonani include levonorgestrel (LNG), norgestrel, norgestimate (NGM), desogestrel (DSG) e gestodene (GSD);
- il gruppo dei pregnani è strutturalmente simile al progesterone e include il medrossi-progesterone che possiede una forte attività androgena e agisce anche sui recettori per i glucocorticoidi, mentre il ciproterone acetato (CPA) è caratterizzato da una forte attività anti-androgena;
- tra i derivati dello spironolattone c'è il drospirenone (DRSP).

I progestinici possono anche essere distinti in base alle "generazioni" (prima, seconda, terza e quarta), in relazione a quando sono stati immessi in commercio, ma questa classificazione non si basa su un criterio scientifico.

Nel 2014 l'EMA ha pubblicato una nuova classificazione che si basa sul tipo di progestinico utilizzato e non più in base alla generazione.

Come gli estrogeni, **anche il progesterone altera i parametri della coagulazione**; in particolare **le maggiori modificazioni** dell'emostasi (proteina C attivata - APC) **si osservano con i nuovi progestinici rispetto ai progestinici di seconda generazione**: in letteratura viene riportato, infatti, che vi è una maggiore modificazione dell'APC nei soggetti che utilizzano progestinici di terza generazione rispetto al LNG (seconda generazione).

Anche il valore di *sex hormone-binding globulin* (SHBG, proteina estrogeno-dipendente) sembra essere un marcatore indiretto che predice il rischio trombotico nei pazienti che assumono la terapia EP: in particolare, i valori di SHBG sono più alti in corso di terapia con DSG, DRSP e CPA rispetto alla terapia con LNG, quindi anche in questo caso i valori di SHBG risultano essere più alti per i preparati di terza generazione.

Nel 2013 Stegeman et al (2) hanno pubblicato una **metanalisi**, in cui veniva messo in evidenza che **il rischio TE è maggiore nei soggetti che assumono EP orali** rispetto ai soggetti che non assumono tale terapia (RR 3.5), mentre il rischio TE nei soggetti in trattamento con EE (30 µg)-LNG rispetto ai non-utilizzatori era di 2.4. Le altre associazioni che contengono EE a un dosaggio di 30-35 µg in associazione con DRSP, CPA, DSG o GSD, hanno un rischio simile se comparati agli EP contenenti LNG. Anche gli altri contraccettivi non orali (trans-dermici o trans-vaginali) sono associati a un aumentato rischio TE se confrontati con EP orali di seconda generazione.



L'EMA conclude, in base a studi epidemiologici, che gli EP orali contenenti NGM possiedono un rischio trombotico simile a quelli contenenti LNG. Gli studi presi in considerazione mettono a confronto soggetti in trattamento con EE (35 µg) + NGM con i non-utilizzatori (OR 3.3) e con EE (30 µg) + LNG (OR 1.2). Gli studi che prendono in considerazione i marcatori emostatici, però, sono discordanti dagli studi epidemiologici, in quanto mettono in evidenza maggiori modificazioni nei soggetti che utilizzano EE (35 µg) + NGM rispetto a quelli che assumono EE (30 µg) + LNG.

Nello studio multicentrico randomizzato "*Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group*" (3) viene evidenziato che le modificazioni della resistenza di APC risultano essere del 73.6% se si utilizza EE (30 µg) + LNG (150 mg) e di 147.9% se si utilizza EE (35 µg) + NGM (250 mg); incrementi simili a quest'ultimo si osservano per DSG e GSD.

Sicuramente il rischio trombotico si riduce, riducendo la quantità di estrogeni contenuti nella pillola (da 100 a 50 µg e da 50 a 30 µg), anche se i dati riguardanti il rischio trombotico con la riduzione di estrogeni da 30 a 20 µg non sono concordanti. Stegeman et al (2) hanno messo in evidenza che le pillole contenenti DSG possiedono un rischio trombotico maggiore rispetto a quelle contenenti LNG, indipendentemente dalla quantità di estrogeni (20 o 30 µg). Per quanto riguarda invece l'associazione di GSD con EE (20 µg), si ha un rischio trombotico simile al LNG indipendentemente dalla quantità di EE (20 o 30 µg), ma se andiamo a confrontare le associazioni di GSD con 20 e 30 µg di EE, il rischio trombotico rispetto ai non-utilizzatori, seppur aumentato per entrambe le formulazioni, è minore per la formulazione contenente 20 µg di EE (OR 3.7 e 5.0).

In considerazione di questi dati, dal 2013 l'Agenzia del Farmaco Francese consiglia di non utilizzare pillole di nuova generazione come farmaci di prima scelta, ma di utilizzarli solo nei soggetti che presentano effetti collaterali durante il trattamento con pillole di seconda generazione. Infatti, attualmente in Francia le nuove pillole non sono rimborsate dal sistema sanitario nazionale (SSN) e per questo motivo si è osservata una notevole riduzione nel loro utilizzo (45%) e un aumento del 30% dell'utilizzo delle pillole di prima e seconda generazione.

Si deve sottolineare, però, che in Europa gli Enti regolatori si comportano in maniera diversa e a volte opposta, per l'assenza di precise direttive EMA. Ad esempio **in Italia le uniche pillole rimborsate dal SSN sono quelle che contengono progestinici appartenenti alla terza generazione (GSD e DSG), mentre le pillole con LNG (seconda generazione), che sembrano più sicure dal punto di vista del rischio trombotico, sono interamente a carico del paziente.**

Tenendo presente i dati della letteratura, **nei soggetti a maggior rischio trombotico si dovrebbe sempre consigliare l'utilizzo di pillole di seconda generazione e cioè quelle contenenti LNG.** Questo discorso però è valido se prendiamo in considerazione la sola contraccezione. Nei soggetti, invece, in cui lo scopo della terapia EP è anche il trattamento dell'iperandrogenismo, il LNG non ha alcun effetto terapeutico, quindi si preferisce utilizzare progestinici di nuova generazione.

In conclusione, la terapia deve essere sempre personalizzata, in quanto devono essere valutati in ogni soggetto i benefici e gli eventuali rischi legati alla terapia in oggetto, tenendo sempre a mente il principio "*primum non nocere*".

Bibliografia

1. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *Eur J Endocrinol* [2014, 171: R221-30](#).
2. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [2013, 347: f5298](#).
3. The Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception* [2003, 7: 173-85](#).
4. Castello R, Zambotti F. Estroprogestinici. [Endowiki](#).
5. Castello R, Zambotti F. Progestinici. [Endowiki](#).