

### CONTRACCETTIVI ORALI E MENINGIOMI

**Coordinatori**  
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

I **meningiomi sono tumori intra-cranici frequenti**, a predominanza femminile, il cui rischio aumenta con l'età. Altri fattori di rischio per lo sviluppo dei meningiomi sono la neurofibromatosi e l'esposizione a radiazioni ionizzanti o ad alcuni farmaci. Nonostante l'istologia benigna, sono spesso associati a morbilità, con possibili deficit neurologici focali, convulsioni e riduzione della qualità della vita.

Nell'**eziologia** sembra rilevante il ruolo degli ormoni sessuali: il 70% circa dei meningiomi esprime recettori per progesterone ed estrogeni (1). È stata stabilita, inoltre, una relazione dose-dipendente tra l'incidenza e la crescita dei meningiomi ed il trattamento ormonale con alcuni progestinici, il primo dei quali è stato il ciproterone acetato (CPA). Questo ha indotto l'AIFA a pubblicare, ad aprile 2020, una nota informativa sul potenziale rischio di meningioma nei pazienti trattati con CPA (2).

I **meningiomi associati a CPA** sembrano localizzati principalmente nella base cranica anteriore e centrale, hanno maggiori probabilità di essere multipli, sono correlati alla durata del trattamento e fino ad un terzo dei casi presenta mutazioni di *P1K3CA* (una delle vie di trasduzione del segnale frequentemente modificata nei tumori solidi (3)).

Più recentemente, in seguito alla pubblicazione di due studi epidemiologici condotti in Francia, è stato riportato un **rischio simile di meningiomi con l'uso di clormadinone acetato** (CMA: <sup>®</sup>Belara, Lybella, Mytulip, Chariva) e **nomegestrolo acetato** (NOMAC: <sup>®</sup>Lutenyl, Zoely). Per tale motivo, nell'ottobre 2021, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha comunicato l'avvio di una revisione dei medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone proprio per il rischio di meningioma. I principali risultati sul rischio di meningioma sono stati:

- **aumento con l'età:** rispetto alla fascia di età 25-34 anni, il rischio è almeno tre volte superiore a 35-44 anni (HR 3.1 per NOMAC e 5.6 per CMA) e fino a oltre 8 volte a 45-54 anni (HR 4.6 per NOMAC e 8.6 per CMA);
- **aumento con la dose cumulativa:** con NOMAC il rischio è quasi raddoppiato raggiungendo 0.6-1.2 g e moltiplicato per 12 superando i 6 g (4); con CMA il rischio è più che raddoppiato raggiungendo 1.44-2.88 g e moltiplicato per 7 superando 8.6 g (4);
- **dopo sospensione** del trattamento: il rischio di meningioma a un anno è pari al basale per NOMAC ed è sceso a 1.4 (1.1-1.7) per CMA.

Nella nota EMA del 8/7/2022, rilanciata da AIFA (5), vengono riportate le raccomandazioni del Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) (6):

- i medicinali contenenti alti dosaggi di CMA (5–10 mg) o alti dosaggi di NOMAC (3.75–5 mg) devono essere usati alla più bassa dose efficace e per la più breve durata possibile, e solo quando non vi sono adeguate alternative terapeutiche. Le formulazioni estro-progestiniche in uso in Italia contengono 2 mg/cp per CMA e 2.5 mg/cp per NOMAC, per cui è bassa la probabilità di raggiungere una dose cumulativa critica con le suddette formulazioni. Il NOMAC, invece, è spesso utilizzato a dosi giornaliere di 5-10 mg per 10-12 giorni al mese per periodi più o meno lunghi nel trattamento delle amenorree e delle meno-metrorragie; in questi casi andrebbe valutato l'utilizzo di altri progestinici a minor rischio, quali il progesterone micronizzato (<sup>®</sup>Progeffik e Prometrium) ed il didrogesterone (<sup>®</sup>Dufaston);
- pazienti che hanno, o hanno avuto, meningioma non devono utilizzare medicinali a base di NOMAC o CMA;
- oltre a limitare l'uso dei medicinali ad alti dosaggi, il PRAC ha raccomandato di monitorare le pazienti per i sintomi del meningioma (per esempio, disturbi uditivi e visivi, perdita dell'olfatto, cefalea, amnesia, convulsioni e altri *deficit* neurologici focali).

Nella paziente in cui viene diagnosticato un meningioma, il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto in modo permanente.

Alla posologia con la quale questi farmaci vengono prescritti in Italia, il CMA ci metterebbe da 3 a 6 anni per raddoppiare il rischio di meningioma e raggiungerebbe la dose cumulativa di 8.6 g in 9 anni circa; il NOMAC raggiungerebbe la dose cumulativa di 600 mg in un anno di uso continuativo e pertanto raddoppierebbe il rischio di meningioma in 1-2 anni e raggiungerebbe la dose di 6 g in circa 10 anni.



### **Bibliografia**

1. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, et al. An overview of meningiomas. *Future Oncol* [2018, 14: 2161–77](#).
2. AIFA. Restrizioni all'uso di ciproterone acetato per il rischio di meningioma. [16/4/2020](#).
3. Medline Plus. [PIK3CA gene](#).
4. Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, et al. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SNDS. *EPI-PHARE* [4/2021](#).
5. AIFA. Medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone: il PRAC raccomanda nuove misure per minimizzare il rischio di meningioma. [8/7/2022](#).
6. Notification to the EMA/PRAC secretariat of a referral under article 31 of directive 2001/83/EC. [22/9/2021](#).