

USO DI CONTRACCETTIVI NON ORALI E RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Cosa è già noto

È ben noto che l'uso dei **contraccettivi orali (CO)** estroprogestinici è associato ad un aumento del rischio di patologia tromboembolica venosa (TEV), tanto che questo è uno degli aspetti cruciali nella valutazione della sicurezza di questi farmaci. Alcuni recenti studi, condotti su ampie coorti (1-3), hanno confermato un aumento del rischio di TEV da 3 a 7 volte nelle donne trattate rispetto alle non trattate e hanno mostrato una relazione diretta dell'entità del rischio con la durata del trattamento e la dose estrogenica. A parità di dose estrogenica, inoltre, tale rischio risulta essere doppio con i CO contenenti progestinici di III generazione (es. desogestrel e gestodene) rispetto a quelli contenenti progestinici di II generazione (es. levonorgestrel). Anche l'uso dei più recenti CO contenenti drospirenone risulta associato ad un rischio relativamente maggiore di TEV, simile a quello dei CO di III generazione e superiore a quello dei CO di II generazione (3). Infine, diversamente dai CO combinati, quelli contenenti solo progestinico non sembrano determinare un aumento del rischio di TEV (3).

I dati della letteratura relativi al rischio di TEV associato all'uso di **contraccettivi non orali** - che si caratterizzano per un rilascio ormonale continuo - sono più limitati e non definitivi.

- Via transdermica: esistono pochi studi con risultati contrastanti (4, 5, 6).
- Anello vaginale: uno studio recente ha evidenziato un aumento del rischio di TEV rispetto alle donne trattate con CO contenente levonorgestrel (6).
- Impianto sottocutaneo: nessun dato è ancora disponibile.

Cosa c'è di nuovo

Recentemente l'European Society of Endocrinology, attraverso un **E-mail Alert** dal titolo "**Clotting risk with contraceptives**", ha voluto portare all'attenzione degli endocrinologi quanto emerso da uno studio danese pubblicato il 10 maggio 2012 sul *British Medical Journal* (7). Si tratta di uno studio di coorte basato su dati raccolti da 4 registri nazionali e relativo a 1.626.158 donne danesi, di età compresa tra 15 e 49 anni, seguite dal 2001 al 2010. Lo scopo dello studio è stato valutare il rischio di TEV in donne trattate con contraccettivi somministrati per via transdermica (etinilestradiolo + norelgestromina, *Evra*), vaginale (etinilestradiolo+etonogestrel, *NuvaRing*), intrauterina (levonorgestrel, *Mirena*) o sottocutanea (etonogestrel, *Implanon*), e confrontare tale rischio con quello di donne non trattate o trattate con CO contenenti norgestimate o levonorgestrel + etinilestradiolo 30-40 µg. Gli eventi trombotici accertati sono stati 3434 su un totale di 9.429.128 anni-donna di osservazione (1209 su 5.892.182 anni-donna nei soggetti non trattati, 279 su 530.241 nei trattati con CO, 83 su 325.850 nei trattati con contraccettivo non orale). Nell'intera casistica, l'incidenza di eventi aumentava sino a 6 volte con il crescere dell'età, ed era la metà nei soggetti con elevato livello di istruzione rispetto a coloro che avevano un livello di istruzione inferiore. La tabella 1 riassume i principali risultati dello studio.

Tabella 1

| Tipo di trattamento contraccettivo | N° eventi confermati/anni-donna | Incidenza per 10.000 anni esposizione | RR* (IC95%) vs non trattamento | RR* (IC95%) vs CO (LNG+EE) |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Nessuno | 1'209/5'892'182 | 2.05 | 1 | |
| CO (LNG+EE)^ | 144/231'675 | 6.22 | 3.21 (2.7-3.8) | 1 |
| CO (NG+EE)^ | 135/298'566 | 4.52 | 3.57 (3.0-4.3) | 1.11 (0.9-1.4) |
| cerotto td (<i>Evra</i>) | 6/6'178 | 9.71 | 7.90 (3.5-17.6) | 2.46 (1.1-5.6) |
| anello vaginale (<i>NuvaRing</i>) | 39/50'334 | 7.75 | 6.48 (4.7-8.9) | 2.02 (1.4-2.9) |
| impianto sc (<i>Implanon</i>) | 5/29'497 | 1.70 | 1.40 (0.6-3.4) | 0.44 (0.2-1.1) |
| dispositivo intra-uterino (<i>Mirena</i>) | 33/239'841 | 1.38 | 0.57 (0.4-0.8) | 0.18 (0.1-0.3) |

In grassetto i dati significativi.

^CO contenenti levonorgestrel +EE 30-40 µg (LNG+EE) o norgestimate (NG)

*RR= rischio relativo aggiustato per età, anno, grado di istruzione.

L'incidenza di eventi per 10.000 anni-donna è stata di 2.05 nella popolazione non trattata, superiore, come atteso, nella popolazione trattata con CO (4.5-6.2), ma ancora maggiore nelle donne trattate con contraccettivi somministrati per via transdermica (9.7) o con anello vaginale (7.8). L'incidenza di eventi è stata invece minore nelle donne in cui la somministrazione del progestinico è avvenuta mediante dispositivo sc (1.70) o intrauterino (1.38).

Prendendo come riferimento (RR=1) la popolazione non trattata, il rischio di avere un evento trombotico era più che triplicato con l'uso del CO (RR= 3.21 e 3.57), mentre tale rischio era addirittura di quasi 8 e 6.5 volte maggiore quando la via di somministrazione era quella transdermica o vaginale (RR=7.9 e 6.48, rispettivamente); con l'utilizzo del dispositivo ad impianto sc si osservava un aumento del rischio modesto e non significativo (RR=1.4), mentre la somministrazione di levonorgestrel mediante dispositivo intrauterino risultava avere addirittura un effetto protettivo (RR=0.57).

Rispetto al trattamento con il CO, levonorgestrel + etinilestradiolo 30-40 µg, il rischio trombotico risultava raddoppiato quando la via di somministrazione era quella transdermica o vaginale (RR=2.49 e 2.02 rispettivamente), non significativamente ridotto per la via sottocutanea (RR=0.44) e ridotto per la via intrauterina (RR=0.18).

La maggiore durata del trattamento si associava a una riduzione del rischio relativo di TEV nelle donne trattate con CO (<1 anno RR=4.2, 1-4 anni RR=3.1, >4 anni RR=2.7), ma questo andamento non si osservava in quelle trattate con contraccettivi non orali.

In termini assoluti il rischio resta comunque basso. Questi risultati hanno permesso di calcolare che 2000 donne che usano l'anello vaginale e 1250 di quelle che usano il cerotto transdermico dovrebbero essere passate a un trattamento con CO contenente levonorgestrel per prevenire un evento tromboembolico venoso in un anno.

Gli Autori concludono comunque suggerendo che le donne dovrebbero essere trattate con contraccettivi orali contenenti levonorgestrel o norgestimate piuttosto che con cerotti o anello vaginale.

Considerazioni

Lo studio mostra chiaramente che i contraccettivi non orali si comportano in modo diverso in termini di rischio TEV:

- un aumento del rischio è documentato per quelli combinati, non per quelli contenenti solo progestinico;
- il rischio raddoppia quando l'estroprogestinico viene somministrato per via transdermica o vaginale rispetto alla via orale (ciò può essere almeno in parte spiegato dai livelli ematici di estrogeni costantemente elevati che si raggiungono con l'uso della formulazione vaginale e ancor più con quella transdermica).

Il medico che prescrive il contraccettivo, consapevole dell'aumento del rischio TEV legato a questi farmaci, dovrà indirizzare la sua scelta considerando che tale rischio è influenzato non solo dalla dose di estrogeno e dal tipo di progestinico, ma anche dalla via di somministrazione.

Bibliografia

1. Vlieg A, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009, 339: [b2921](#).
2. Lidegaard O, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow up study. *BMJ* 2009, 339: [b2890](#).
3. Lidegaard O, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011, 343: [d6423](#).
4. Jick S, et al. OrthoEvra® and venous thromboembolism: an update. *Contraception* 2010, 81: [452-3](#).
5. Dore DD, et al. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception* 2010, 81: [408-13](#).
6. Food and Drug Administration, Office of surveillance and epidemiology. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>
7. Lidegaard O, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012, 344: [e2990](#).

Tabella 2. Contraccettivi orali, citati nel testo, in commercio in Italia

| | Monofasico | Bifasico | Trifasico |
|-----------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| Etinilestradiolo + levonorgestrel | Egogyn 30, 21 cp Loette, 21 cp Microgynon, 21 cp Novogyn, 21 cp | - | Trigynon, 21 cp Trinordiol, 21 cp |
| Etinilestradiolo + Gestoden | Arianna 24+4 cp Estinette, 21 cp Fedra, 21 cp Femodette, 21 cp Gestodiol, 21 cp Ginoden, 21 cp Harmonet, 21 cp Kipling, 21 cp Minesse 28 cp Minigeste, 21 cp Minulet, 21 cp | - | Milvane, 21 cp Triminulet, 21 cp |
| Etinilestradiolo + Desogestrel | Mercilon, 21 cp Novynette, 21 cp Planum, 21 cp Practil 21, 21 cp Securgin, 21 cp | Dueva, 22 cp Gracial, 22 cp | Lucille, 21 cp |
| Etinilestradiolo + Drospirenone | Yasmin, 21 cp Yasminelle, 21 cp Yaz, 28 cp | - | - |
| Etinilestradiolo + lormadinone | Belara, 21 cp | - | - |
| Desogestrel | Cerazet, 28 cp Cerazette, 28 cp | - | - |