



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



RASSEGNA

Contraccezione ormonale e rischio tromboembolico: dalle raccomandazioni della Regione Piemonte alla conferenza di consenso dell'Istituto Superiore di Sanità

Hormonal contraception and the risk of venous thrombosis: Management recommendations from the Piedmont Region and the Consensus Conference of the Italian National Institute of Health

Valentina Donvito ^{a,*}, Maria R. Giolito ^b

^a Servizio di Medicina Interna, ASO "OIRM-Sant'Anna", Torino

^b SC Consultori Familiari e Pediatria di Comunità, ASL TO2, Torino

Ricevuto il 18 gennaio 2010; accettato il 27 gennaio 2010
disponibile online il 27 maggio 2010

KEYWORDS

Hormonal
contraception;
Thrombotic risk;
Venous
thromboembolism;
Thrombophilia.

Summary Hormonal methods are used by many fertile women who require contraception. They are highly effective, but their use is associated with an increased risk of venous thromboembolism. This report summarizes the recommendations of the Public Health Service of Italy's Piedmont Region for the prescription of hormonal contraception (November 2007) and the results of the Consensus Conference of the Italian National Health Institute on the prevention of thromboembolism related to hormonal contraception (July 2009). Although hormonal contraception increases the relative risk for venous thromboembolism, both documents agreed that the absolute risk remains very small. Assessments of eligibility for hormonal contraception must be based on complete medical history that include medical conditions, drugs used, and family history. Unnecessary medical barriers, such as routine screening for thrombophilia, are not recommended. Most women can safely use hormonal contraception. Physicians and women should discuss the risks, benefits, and uncertainties associated with hormonal contraception so that women will be able to make informed decisions regarding their use.
© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

* Corrispondenza: Servizio di Medicina Interna, ASO OIRM-Sant'Anna, c.so Spezia 60 - 10126 Torino.
E-mail: valentina.donvito@oirmsantanna.piemonte.it (V. Donvito).

Introduzione

Nel luglio 2009 è stato pubblicato sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il documento dal titolo *Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro-progestinici in età riproduttiva* (www.snlg-iss.it/cc_trombofilia_doc). Questo documento è il risultato dell'elaborazione delle raccomandazioni emerse dalla conferenza di consenso tenutasi a Roma nel settembre 2008, conferenza che ha visto il coinvolgimento di specialisti di riconosciuta rappresentatività e professionalità, ginecologi ed ematologi esperti di trombosì. Il documento presenta 8 quesiti cui vengono fornite risposte sia sintetiche sia dettagliate con le motivazioni e i relativi riferimenti bibliografici.

Alcuni mesi prima, tra la fine del 2007 e l'inizio del 2008, il gruppo di lavoro del Coordinamento Regionale dei Consultori Familiari della Regione Piemonte si era posto l'obiettivo di creare un documento di riferimento per rendere omogeneo il comportamento prescrittivo tra gli operatori del servizio pubblico. Si trattava soprattutto di fare chiarezza su alcuni nodi cruciali della prescrizione dei contraccettivi ormonali: la valutazione del rischio tromboembolico e gli accertamenti da eseguire prima e durante la prescrizione. È stato dunque pubblicato un documento dal titolo *Raccomandazioni per la prescrizione della contraccezione ormonale*, distribuito in tutti i servizi consultoriali della Regione e disponibile sul sito della Regione Piemonte (http://www.regione.piemonte.it/sanita/program_sanita/consultori/dwd/racc_pillola.pdf).

Obiettivo del presente lavoro è sintetizzare le principali raccomandazioni emerse da questi due documenti, riportandone integralmente ampi stralci (evidenziati in corsivo) e cercando di sottolinearne i punti comuni, al fine di favorirne la diffusione nella pratica clinica.

Raccomandazioni

La prima raccomandazione di entrambi i documenti si prefigge di favorire la diffusione della prescrizione della pillola anticoncezionale come strumento che ha le caratteristiche di essere efficace nella prevenzione delle maternità indesiderate e di presentare una bassa frequenza di complicanze.

La raccomandazione della Regione Piemonte, che fonda le sue indicazioni sulle linee guida internazionali [1-6], promuove la prescrizione della contraccezione ormonale e ne sottolinea la possibilità di effettuarla da parte di qualunque medico, anche non ginecologo, non essendo indispensabili né la visita ginecologica né esami di laboratorio o strumentali all'atto della prima prescrizione.

Atti medici necessari sono la raccolta puntuale e dettagliata dell'anamnesi personale e familiare della donna e la rilevazione della pressione arteriosa. La raccolta di questi elementi consente infatti di individuare un profilo di rischio personale che, in assenza di patologie in atto, assunzione di farmaci o familiarità per patologie tromboemboliche, conduce alla libera prescrizione dell'estroprogestinico (EP) [1].

Tale prescrizione viene limitata ed effettuata con cautela o è addirittura controindicata, invece, in presenza di fattori di rischio. Il documento fornisce l'elenco sia delle situazioni e/o patologie che ne *controindicano l'uso* sia di quelle che ne indicano *l'uso con cautela* (tabella 1).

Tabella 1 Definizione delle categorie di rischio.

1. *Condizioni per cui è controindicato l'uso della contraccezione ormonale combinata*
 - a. Gravidanza
 - b. Neoplasia mammaria maligna (non è controindicato nella neoplasia benigna o nella storia familiare di patologia mammaria)
 - c. Ipertensione non controllata dalla terapia o presenza di danno d'organo
 - d. Cardiopatie (ischemica, dilatativa, valvulopatia complicata)
 - e. Malattia tromboembolica venosa pregressa o in atto
 - f. Malattia cerebrovascolare pregressa o in atto
 - g. Eemicrania con aura
 - h. Epatite cronica attiva e cirrosi epatica
 - i. Neoplasia epatica (benigna o maligna)
 - j. Diabete (da più di 20 anni o con compromissione d'organo)
 - k. Forti fumatrici (> 15 sigarette/die) ed età > 35 anni
 - l. BMI > 40
 - m. Post-partum, fino a 3 settimane dopo il parto
2. *Uso con cautela (necessità di accertamenti e/o monitoraggio, scelta di una particolare molecola o formulazione)*
 - a. Associazioni di 2 o più fattori di rischio, tra cui: fumo (< 15 sigarette/die), età > 35 anni, diabete, ipertensione, obesità (BMI > 30)
 - b. Dislipidemia familiare. È consentito l'uso di pillola a basso dosaggio con colesterolo LDL < 160 mg/dL e trigliceridi < 250 mg/dL. Monitoraggio di laboratorio a 3-6 mesi
 - c. Ipertensione controllata dalla terapia. Non vi devono essere altri fattori di rischio cardiovascolare associati
 - d. LES e malattie reumatiche autoimmuni non in fase attiva, senza positività per anticorpi antifosfolipidi (LAC, ACA, anti-beta2-GPI)
 - e. Familiarità per eventi tromboembolici o anamnesi positiva per flebiti superficiali ricorrenti. In questo caso effettuare la ricerca di difetti ereditari della coagulazione
 - f. Emoglobinopatie (talassemia major, drepanocitosi)
 - g. Eventi ostetrici avversi quali poliabortività, preeclampsia severa, grave ritardo di crescita intrauterina (IUGR), distacco di placenta, morte endouterina. La possibile associazione con la trombofilia ereditaria o con la presenza di anticorpi antifosfolipidi, pur in assenza di consenso unanime tra gli esperti, consiglia di richiedere lo studio della trombofilia ereditaria e acquisita
 - h. Post-partum con allattamento al seno
 - i. Colestasi ormono-dipendente, patologia delle vie biliari sintomatica
 - j. Terapia antiepilettica o antibiotica o antivirale con farmaci che interferiscono con il metabolismo dei contraccettivi orali
 - k. Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata: utile la sospensione della pillola almeno un mese prima

Fonte: Raccomandazioni per la prescrizione della contraccezione ormonale. http://www.regione.piemonte.it/sanita/program_sanita/consultori/dwd/racc_pillola.pdf.

Tra le rare complicanze associate all'utilizzo della contraccettione ormonale il documento dell'ISS prende in considerazione soltanto il tromboembolismo venoso (TEV), data la sua preminenza, e su di esso esprime la maggior parte delle considerazioni.

L'aumento del rischio di trombosi arteriose (stimabile tra 0,06 e 0,4 casi/anno ogni 10.000 donne) e di comparsa di neoplasie associate all'assunzione di EP è ritenuto da tutti molto basso e tale da non condizionare la sopravvivenza delle donne che ne fanno uso [7].

Il rischio assoluto di tromboembolismo venoso associato all'uso di estroprogestinici in età riproduttiva è basso, ma coinvolge un'ampia fascia di popolazione, rappresentata dalle donne in età fertile. Pur non essendo disponibili dati certi per l'Italia, in una stima complessiva di eventi tromboembolici di 4-7 casi l'anno ogni 10.000 donne, si considerano 1-2 casi come attribuibili alla pillola EP [8].

Il quesito 2 del documento ISS concerne i fattori, peraltro ben noti, che condizionano l'entità del rischio trombotico nelle donne che assumono EP, sintetizzati qui di seguito:

- fattori individuali (età, precedenti TEV, familiarità, obesità con BMI \geq 30, trombofilia ecc.);
- fattori intercorrenti (tra cui intervento chirurgico, immobilità prolungata, traumi, puerperio);
- tipo di progestinico presente nell'associazione. I contraccettivi di terza generazione contenenti *desogestrel* o *gestodene* comportano un rischio all'incirca doppio rispetto a quelli di seconda generazione che contengono *levonorgestrel*;
- periodo di assunzione. Il rischio di trombosi venosa associato all'uso di EP è maggiore durante il primo anno di assunzione [9].

Il quesito 3 a cui il documento dell'ISS si prefigge di rispondere è quello che pone i maggiori spunti innovativi per la pratica clinica e riguarda le strategie da raccomandare per ridurre le complicanze trombotiche. In primo luogo viene raccomandata con forza la raccolta di un'anamnesi personale e familiare dettagliata, con particolare attenzione agli eventi trombotici, associata all'offerta attiva di informazione e discussione con la donna sul rischio individuale di trombosi e sulla possibilità di ridurlo. In sostanza viene sottolineata, in accordo con il già citato documento della Regione Piemonte, la fondamentale importanza del colloquio e dell'informazione nelle due direzioni (medico-donna e viceversa) al fine di accertare il profilo di rischio individuale e decidere insieme alla donna la soluzione per lei più opportuna e sicura.

Il secondo punto del quesito 3 ribadisce come non sia raccomandata l'esecuzione di esami di laboratorio routinariamente (in assenza di patologie), né in via preliminare né durante l'uso del contraccettivo. Quest'affermazione riguarda sia gli esami ematochimici generici, sia i test generici di coagulazione, sia i test specifici per la trombofilia (compresi i test genetici) [10]. Tale raccomandazione vale anche in presenza di anamnesi familiare positiva per eventi trombotici, elemento questo che aumenta già di per sé il rischio per la donna [11].

Nel punto finale del quesito 3 viene consigliato di preferire i contraccettivi a minor rischio trombotico, come quelli contenenti progestinici di seconda generazione.

I quesiti 4 e 5 riguardano i test di trombofilia: viene posto in evidenza come essi siano globalmente complessi, con alta

variabilità dei risultati e un elevato tasso di errore diagnostico [12]. Se ne raccomanda, dunque, l'esecuzione soltanto in laboratori qualificati.

Viene considerata la scarsa predittività sul piano clinico, che rende i test di trombofilia a rischio sia di sovradiagnosi e di eccessiva medicalizzazione, da un lato, sia di falsa rassicurazione in caso di risultato negativo, dall'altro. Se ne sconsiglia pertanto l'uso di routine. Poiché però ne è diffuso l'utilizzo, perlopiù inappropriato, in diverse condizioni cliniche, ne vengono elencati i tipi e le loro caratteristiche principali (tabella 2).

Le prime due alterazioni dell'elenco (mutazione del fattore V Leiden e mutazione del fattore II protrombina), relativamente frequenti nella popolazione generale (3% circa), aumentano di poco il rischio assoluto di trombosi. Le altre tre (deficit di proteina C, deficit di proteina S, deficit di antitrombina) sono invece molto più rare (0,02-0,5%), ma aumentano il rischio assoluto in modo più consistente [13]. Pertanto, le considerazioni prescrittive vanno valutate caso per caso, sulla base dei fattori di rischio associati e dei potenziali benefici della contraccettione ormonale. Si ritiene comunque sconsigliabile l'uso di EP nelle portatrici di deficit congenito di antitrombina, omozigosi e doppia eterozigosi per fattore V Leiden e protrombina, oltre che per coloro che presentano associazioni di più difetti.

Altri test disponibili non identificano condizioni genetiche per le quali al momento sia documentato un aumento del rischio trombotico, e pertanto sono sconsigliati.

Si riporta integralmente la frase conclusiva del paragrafo 5, che riveste particolare significato per la diffusione e applicabilità di queste raccomandazioni: *Un medico che, applicando le raccomandazioni di questa conferenza di consenso, prescriva la contraccettione EP senza richiedere l'esecuzione di test di predisposizione genetica, segue una buona pratica clinica. Sul piano organizzativo l'inappropriata diffusione di questi test comporta costi non giustificati per il Servizio Sanitario Nazionale e per i cittadini.*

Tabella 2 Test disponibili per l'individuazione del rischio trombotico.

- *Test che identificano una predisposizione genetica alla trombosi*
 - Mutazione del fattore V Leiden (eterozigote/omozigote)
 - Mutazione della protrombina G20210A (eterozigote/omozigote)
 - Deficit di proteina C
 - Deficit di proteina S
 - Deficit di antitrombina
- *Test che identificano una predisposizione acquisita alla trombosi*
 - Anticoagulante lupico (LAC)
 - Anticorpi antifosfolipidi
 - Elevati livelli di fattore VIII
 - Omocisteinemia

Fonte: Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro-progestinici in età riproduttiva. http://www.snlg-iss.it/cc_trombofilia_doc.

Nelle risposte ai quesiti 6 e 7 sono sintetizzate e puntualizzate, alla luce delle affermazioni già citate, le *informazioni da dare alle donne* che intendono iniziare una contraccezione EP sul rischio di trombosi venosa e quelle da fornire alle donne risultate positive ai test per trombofilia [14,15]. Si ribadisce l'importanza di offrire attivamente tutte le informazioni elencate e di proporle prima dell'eventuale effettuazione dei test di laboratorio [16].

Il documento della Conferenza di Consenso coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità termina con una serie di raccomandazioni, nel quesito 8, finalizzate ai seguenti obiettivi:

- esecuzione di studi epidemiologici sul rischio trombotico venoso e sui fattori che lo influenzano, con riferimento all'utilizzo della contraccezione EP;
- revisione della politica di rimborsabilità dei farmaci in discussione;
- attivazione di politiche di accreditamento e di controllo di qualità dei laboratori a livello regionale;
- diffusione del documento stesso tra i professionisti sanitari.

Per favorire la diffusione tra i professionisti sanitari, la Regione Piemonte ha inserito tali raccomandazioni nel documento sulla *Appropriatezza degli esami di laboratorio* allegato alla Deliberazione della Giunta Regionale n. 21-9688 del 30 settembre 2008. La formazione per i medici di base, organizzata per divulgare il documento, ha sottolineato le principali indicazioni emerse sulla prescrizione degli esami di laboratorio in relazione alla contraccezione ormonale.

Contracezione d'emergenza

Si ricorda infine che tra i documenti prodotti dal gruppo di lavoro del Coordinamento dei Consulenti Familiari della Regione Piemonte è presente *una raccomandazione per la prescrizione della contraccezione d'emergenza*, altrimenti detta "pillola del giorno dopo".

A differenza di quanto discusso sul rischio tromboembolico associato alla contraccezione ormonale combinata, i dati di letteratura a disposizione [17] evidenziano come l'assunzione della "pillola del giorno dopo" non aumenti il rischio TEV e, pertanto, non siano note controindicazioni alla sua prescrizione, a eccezione della situazione di gravidanza accertata.

Su tale assunto si fonda la possibilità, in molti Paesi europei e recentemente anche negli Stati Uniti, di distribuire liberamente il farmaco senza ricetta medica. Questo non è valido per l'Italia, ma è opportuno ricordare che la possibilità di reperire "la pillola del giorno dopo", direttamente o tramite l'acquisto in farmacia con ricetta medica, deve essere garantita a tutte le donne che ne facciano richiesta alle strutture sanitarie, con l'urgenza che deriva dalla sua maggiore efficacia quanto prima essa venga assunta.

Conflitto di interesse

L'autore dichiara di essere esente da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] WHO. Department of Reproductive Health and Research. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth Edition, 2009. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888
- [2] Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian Contraception Consensus. Clinical practice guidelines n. 143. Toronto: SOGC; 2004.
- [3] Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Paris: ANAES; 2004.
- [4] Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance (April 2005). Drug interactions with hormonal contraception. J Fam Plann Reprod Health Care 2005;29(4):139–51.
- [5] ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol 2006; 107(6):1453–72.
- [6] Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. London: FFPRHC; 2006.
- [7] Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. Obstet Gynecol 2008;112(3):670–84.
- [8] 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(8):1724–9.
- [9] Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thromb Haemost 2005;94(1):17–25.
- [10] Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess 2006;10(11):1–110.
- [11] Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. Arch Intern Med 2003;163(9):1105–9.
- [12] Tripodi A. A review of the clinical and diagnostic utility of laboratory tests for the detection of congenital thrombophilia. Semin Thromb Hemost 2005;31(1):25–32.
- [13] van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. Arch Intern Med 2007;167(3):282–9.
- [14] Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. Contraception 2006;73(2):166–78.
- [15] Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CA, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. J Thromb Haemost 2008;6(7):1099–104.
- [16] Legnani C, Razzaboni E, Gremigni P, Ricci Bitti PE, Favaretto E, Palareti G. Psychological impact of testing for thrombophilic alterations. Thromb Haemost 2006;96(3):348–55.
- [17] Fact sheet on the safety of levonorgestrel-alone emergency contraceptive pills (LNG-ECPs). Geneva: WHO, 2010. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/HRP_RHR_10_06.