Contraccettivi orali e tromboembolismo venoso: meglio il levonorgestrel

Data 15 luglio 2010
Categoria ginecologia

Per la stessa dose di estrogeni e per la stessa durata d'uso, i CO contenenti desogestrel, gestodene o drospirenone si associano ad un rischio significativamente più alto di trombosi venosa, rispetto alle associazioni contenenti levonorgestrel.

Più di 100 milioni di donne in tutto il mondo utilizzano contraccettivi orali (CO). Ne esistono diversi tipi, tutti quanti efficaci nel prevenire eventuali gravidanze. Di conseguenza la scelta di una formulazione rispetto ad un'altra dovrebbe basarsi più sul profilo di sicurezza che sull'efficacia.
In merito alla sicurezza, uno degli eventi avversi più gravi associati all'utilizzo di CO è il tromboembolismo venoso che, seppur raro, può portare al decesso nel 1-2% dei casi.
I due studi osservazionali, di seguito riportati, nonostante siano caratterizzati da un disegno diverso, hanno prodotto dei risultati sostanzialmente simili, confermando gli studi precedenti sul rischio tromboembolico associato all'uso della pillola. La componente progestinica è importante: il rischio con levonorgestrel e noretisterone è basso mentre con gestodene, desogestrel e norgestimato è di 1,5-2 volte maggiore rispetto al levonorgestrel.
I due studi, proprio perché osservazionali, sono suscettibili a bias ed a elementi di confondimento, anche se la notevole concordanza dei risultati principali ne sostiene la validità.

Come però questi risultati si traducono nella pratica clinica? Una revisione sulla contraccezione femminile pubblicata sullo stesso numero del BMJ (Amy J-J, Tripathi V. Contraception for women: an evidence based overview. BMJ 2009;339:b2895), raccomanda di utilizzare i CO contenenti levonorgestrel o noretisterone con la più bassa dose possibile di estrogeni.

Contraccezione ormonale e rischio di tromboembolismo venoso: uno studio nazionale di follow-up

Diversi studi hanno dimostrato l'associazione tra contraccettivi orali (CO) combinati ed aumento del rischio di trombosi venosa, soprattutto durante il primo anno di impiego di formulazioni a base di desogestrel o gestodene piuttosto che di levonorgestrel. Con il passaggio dalle pillole combinate contenenti una concentrazione inferiore di etinilestradiolo (da 50 μg a 30-40 μg), ci si aspettava una riduzione del rischio di trombosi venosa.
In realtà, ci sono stati risultati contrastanti e non ci sono evidenze di un'ulteriore riduzione del rischio con 20 μg di estrogeni. Scarse sono anche le evidenze sul rischio di tromboembolismo venoso associato ai CO contenenti un nuovo progestinico (drospirenone), alle formulazioni a base di soli progestinici (75 μg di desogestrel) ed ai dispositivi intrauterinimedicati.

Questo studio di coorte ha valutato il rischio di tromboembolismo venoso nelle utilizzatrici correnti di diversi tipi di contraccettivi, focalizzando l'attenzione su durata d'uso, regime terapeutico (CO combinati vs formulazioni progestiniche), effetto della dose di estrogeno, tipo di progestinico e via di somministrazione.
Lo studio, condotto in Danimarca, ha utilizzato 4 registri nazionali di prescrizione, educazione e salute. Sono state identificate donne di 15-49 anni (nel periodo 1995-2005), escludendo quelle con malattie neoplastiche e cardiovascolari (a maggior rischio tromboembolico). Sono state escluse anche le donne che, nel periodo considerato, erano in stato di gravidanza.

Gli end point dello studio erano: primo episodio di trombosi venosa profonda, trombosi delle vene porta, cava e renale, trombosi venosa profonda non specificata ed embolia polmonare.

I contraccettivi ormonali sono stati suddivisi in base ad uso (corrente, passato, non uso), regime (CO combinati, formulazione progestiniche, dispositivi intrauterini medicati), dose di estrogeni (50 μg, 30-40 μg e 20 μg), tipo di progestinico (noretisterone, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel,
gestodene, drospirenone o ciproterone) e durata d'uso di CO combinati nelle utilizzatrici correnti (<1 anno, 1-4 anni o >4 anni). Le formulazioni progestiniche sono state suddivise in quelle contenenti 30 μg di levonorgestrel o 350 μg di noretisterone ed in quelle contenenti 75 μg di desogestrel.
Il gruppo di riferimento era costituito dalle non utilizzatrici di CO (comprendendo sia quelle che non ne avevano mai fatto uso che le utilizzatrici pregresse).

L'analisi ha coinvolto 10,4 milioni di anni-persona (3,4 milioni per l'uso corrente, 2,3 per l'uso pregresso, 4,8 per il non uso) e sono stati registrati 4213 eventi trombotici, di cui 2045 tra le utilizzatrici correnti.
Gli eventi trombotici erano così ripartiti: trombosi venosa profonda della gamba (61,8%), embolia polmonare (26,2%), trombosi venosa femorale (4,7%), trombosi portale (1,2%), trombosi della vena cava o renale (0,8%) e trombosi venosa profonda non specificata (5,4%).

In generale, le donne più giovani tendevano a non avere mai usato CO rispetto alle donne più anziane (che utilizzavano più spesso anche dispositivi intrauterini), ma erano più inclini ad usare contraccettivi per brevi periodi di tempo. L'incidenza di tromboembolismo venoso aumentava con l'età (da 1,84 per 10000 anni-persona nei soggetti di 15-19

anni a 6,59 per 10000 anni-persona nei soggetti di 45-49 anni). L'incidenza aumentava durante gli 11 anni dello studio, in media di 1,05 (IC 95% 1,04-1,06) per anno.
Infine, il rischio di tromboembolismo venoso risultava aumentato nei soggetti con livelli di istruzione inferiori (probabilmente per la più alta prevalenza di donne obese nelle fasce meno istruite).

L'incidenza grezza di tromboembolismo venoso era di 3,01 per 10.000 anni-persona per le non utilizzatrici e per le utilizzatrici correnti di 6,29 per 10.000 anni-persona. Il rischio tra le donne che utilizzavano CO combinati si riduceva con il protrarsi dell'uso, passando da 4,17 (IC 95% 3,73-4,66) nel primo anno di assunzione a 2,76 (2,53-3,02) dopo più di 4 anni.

Il rischio tra le utilizzatrici correnti era anche influenzato dalla dose di estrogeni e dal tipo di progestinico. Per un dato progestinico e dopo aggiustamento per la durata d'uso, il rischio di tromboembolismo venoso diminuiva con la riduzione della dose di estrogeno: una riduzione da 50 μg a 30-40 μg ha ridotto il rischio del 17% (NS) per i CO contenenti levonorgestrel e del 32% (NS) per quelli contenenti noretisterone. Una riduzione da 30-40 μg a 20 μg per i CO contenenti desogestrel o gestodene ha ridotto il rischio di tromboembolismo venoso del 18% (7%-27%).

Rispetto alle utilizzatrici correnti di CO contenenti levonorgestrel, usando la stessa dose di estrogeni e dopo aggiustamento per la durata d'uso, il tasso di tromboembolismo venoso nelle donne che assumevano CO contenenti noretisterone era 0,98 (0,71-1,37), norgestimato 1,19 (0,96-1,47), desogestrel 1,82 (1,49-2,22), gestodene 1,86 (1,59-2,18), drospirenone 1,64 (1,27-2,10) e ciproterone 1,88 (1,47-2,42).

Le formulazioni esclusivamente progestiniche contenenti levonorgestrel 30 μg, noretisterone 350 μg o desogestrel 75 μg non aumentavano il rischio di tromboembolismo venoso rispetto alle non utilizzatrici di CO e le donne che utilizzavano dispositivi uterini avevano un tasso aggiustato per il tromboembolismo venoso di 0,89 (0,64-1,26).

Le caratteristiche metodologiche dello studio (in particolare i criteri di inclusione e di esclusione) potrebbero spiegare i risultati di questo studio, apparentemente contraddittori rispetto ad altri, poiché indicano che il rischio stimato per CO contenenti levonorgestrel, desogestrel o gestodene è leggermente più basso rispetto a quanto precedentemente stimato. Per il resto, lo studio conferma che il rischio delle utilizzatrici di CO combinati dipende da dose di estrogeni, tipo di progestinico e durata d'uso.
La correlazione dose-risposta tra uso di CO e tromboembolismo venoso rafforza l'evidenza che queste associazioni statistiche riflettono una relazione causale.

La novità di questo studio consiste nell'aver riscontrato che, per la stessa dose di estrogeni e per la stessa durata d'uso, i CO contenenti desogestrel, gestodene o drospirenone si associano ad un rischio significativamente più alto di trombosi venosa, rispetto alle associazioni contenenti levonorgestrel.
Le formulazioni a base esclusivamente progestinica ed i dispositivi intrauterini medicati non sono risultati associati ad un aumento di tale rischio.

Commento

Uno dei punti di forza di questo studio consiste nella elevata validità esterna, perché ha coinvolto tutte le donne danesi di 15-49 anni che soddisfacevano i criteri di inclusione. L'aver utilizzato i registri nazionali di prescrizione (in cui sono contenute informazioni dettagliate in merito all'uso dei contraccettivi), ha permesso di evitare eventuali recall bias; inoltre, questo approccio metodologico ha anche conferito all'analisi effettuata un elevato potere statistico.
Tuttavia, tra i limiti dello studio si annovera la mancanza di 2 importanti fattori di confondimento: la predisposizione familiare e l'indice di massa corporea, che influenzano la scelta dell'estroprogestinico da prescrivere, anche se dati empirici suggeriscono che il bias legato all'omissione di questi 2 fattori sia di piccola entità.
Inoltre, questo approccio metodologico ha utilizzato solo la diagnosi di dimissione e non ha permesso di ottenere informazioni sullo stile di vita, quali sedentarietà, abitudine ad effettuare voli a lunga percorrenza, ridotta mobilità in ambiente domestico, e quindi non è stato possibile confrontare l'uso di contraccettivi con questi parametri.

Per le donne normopeso e senza predisposizioni genetiche note, si raccomanda l'utilizzo di contraccettivi combinati a basse dosi come prima scelta. Per le donne con predisposizione genetica alla trombosi venosa sarebbe appropriato come prima scelta prescrivere una formulazione progestinica o un dispositivo intrauterino (anche se, prima di dare delle raccomandazioni definitive, sarebbe opportuno avere ulteriori dati sugli esiti arteriosi dei progestinici, specie del drospirenone). Per le donne con un indice di massa corporea aumentato la prima scelta dovrebbe cadere su una formulazione a basso dosaggio contenente levonorgestrel.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato finanziato dalla Gynaecological Clinic, Rigshospitalet; uno degli autori ha ricevuto grant da parte di ditte farmaceutiche.

Risultati simili dallo studio caso-controllo MEGA (Multiple Environmental And Genetic Assessment)

che ha esaminato l'effetto sul rischio tromboembolico della dose di estrogeni e del tipo di progestinico impiegato.

I contraccettivi orali (CO) sono stati associati al rischio di tromboembolismo venoso e tale rischio è differente tra le molecole di seconda generazione e quelle di terza. Infatti, molti sono stati i riscontri di aumento del rischio di trombosi venosa associato ai più nuovi CO di terza generazione; tuttavia, non tutti sono d'accordo su questa differenza e ritengono che sia sovrastimata.

Per stabilire il rischio trombotico associato all'uso corrente di CO, con particolare attenzione alla dose di estrogeni ed al tipo di progestinico, è stata condotta un'analisi sui dati del MEGA, un ampio studio caso-controllo olandese.
In questo studio sono stati inseriti i dati relativi a pazienti <70 anni che avevano avuto (nel periodo marzo 1999-settembre 2004) un primo episodio di trombosi venosa profonda (a carico degli arti inferiori o superiori) o embolia polmonare, ricoverati presso 6 cliniche specializzate olandesi.
In particolare, nell'analisi relativa ai CO, sono state inserite solo le donne di 18-50 anni (n=1524), con esclusione delle donne in post-menopausa, gravide o puerpere al momento dell'evento trombotico e di quelle che utilizzavano contraccettivo ormonali diversi dai CO. Il gruppo di controllo era costituito da 1760 donne.

Tutte le partecipanti hanno compilato un questionario standardizzato sui fattori di rischio per trombosi venosa come familiarità, gravidanza ed uso di CO nell'anno precedente la data indice (data dell'evento trombotico o della compilazione del questionario).
Dopo almeno 3 mesi dall'interruzione della terapia anticoagulante, le pazienti ed i rispettivi controlli sono stati sottoposti ad un prelievo ematico e ad un'intervista per raccogliere dati sull'uso corrente di contraccettivi orali.

Su 1524 pazienti, 859 (56,4%) avevano avuto una trombosi venosa profonda della gamba, 495 (32,5%) un'embolia polmonare, 111 (7,3%) entrambe e 59 (3,9%) una trombosi venosa profonda del braccio. L'età media delle pazienti era 37,1 anni (range:18-49), pressoché sovrapponibile con quella dei controlli (37,4 anni; range:18-49).
Su 1524 pazienti, 1103 (72,4%; la maggior parte rappresentata dalle donne più giovani) stavano assumendo CO al momento della trombosi, rispetto a 658/1760 (37,4%) controlli.
L'uso corrente di CO è stato associato ad un rischio 5 volte maggiore di trombosi venosa (OR 5,0; IC 95% 4,2-5,8). Il rischio relativo, a seguito di aggiustamento per abitudine al fumo ed indice di massa corporea, è risultato di 5,4 (IC 95% 4,5- 6,4), mentre la restrizione ai soli soggetti senza familiarità positiva per trombosi venosa ha portato ad un rischio relativo di 5,8 (4,7-7,2) per tutte le utilizzatrici di CO rispetto alle non utilizzatrici.

Il rischio si diversifica chiaramente in base al tipo di progestinico ed alla dose di estrogeni. L'uso di contraccettivi contenenti levonorgestrel è stato associato ad un aumento quasi 4 volte superiore del rischio di trombosi venosa (OR 3,6; 2,9- 4,6) rispetto al non uso, mentre il rischio di trombosi venosa, sempre rispetto al non uso, aumentava di 5,6 volte per gestodene (3,7-8,4), 7,3 per desogestrel (5,3-10,0), 6,8 per ciproterone acetato (4,7-10,0) e 6,3 per drospirenone (2,9-13,7).
Il rischio di trombosi è stato associato positivamente alla dose di estrogeni ed il rischio più alto riguardava il primo mese di utilizzo, indipendentemente dal tipo di CO.

I risultati ottenuti confermano sostanzialmente quelli di precedenti studi.
Tuttavia, un ampio studio di coorte (Contraception 2007; 75: 344-54) ha riscontrato un uguale rischio di trombosi associato ai CO contenenti drospirenone e levonorgestrel, mentre nell'analisi dello studio MEGA è stato attribuito un rischio maggiore al drospirenone.
Il rischio di trombosi venosa profonda con i CO contenenti desogestrel è risultata leggermente più alta rispetto ai CO contenenti gestodene (OR 1,3; IC 95% 0,8-2,2), confermando quanto già riportato da un precedente studio caso-controllo (Contraception 2002;65:187-96). Inoltre, i CO contenenti desogestrel sono stati associati ad una resistenza più marcata alla proteina C attivata e a livelli più elevati di globulina legante gli ormoni sessuali rispetto ai CO contenenti gestodene, elementi maggiormente indicativi di rischio trombotico.
Basandosi su dati raccolti mediante la compilazione di un questionario da parte delle pazienti, l'analisi potrebbe essere stata inficiata da un recall bias; tuttavia gli autori ritengono che questa eventualità sia improbabile, in quanto il questionario è stato compilato dopo poche settimane dall'evento trombotico ed è stato inviato a casa, dove le pazienti potevano tranquillamente controllare sulla confezione dei CO le informazioni richieste.

L'analisi dello studio MEGA dimostra che l'opzione più sicura, per quanto concerne il rischio di trombosi venosa, è rappresentata da un CO contenente levonorgestrel associato a basse dosi di estrogeni.

Conflitto di interesse

lo studio è stato finanziato da Netherlands Heart Foundation, Dutch Cancer Foundation e Netherlands Organisation for ScientificResearch.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimentibibliografici

1) Dunn N. Oral contraceptives and venous thromboembolism. BMJ 2009; 339: 521-2.
Lidegaard Ø et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009;

339:b2890doi:10.1136/bmj.b2890.

2) van Hylckama 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 doi:10.1136/bmj.b2921.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]