

Update su contraccezione estroprogestinica e rischio trombotico: vantaggi e svantaggi dello screening coagulativo

P. Simioni, D. Tormene

Clinica Medica II, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova

Riassunto

Nelle donne in età fertile appartenenti a famiglie trombofiliche, lo screening trombofilico può essere utile nel *counseling* in occasione della somministrazione della terapia contraccettiva. Nelle donne asintomatiche con trombofilia grave (difetti di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o variante protrombinica G20210A, doppie eterozigosi ed altri difetti), la terapia contraccettiva dovrebbe essere evitata. Tuttavia, la maggior parte delle donne che vengono individuate in corso di screening trombofilico familiare sono portatrici dei difetti meno severi (eterozigosi per FV Leiden o variante protrombinica G20210A). Pertanto, è necessario per queste donne il *counseling* più appropriato sul rischio relativo di sviluppare trombosi durante l'uso di estroprogestinici con particolare riguardo al rapporto rischio/beneficio del trattamento. Inoltre, in donne che appartengano a famiglie con importante storia di manifestazioni trombotiche ancorché sia stato riscontrato soltanto un difetto trombofilico ereditario "lieve" (eterozigosi per i comuni polimorfismi trombofilici), l'uso di contraccettivi orali dovrebbe essere scoraggiato per la possibile coesistenza di altri difetti trombofilici ereditari non noti nella famiglia stessa. Lo screening trombofilico "generalizzato" alle donne prima della somministrazione dei contraccettivi orali non è indicato. Tuttavia lo screening "selettivo" in donne con storia familiare di trombosi o trombofilia prima della somministrazione di contraccettivi orali può essere vantaggioso sul piano costo-efficacia. Questa considerazione è ovviamente basata su quanto si è "disponibili a spendere", in termini di economia sanitaria, per prevenire ogni evento trombotico (fatale e non) legato all'uso di estroprogestinici.

Summary

Update on administration of oral contraceptives thrombophilia: coagulation screening pros and cons

In fertile age women belonging to thrombophilic families, testing for thrombophilia may be helpful for counseling on administration of oral contraceptives. In asymptomatic women with severe thrombophilia (antithrombin, protein C, protein S defects, homozygous FV Leiden or PT G20210A, double heterozygous, and others) hormonal therapy should be avoided. However, most asymptomatic women are identified because of family screening and are carriers of the less severe thrombophilic defects (heterozygous FVL or PT G20210A).

Thus, appropriate counseling on the relative risk of VTE is required when oral contraceptives are administered to these women including the evaluation of the risk-to-benefit ratio of the treatment. In addition, in women belonging to families with a strong history of thrombotic manifestations, the use of oral contraceptives should be discouraged even in the presence of single less severe thrombophilic defects because of the possible co-existence of other unknown thrombophilic conditions in the same family.

Universal screening for thrombophilia before the administration of oral contraceptives is not warranted. However, selective screening of women with a family history of thrombosis and thrombophilia before administration of hormonal therapy might be cost-effective. This consideration is also based on how much one is willing to spend to prevent one VTE event (fatal and non-fatal) related to oral contraceptives.

Key-words: oral contraceptives, venous thromboembolism, inherited thrombophilia, screening tests.

Terapia estroprogestinica e trombosi

La terapia estroprogestinica è utilizzata da più di 100.000.000 di donne al mondo. La maggior parte dei contraccettivi orali contiene sia l'estrogeno che il progestinico che insieme sopprimono l'ovulazione: la componente estrogenica sopprime l'ormone follicolostimolante (FSH), la componente progestinica sopprime l'ormone luteinizzante (LH). Il rischio di trombosi è associato sia alla dose di estrogeno che al tipo del progestinico.

Più alto è il contenuto di estrogeno più alto è il rischio di trombosi. Poiché inizialmente si pensava che fosse il contenuto di estrogeno a determinare il rischio tromboembolico nel corso degli anni c'è stata quindi una progressiva riduzione del contenuto di etinilestradiolo e si è passati dai 150 microgrammi delle pillole di quasi 50 anni fa ai 20 microgrammi degli anni attuali. Studi caso-controllo hanno evidenziato un aumento del rischio trombotico statisticamente significativo legato all'uso di estroprogestinici che va da 4 a 6 volte¹. Blomenkamp et al. nel '99² evidenziavano come i preparati con 50 µg di estradiolo conferivano un rischio maggiore rispetto a quelli che contenevano 30 µg. Studi prospettici di coorte hanno evidenziato un rischio relativo (RR) di più di 3 volte per i preparati con più di 100 µg rispetto ad un rischio di meno di 2 volte in quelli con meno di 50 µg. Preparati con più di 50 µg determinano un RR per tromboembolismo venoso 1,6 volte superiore rispetto a quelli con un contenuto inferiore^{3,4}. La dimostrazione che più alto è il contenuto di estrogeni più alto è il rischio di trombosi è stata quindi confermata da diversi studi.

Dalla metà degli anni '80 l'attenzione si è rivolta anche al tipo di progestinico contenuto nel preparato. Le pillole vengono quindi divise in tre generazioni a seconda del tipo di progestinico utilizzato. Pillole di seconda generazione, utilizzate dall'inizio degli anni '70, contengono il levonorgestrel, quelle di terza, utilizzate dagli anni '90, desogestrel o gestodene. Il cambio di progestinico tendeva a ridurre gli effetti collaterali dati dal progestinico: i progestinici di terza generazione erano infatti meno gravati da effetti androgenici e avevano un miglior effetto sul colesterolo HDL. Tuttavia l'effetto del tipo di progestinico sulla coagulazione è stato ampiamente indagato e le varie osservazioni fatte hanno evidenziato come gli estroprogestinici di terza generazione davano un maggior rischio di trombosi sempre superiore a quelli di seconda generazione con un *odds ratio* (OR) cumulativo superiore a 2⁵. Successivamente si è creato un grande dibattito a riguardo. Si è pensato che parte della ragione di questi risultati derivasse dal fatto che i nuovi preparati venissero dati a donne con maggior rischio trombotico (storia personale o familiare positiva per trombosi, con varici, obesità, con età più avanzata) e questa era la causa di risultati negativi per i preparati di terza generazione. D'altra parte si era anche valutato che gli studi dove i risultati

erano favorevoli ai preparati di terza generazione erano stati sponsorizzati dalle case farmaceutiche. Tuttavia una meta analisi del 2001 ha confermato il RR per trombosi di quasi 2 volte dei preparati di terza generazione confrontati con quelli di seconda generazione ed ha evidenziato come i condizionamenti precedentemente ipotizzati non fossero sufficienti a rendere conto di tale osservazione⁶. I motivi per cui i progestinici di terza generazione sono più trombogenici derivano da un maggiormente pronunciato effetto procoagulante dovuto all'induzione di una aumentata resistenza alla Proteina C (PC) attivata e una maggior riduzione dei livelli di Proteina S (PS)⁷.

Quando si va a guardare il rischio di trombosi, legato all'uso di estroprogestinici, in sedi diverse dagli arti inferiori i dati sono meno consistenti e quella che emerge sostanzialmente è l'associazione tra la trombosi cerebrale e l'uso della pillola^{8,9}. I dati che riguardano l'embolia polmonare isolata evidenziano un trend di aumentato rischio¹⁰ mentre è controverso il dato sulla trombosi portale^{11,12}.

Il rischio di trombosi che si associa al solo progestinico sembra basso¹³ questi dati tuttavia, come chiaramente dichiarato dagli autori, si possono applicare solo ad un particolare tipo di progestinico.

Trombofilia e contraccezione orale

Il rischio di trombosi di una donna in età fertile è basso (1:10.000-1:1000) tale rischio però sale di circa 3-4 volte in donne che assumono contraccettivi orali. L'effetto è immediato e reversibile. Il rischio di trombosi è più alto nel primo anno di assunzione del preparato, un precedente uso del farmaco non determina un aumento del rischio trombotico mentre un aumento è determinato dall'età più avanzata in cui il preparato viene utilizzato. La via di somministrazione (orale, transdermica, transvaginale) non modifica tale rischio quando la quantità e la qualità dei contenuti ormonali del preparato è equivalente.

Donne portatrici di difetto degli inibitori naturali della coagulazione hanno un rischio 6 volte superiore rispetto alle non portatrici di sviluppare trombosi durante l'assunzione di terapia contraccettiva¹⁴. Questi dati sono confermati da un lavoro del 2007 di van der Meer et al.¹⁵. Questi difetti sono però rari nella popolazione generale 0,02-0,2% (1:5000, 1:500).

Altri difetti hanno una maggior prevalenza nella popolazione generale; il Fattore V Leiden (FVL) e Variante Protrombinica G20210A (PTM) sono infatti presenti nel 2-6% della popolazione generale.

Le donne eterozigoti per il FVL hanno un rischio trombotico trenta volte superiore rispetto alle non portatrici di sviluppare un evento trombotico durante l'assunzione di terapia contraccettiva. Trenta volte è il rischio relativo, il rischio assoluto è di 30 su 10000 donne FVL eterozigoti che assumono la pillola^{16,17}. Se le donne sono omozigoti per il FVL tale rischio aumenta

esponenzialmente. Anche una storia familiare positiva per trombosi sembra aumentare tale rischio.

La PTM determina un aumento del rischio trombotico di circa 16 volte nelle portatrici che assumono terapia contraccettiva¹⁸. Peculiarità di questa mutazione è quella di determinare un maggior rischio di trombosi dei seni venosi cerebrali in donne che assumono terapia contraccettiva⁸.

Vantaggi e svantaggi dello screening coagulativo

Calcolando che 6 donne su 100.000 donne portatrici del FVL e 3 su 100.000 donne portatrici della PTM che assumono terapia contraccettiva potranno sviluppare un evento embolico fatale per anno, ne consegue che si dovrà negare l'uso di terapia contraccettiva a circa 20.000 donne eterozigoti per il FVL e a 40.000 donne eterozigoti per la PTM per prevenire una morte per embolia polmonare in un anno. Per diagnosticare la presenza del difetto in queste donne bisognerà quindi esaminare 600.000 e 1.200.000 donne della popolazione generale rispettivamente per FVL e PTM.

Per prevenire un evento trombotico (non fatale) dovremmo esaminare per FVL e PTM 10.000 e 20.000 donne della popolazione generale rispettivamente per identificare le 340 donne eterozigoti per FVL e le 670 donne eterozigoti per PTM alle quali negare l'uso di terapia contraccettiva. Tali numeri ovviamente aumentano enormemente quando il difetto considerato diventa quello di antitrombina.

Nel 2005 viene pubblicata sul *British Journal of Haematology* un'analisi costo-beneficio¹⁹ riguardante l'opportunità di effettuare uno studio per trombofilia estensivo o selettivo nelle donne prima di assumere terapia contraccettiva o restituiva. I dati di tale analisi costo-beneficio evidenziano come effettuare un'indagine selettiva (in donne con storia personale o familiare di trombosi, ecc.) per trombofilia prima dell'assunzione di terapia costituiva l'approccio meno svantaggioso in termini economici tenuto conto sia dell'incidenza di eventi trombotici, del costo del trattamento per gli eventi trombotici e del costo dell'indagine per trombofilia.

Allo stato attuale l'indicazione ad uno studio per trombofilia per l'assunzione di terapia contraccettiva può essere dato a donne appartenenti a famiglie riconosciute portatrici di difetto trombofilico, a donne con storia familiare positiva per eventi trombotici e a donne con altri fattori di rischio associati per trombosi (età più avanzata, sovrappeso, con vene varicose).

Bibliografia

1. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briët E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms—the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994; 71:719-22.
2. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Venous thromboembolism and oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354:1469.
3. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:526.
4. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65:187-96.
5. Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 327-33.
6. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131-4.
7. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Christella M, Thomasen LG, Nicolaes GA, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999; 354:2036-40.
8. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338:1793-7.
9. de Bruijn SF, Stam J, Vandenbroucke JP. Increased risk of cerebral venous sinus thrombosis with third-generation oral contraceptives. *Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Lancet* 1998; 351:1404.
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348:983-7.
11. Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology* 1986; 90:807-11.
12. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005; 41:603-8.
13. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70:437-41.
14. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81:198-202.
15. 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; 167:282-9.
16. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453-7.
17. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward

- M, Helmerhorst FM, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116:851-4.
18. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:700-3.
19. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, et al. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2005; 131:80-90.