

CONTRACCETTIVI ORALI ED EVENTI AVVERSI

Introduzione

Nonostante l'uso dei contraccettivi ormonali (CO) sia in costante aumento, le evidenze riguardo al rischio di eventi avversi (EA) non sono supportate da dati clinici univoci.

In una recente revisione (1) di 310 articoli su uso dei CO e rischio di EA, solo 58 metanalisi sono state ritenute eleggibili per la sintesi dei dati (non sono state incluse metanalisi riguardanti EA non specifici).

Tra gli studi clinici randomizzati (RCT) analizzati, sono emerse 60 associazioni tra uso di CO ed EA, di cui solo le seguenti sono statisticamente rilevanti (anche se nessuna con livello di evidenza alto):

- aumento di peso, cisti ovariche, livelli di insulina a digiuno, livelli di colesterolo totale e LDL, rischio di infezione da HIV;
- riduzione di polipi dell'endometrio, livelli di glucosio a digiuno, colesterolo HDL, HOMA *index*.

Nelle 45 metanalisi di studi di coorte, sono emerse 40 associazioni statisticamente rilevanti tra uso del CO e rischio di EA (nessuna supportata da un livello di evidenza alto):

- aumento di trombo-embolia venosa, cancro della mammella, cancro della cervice uterina, carcinoma *in situ*, osteite alveolare, ipertensione arteriosa, infiammazioni della vescica, retto-colite ulcerosa, mortalità per emorragia subaracnoidea, ipertrigliceridemia, *ictus* ischemico, suicidio, concentrazione di folati;
- riduzione di gliomi, adenomi del colon-retto, BMI, tumori renali, tumori ovarici, endometriosi.

Diamo qualche maggiore dettaglio sugli eventi più significativi correlati all'utilizzo del CO e con maggiore significatività statistica identificati in questa revisione sistematica.

Rischio di trombo-embolia venosa (TEV)

I CO contenenti estrogeni sono associati ad aumentato rischio di TEV (1.5-2.5 x). Gli estrogeni aumentano la produzione epatica di fattori pro-trombotici e riducono quelli della fibrinolisi, aumentando il rischio trombotico, se la somministrazione avviene per via orale. Il rischio di TEV aumenta con l'avanzare dell'età e il sovrapporsi di altri fattori di rischio, come obesità, fratture, patologia renale, patologie cardio-vascolari (CV) e fattori trombofilici congeniti o acquisiti. Nelle donne a maggior rischio di trombosi è preferibile la scelta di una terapia con estrogeni per via trans-dermica e a basse dosi (2). Solo la "mini-pillola" a base di solo progestinico si è rivelata protettiva sul rischio di TEV.

Rischio di alterazioni metaboliche

Poiché i dati disponibili derivano solo da popolazioni di donne con PCOS, che di per sé presenta già un elevato rischio metabolico per l'insulino-resistenza e la dislipidemia, è stato difficile estrapolare evidenze. In questa revisione si concorda con il ruolo preponderante del progestinico nell'insulino-resistenza, mentre (a differenza dei dati precedenti) gli autori hanno osservato un aumento dei livelli di LDL e di colesterolo totale.

Rischio per neoplasia mammaria e della cervice uterina

È risultato aumentato il rischio di cancro della mammella (1.5 x), ma l'associazione non riguarda la popolazione generale, ma solo quella con presenza dei geni *BRCA-1* e *BRCA-2* (che conferiscono un rischio di base aumentato).

È risultato aumentato il rischio di cancro della cervice uterina (2.5 x), riconducibile però al fatto che le donne che utilizzano il CO hanno un maggior numero di *partner* sessuali e quindi sono più esposte all'infezione da papilloma virus.

Per entrambe le neoplasie il rischio si riduce con il passare degli anni dopo la sospensione del CO: dopo 10 anni nel cancro della mammella e già dal quinto anno di sospensione per il cancro della cervice uterina.



Benefici dei CO

1. I sistemi intra-uterini con levonorgestrel sono risultati associati alla riduzione del rischio di polipi endometriali in donne in post-menopausa in terapia con tamoxifene (modulatore non steroideo del recettore degli estrogeni, noto per indurre la formazione di polipi endometriali grazie all'effetto di agonista estrogenico a livello endometriale); l'uso dei dispositivi intra-uterini contenenti levonorgestrel mitiga tale rischio, attraverso il suo effetto soppressivo sulla proliferazione endometriale;
2. l'uso di CO è risultato associato a riduzione del rischio di cancro ovarico e del colon-retto;
3. l'uso dell'associazione ciproterone acetato + etinil-estradiolo 35 µg è risultato associato a riduzione dei livelli di glicemia a digiuno nelle donne con PCOS.

Limiti

I limiti di questa revisione - come riconosciuto dagli stessi autori - sono rappresentati dal fatto che le metanalisi di partenza erano focalizzate su alcuni EA, trascurandone altri, in modo da precludere una valutazione complessiva sulla sicurezza dei CO. La maggior parte delle metanalisi inoltre include le associazioni contenenti estrogeni e ci sono pochi dati sui preparati con solo progestinico.

Conclusioni

I risultati di questa revisione concordano con dati precedenti, secondo cui l'utilizzo di CO presenta sia rischi che benefici (3), ma non sono disponibili evidenze di alta qualità circa l'associazione tra uso di CO ed EA soprattutto maggiori (CV e neoplastico). Pertanto, nella selezione del CO più appropriato resta il riferimento alle categorie di rischio così come indicate dai criteri dell'OMS (4) e del *Center for Disease Control and Prevention* (5).

Bibliografia

1. Brabakaran S, et al. Association of hormonal contraceptive use with adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials and cohort studies. *JAMA Netw Open* [2022, 5: e2143730](#).
2. Mohammed K, et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 4012-20](#).
3. Charlton BM, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ* [2014, 349: g6356](#).
4. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition [2015](#).
5. Tepper NK, Curtis KM, Cox S, Whiteman MK. Update to U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016: updated recommendations for the use of contraception among women at high risk for HIV infection. *MMWR Mortal Wkly Rep* [2020, 69: 405-10](#).