

ALERT ESE-EMA SULLE PILLOLE ANTICONCEZIONALI

Vincenzo Toscano

La European Society of Endocrinology ha diffuso nei giorni scorsi un "Alert" sulle **pillole anticoncezionali cosiddette di nuova generazione**, sulla base della decisione, formalizzata nell'ultimo comunicato del 7 Febbraio 2013, dell'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA, European Medicines Agency) di avviare una revisione generale dei dati disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza di questi preparati. Questa decisione arriva in risposta alla richiesta della Francia di rivedere le raccomandazioni sull'uso di tali associazioni, in particolare quella tra l'etinilestradiolo e il ciproterone acetato (Diane 35® e i suoi generici), responsabile di quattro casi di **tromboembolia venosa (TEV)** che ha determinato il decesso delle pazienti.

La TEV rappresenta un evento avverso grave dell'uso dei contraccettivi orali combinati. Nonostante l'incidenza di tale patologia nella popolazione generale sia evento raro (4-5/10.000 donne per anno), nelle donne che fanno uso di contraccettivi il rischio raddoppia (9-10/10.000/anno) e aumenta ulteriormente in particolari fasi della vita come la gravidanza (29/10.000/anno) e ancor più durante il periodo del puerperio (300-400/10.000/anno). Un aumento del rischio di TEV con l'assunzione di preparati estroprogestinici (EP) è noto fin dagli anni '60 ed è correlato alla dose di **estrogeno**. Per diminuire tale rischio, la quantità di estrogeno è stata ridotta dai 50 µg/cp iniziali ai 15-30 µg presenti nelle preparazioni attuali.

Inoltre, negli ultimi anni vari studi clinici hanno correlato, con risultati contrastanti, il rischio di trombosi con il tipo di **progestinico** presente nella combinazione, senza un chiaro meccanismo fisiopatologico. Uno studio danese del 2011, commissionato proprio dall'EMA, aveva documentato un rischio di TEV nelle pazienti che assumono EP aumentato di 3 volte rispetto ai controlli per le pillole contenenti levonorgestrel e fino a sei volte in quelle contenenti desogestrel, gestodene, e drospirenone. Il rischio tromboembolico con questi EP (terza e quarta generazione) è pertanto due volte maggiore rispetto a quelli precedenti e analogo a quello osservato con l'associazione etinilestradiolo/ciproterone acetato.

Tuttavia, già nel 2011 la Food and Drug Administration (FDA) aveva stabilito che l'incremento del rischio non era tale da giustificare un ritiro dal mercato, ma aveva imposto un aggiornamento dei foglietti informativi di tali preparati per far risaltare chiaramente il rischio associato alla loro assunzione; infine concludeva che **il rischio di trombosi in coloro che fanno uso di una qualsiasi pillola anticoncezionale è superiore rispetto a chi non ne fa uso, ma rimane comunque più basso del rischio in gravidanza e nel post-partum**.

La scelta terapeutica è d'altronde guidata dall'**obiettivo clinico** che si vuole ottenere. I preparati di seconda generazione rappresentano un'opzione valida a fini esclusivamente contraccettivi. Sfruttando invece l'effetto antiandrogeno del progestinico presente, le pillole di ultima generazione nascono per la cura dei disturbi androgeno-correlati. Gli EP contenenti ciproterone acetato sono stati approvati con indicazione specifica ed esclusiva per il trattamento dell'acne severa, dell'irsutismo moderato-severo e dell'alopecia androgenetica, mentre quelli contenenti drospirenone, approvati anche per il trattamento della sindrome premestruale grave, vengono preferite soprattutto per evitare l'aumento di peso corporeo che si può osservare con gli altri preparati.

In conclusione, **al momento non vi sono nuove evidenze che inducano a modificare l'attuale condotta terapeutica**. L'uso di un qualsiasi EP, in particolare quelli di terza e quarta generazione, comporta un aumento del rischio di TEV, che rimane comunque basso in termini assoluti. **La decisione terapeutica deve essere pertanto individualizzata principalmente sulla base dell'anamnesi e della storia clinica della paziente** (età, abitudine al fumo, obesità, patologie trombofiliche congenite o acquisite e condizioni predisponenti attuali o pregresse); la valutazione può essere completata eventualmente, **ma non obbligatoriamente**, con esami ematochimici (Omocisteina, Anticorpi anti-cardiolipina, Lupus anticoagulant, Proteina S anticoagulante totale,

Proteina S anticoagulante libera, Proteina C anticoagulante, Resistenza alla proteina C attivata, Antitrombina III; Analisi Genetiche: mutazione 20210 G-> A della Protrombina, mutazione 1691 G -> A del Fattore V di Leiden, mutazione dell'MTHFR) ed informando adeguatamente la paziente dei potenziali rischi. È inoltre **fondamentale evitarne la prescrizione in presenza di controindicazioni assolute all'uso di EP.**

Controindicazioni assolute all'uso di contraccettivi estroprogestinici (categoria WHO 4)

Eta > 35 anni e fumo (> 15 sigarette/die)
Ipertensione (sistolica > 160 mmHg, diastolica > 100 mmHg) (in particolare con complicanze vascolari)
Diabete con complicanze vascolari (nefropatia, retinopatia, neuropatia)
Presenza di più fattori di rischio (età, fumo, diabete, ipertensione)
Emicrania con aura (anche senza aura in donne > 40 anni)
Chirurgia di durata > 30 minuti con immobilizzazione prolungata
Trombofilia (screening generalizzato tuttavia non raccomandato)
Anamnesi di ischemia miocardica o cerebrale, arteriopatia, retinopatia ipertensiva, tromboembolismo venoso

La decisione finale dell'EMA è attesa per Maggio 2013 e sarà applicabile in tutti i paesi membri dell'UE.

Si allegano i link ai documenti originali dell'EMA.

Bibliografia

1. Avvio di una revisione su Diane 35 e su altri medicinali contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 microgrammi. European Medicines Agency. 7 February 2013. [EMA/76602/2013](#).
2. Avvio di una revisione sui contraccettivi ormonali combinati contenenti clormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, nomegestrolo, norelgestromina o norgestimate. European Medicines Agency. 7 February 2013. [EMA/7551/2013](#).
3. France investigates Diane-35 acne drug after deaths. [Reuters, 27 January 2013](#).
4. Comunicato stampa EMA. L'Agenzia Europea dei Medicinali avvia una revisione della sicurezza di Diane 35 e dei suoi generici. 7 February 2013. [EMA/82707/2013](#).
5. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, 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](#).
6. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). European Medicines Agency. 26 May 2011 [EMA/CHMP/PhVWP/394737/2011](#).
7. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. [Last update 11/23/2012](#).
8. Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* [2009, 339: b2921](#).