

La sicurezza dei contraccettivi ormonali combinati

Introduzione

I contraccettivi ormonali combinati (COC) sono utilizzati in prima istanza per evitare le gravidanze indesiderate e questo rimane il loro più grande e primario beneficio terapeutico, con un'efficacia molto elevata. In aggiunta a questo però, sono stati messi in evidenza (1) molti altri benefici extra-contraccettivi e vere e proprie possibilità di utilizzo a scopo terapeutico in particolari malattie e condizioni cliniche, a fronte di un rischio di eventi avversi gravi, quali la trombosi venosa profonda (TVP), molto basso.

In questo articolo revisioneremo le più recenti scoperte scientifiche in questo ambito di ricerca, sia dal punto di vista dei rischi che da quello dei tanti benefici oltre la contraccezione dei COC.

Rischi

COC e rischio di trombosi venosa profonda

Tutti i COC, proprio intrinsecamente per la componente estrogenica, sono dotati di un potenziale evento avverso raro ma in larga parte imprevedibile: la TVP e la successiva possibile evoluzione nella più grave embolia polmonare. Ciò si verifica perché l'etinilestradiolo (EE) agisce come un attivatore emostatico: poco dopo il suo assorbimento, esso tende ad aumentare i procoagulanti e diminuire gli anticoagulanti fisiologici, in particolare la proteina S. L'effetto specifico dipende dal tipo di estrogeno, aumenta quanto più alta è la quantità di EE utilizzato (circa 5 volte con dosi di 50 µg di EE, 2.5-4 volte con dosi di 30 µg di EE, 2-3 volte con dosi di 20 µg di EE rispetto alle non-utilizzatrici) (2) ed è variamente modulato dal tipo di progestinico.

Nell'ottobre del 2013, il Comitato di Farmacovigilanza dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) è stato chiamato ad esprimersi sul rischio di TVP dovuta ai COCs. Tale presa di posizione è stata dettata dal diffondersi nell'opinione pubblica di alcuni reports che puntavano il dito verso il rischio

troppo alto durante l'uso di alcune pillole di questo spiacevole e potenzialmente ad alto rischio effetto collaterale.

Un rigoroso processo di revisione del materiale disponibile in letteratura ha portato il comitato di esperti ad affermare che i potenziali benefici che i COCs possono dare in termini di protezione da gravidanze indesiderate continuano di gran lunga a superarne gli eventuali rischi di effetti collaterali. E' invece molto importante che sia il medico sia la paziente siano adeguatamente messi in allerta dei segni e sintomi della TVP, come forte dolore, intorpidimento e gonfiore dell'arto inferiore, o dispnea improvvisa, tosse e dolore toracico in caso di susseguente embolia, per fare in modo che la rara donna che li presenti possa accedere ad immediato consulto medico.

Il rischio di TVP con i COCs è comunque in generale molto basso e dipende dal tipo di progestinico che viene utilizzato. Su 10,000 donne che non assumono COCs, solo in 2 svilupperanno TVP nel corso di un anno di follow up. I progestinici che riescono a modulare meglio l'effetto dell'EE sul rischio di TVP sono quelli di I e II generazione [noretisterone (NETA) e levonorgestrel (LNG)]: 5-7 donne su 10,000 utilizzatrici in un anno svilupperanno TVP.

Il rischio aumenta con i progestinici di III generazione [gestodene (GSD), desogestrel (DSG) e il suo metabolita etonogestrel (ETN)] e con il dienogest (DNG) (aggiornamento gennaio 2019) ed il drospirenone (DRSP), in cui il rischio si attesterebbe su 8-12 su 10,000 donne all'anno. Per progestinici di ultimissima generazione quali il clormadinone acetato (CMA) e nomegestrolo acetato (NOMAc) i dati non sono ancora abbastanza chiari per arrivare ad una precisa valutazione.

Per riassumere durante l'utilizzo di COCs, quelli contenenti progestinici di I e II generazione, di cui gli unici ancora utilizzati sono quelli a base di LNG, hanno il minor rischio ad oggi dimostrato di sviluppare TVP, stimato in 5-7 casi su 10,000 (circa il doppio-triplo che nella popolazione generale). Con i progestinici di terza generazione o con il DRSP tale rischio è aumentato dal 50 al 100% (fino a 6 casi in più su 10,000 donne). La larga parte di questi dati è stata raccolta con pillole a base di EE $\geq 30 \mu\text{g}$: ovviamente con l'utilizzo di dosi più basse di EE il rischio è ulteriormente più

basso, teoricamente ancora più limitato in caso di utilizzo di COC contenenti estradiolo naturale (E2).

Di recente, infatti, lo studio internazionale di sorveglianza attiva "Sicurezza degli anticoncezionali: ruolo degli estrogeni" (INAS-SCORE) (3) ha studiato i rischi cardiovascolari associati all'uso del CHC contenente E2V/DNG rispetto ad altri basati sull'EE in un setting di routine clinica. Una coorte di oltre 50.000 nuovi utenti tra Europa e Stati Uniti è stata attivamente monitorata a cinque anni per il verificarsi di rari o inaspettati esiti avversi probabilmente correlati all'esposizione ai CHCs. Questo studio ha mostrato una significativa riduzione di circa il 60% di TVP e di circa il 50% di gravi eventi cardiovascolari nel gruppo E2V/DNG in confronto con gli altri CHCs con EE nel suo complesso (3). La differenza di rischio rispetto al COC contenente EE/LNG era solo una tendenza e non ha raggiunto la significatività statistica. Ciò richiederà uno studio più ampio ancora. C'è comunque una prova di non inferiorità, fornendo così una evidenza che il COC contenente E2 rappresenta oggi una delle migliori sicurezze disponibili, potendo utilizzare un progestinico con proprietà diverse rispetto al LNG.

Benefici

COC e rischio oncologico

Vi sono consolidati dati epidemiologici che dimostrano l'attività protettiva dei COC su alcuni tumori: in particolare il tumore dell'ovaio, dell'endometrio e del colon retto. Ancora dibattuto rimane l'effetto dell'utilizzo di COC sul rischio di tumore alla mammella.

- Tumori dell'ovaio

La più grande meta-analisi degli studi sull'argomento (4) che include dati su 23,257 casi e 87,303 controlli dimostra un rischio di carcinoma ovarico significativamente ridotto di circa il 27% nelle utilizzatrici di COC. Aggiustando per i fattori confondenti, il rischio relativo diminuisce del 20% per ogni 5 anni di utilizzo. L'esatto meccanismo di protezione non è stato del tutto chiarito:

l'inibizione dell'ovulazione, la soppressione dei livelli di gonadotropine, l'effetto diretto del progestinico e la riduzione della mestruazione retrograda potrebbero avere un ruolo. La riduzione del rischio si mantiene per più di 30 anni dalla sospensione. Quindi la protezione si mantiene anche nell'età in cui l'incidenza del tumore è più alta. Tale effetto si manifesta per tutti i tipi istologici di carcinoma epiteliale ovarico maligni e borderline, ad eccezione dell'istotipo mucinoso.

- **Tumore endometriale**

Esistono solide evidenze che dimostrano che l'utilizzo del COC riduca il rischio di carcinoma endometriale di circa il 50%. L'effetto protettivo aumenta all'aumentare della durata d'uso e persiste per più di 20 anni dopo la sospensione e durante la post-menopausa, periodo di maggior incidenza di tale neoplasia (5). Tale effetto vale per tutti i maggiori sottotipi istologici di carcinoma endometriale.

- **Tumore colon-rettale**

La meta-analisi di tutti gli studi caso-controllo e di coorte pubblicati sull'argomento dimostra nelle utilizzatrici di contraccettivo orale un significativo calo del rischio per carcinoma colon-rettale di circa il 18%, rispettivamente con RR di 0.85 (95%CI: 0.79-0.83) per il colon e 0.80 (95%CI: 0.70-0.92) per il retto (6). L'effetto sembra aumentare all'aumentare della durata d'uso e al diminuire degli anni dall'ultimo utilizzo.

- **Tumore della mammella**

L'associazione tra l'uso di COC ed il rischio di tumore mammario, il tumore più comune nelle donne, è sempre stato un argomento di grande dibattito. L'attuale conoscenza di questo argomento proviene da studi prospettici, che sono ben disegnati ma contraddittori, come dimostrato dagli ultimi risultati ancora contrastanti riportati di seguito.

Uno studio prospettico di coorte nazionale che ha coinvolto quasi 2 milioni di donne in Danimarca dimostra il legame tra l'uso di COC e l'aumento del rischio di cancro al seno (7). Il rischio è però aumentato di molto poco in termini assoluti: circa un tumore al seno in più è stato diagnosticato in ogni 7,690 donne che usano COC per 1 anno. Dati diversi emergono nella coorte inglese studiata da Iversen et al. (8), il più lungo studio prospettico degli effetti sulla salute dei COC nel mondo, in cui sono state osservate 46.000 donne reclutate nel Regno Unito per un massimo di 44 anni: tale studio ha dimostrato le utilizzatrici di COC corrono un rischio di tumore al seno vicino all'unità e quindi non aumentato rispetto alle non utilizzatrici.

- **Mortalità da causa oncologica**

Lo stesso studio inglese sopra menzionato non ha constatato rischio aumentato di morte per qualsiasi tipo di tumore nelle utilizzatrici di COC, anzi è stata trovata una significativa diminuzione del rischio del 12% (RR 0.88 95%CI:0.88-0.94) (9).

Possibili usi terapeutici del COC

Il COC rappresenta un'arma terapeutica fra le più importanti e versatili a disposizione del clinico nella donna in età riproduttiva in molteplici patologie, quali l'endometriosi, i segni di androgenizzazione e l'ovaio policistico, la menorragia e la dismenorrea e la sindrome premestruale.

- **Endometriosi**

L'endometriosi è una patologia che affligge fino al 10 % delle pazienti in età riproduttiva (10). Una paziente con endometriosi deve essere trattata con estro-progestinici o progestinici per tutto il tempo in cui non desidera una gravidanza. L'intervento chirurgico deve essere riservato solo in caso di precise indicazioni o prima della ricerca della gravidanza. Dopo intervento chirurgico per endometriosi infatti è descritta una percentuale di recidiva di circa il 10% all'anno per i primi 5 anni.

La pillola estro-progestinica è considerata un trattamento medico a lungo termine dell'endometriosi per il sollievo dell'intenso dolore pelvico cronico che questa patologia causa ed il miglioramento della qualità di vita delle pazienti (11). Tale tipo di trattamento presenta infatti ottima tollerabilità, minimi effetti metabolici ed un basso costo. Inoltre si è dimostrato che l'utilizzo post-chirurgico della pillola si associa ad un minor tasso di recidive ovariche di malattia e di dolore, soprattutto utilizzando regimi continuati (12).

- **Segni di androgenizzazione (seborrea, acne, irsutismo, alopecia) e ovaio policistico**

I COC riducono i segni di androgenizzazione inibendo la produzione androgenica delle ovaie ed innalzando la produzione di SHBG che diminuisce la biodisponibilità degli androgeni circolanti su peli e ghiandole sebacee. Il progestinico utilizzato in contraccezione combinata con maggior attività anti-androgenica è il ciproterone acetato (CPA), seguito dal DNG, dal DRSP e dal CMA.

Esiste l'evidenza scientifica che i COC sono efficaci nel ridurre lesioni infiammatorie e non infiammatorie dell'acne facciale, anche se esistono pochi dati sul confronto fra i diversi tipi di progestinico e con altri trattamenti disponibili (13). Sono stati approvati dall' US Food and Drug Administration quattro tipi di estro-progestinici per il trattamento dell'acne moderato (EE con noretindrone acetato, norgestimate, DNG e DRSP).

- **Menorragia (Ipermenorrea)**

Durante il trattamento con la pillola estro-progestinica l'endometrio dimostra una più bassa proliferazione ghiandolare ed è generalmente più sottile rispetto ad un normale ciclo ovulatorio con una riduzione della perdita mestruale. Si è dimostrata una riduzione del flusso di circa il 50% nei sanguinamenti mestruali eccessivi (> 80 ml), con un beneficio in termini di anemia sideropenica e ricorso ad isterectomie. Quando indicato la mestruazione può essere minimizzata o eliminata con l'utilizzo di efficaci regimi estesi di contraccezione ormonale (14).

- **Dismenorrea**

Nella paziente con dolore mestruale che desidera anche un controllo delle nascite con un trattamento contraccettivo, il COC deve rappresentare il trattamento di prima scelta.

Una recente meta-analisi sull'argomento (15) prende in considerazione dieci Trials Randomizzati Controllati (RCT) di cui sei che comparano differenti formulazioni di contraccettivo con placebo e quattro che comparano differenti formulazioni fra di loro; non ci sono studi che comparino il contraccettivo con il FANS. Si conclude che sia le basse che le medie dosi di estrogeni sono più efficaci del placebo. Non c'è evidenza di una differenza significativa fra i diversi progestinici, anche se quelli di terza generazione sembrano più efficaci.

Conclusioni

I dati qui riportati dimostrano chiaramente che i COC, mentre proteggono efficacemente dalle gravidanze indesiderate, forniscono moltissimi benefici extra-contraccettivi in termini di protezione oncologica e di trattamento di molte malattie dell'età riproduttiva: per questo motivo, gli effetti benefici che ci aspettiamo durante il loro utilizzo continuano di gran lunga a superare l'eventuale rischio di rari effetti collaterali.

Referenze

- 1) Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: establishes and emerging noncontraceptive health benefits. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(4 Suppl):S4-8.
- 2) de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database System Rev* 2014; Mar 3: CD010813.
- 3) Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94:328–339.

- 4) Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303-314.
- 5) Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50.
- 6) Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489-98.
- 7) Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-2239.
- 8) Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):580.e1-580.e9.
- 9) Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of OC: cohort data from the RCGP's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- 10) Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18:177–200.
- 11) Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-1.
- 12) Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, Facchinetti F. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(1):61-70.
- 13) Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *The Cochrane Collaboration* 2009;8:CD004425.

- 14) Sulak PG, Carl J, Gopalakirshnan I, Coffee A, Kuhl TJ. Outcomes of extended oral contraceptive regimens with a shortened hormone free interval to manage breakthrough bleeding. *Contraception* 2004;70:281-287.
- 15) Wong CL, Farquhar C, Robert H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea. *The Cochrane Collaboration* 2009;7:CD002120.
- 16) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *The Cochrane Collaboration* 2009;15:CD006586.