



**CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA,
SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE**
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. 0649904160- FAX 0649904170

Salute della Donna

Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro-progestinici in età riproduttiva

CONFERENZA NAZIONALE DI CONSENSO

Roma, 18-19 settembre 2008

Aula Pocchiari

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299

1. Quali sono i rischi associati all'uso di EP?

La contraccezione con estro-progestinici (EP), utilizzata su scala mondiale da milioni di donne da oltre 40 anni, è efficace, ben tollerata con bassa frequenza di complicanze.

Tra queste la più rilevante è la trombosi venosa.

Nelle donne in età fertile si tratta di un evento molto raro. Pur non essendo disponibili dati certi per l'Italia, è stimabile complessivamente attorno a 4-7 casi l'anno ogni 10.000 donne, dei quali 1-2 casi sono attribuibili alla pillola EP.

La contraccezione EP produce anche un aumento molto piccolo del rischio di trombosi arteriosa, stimabile tra 0,06 e 0,4 casi/anno ogni 10.000 donne rispetto a un rischio di base di circa 2 casi ogni 10.000 donne in età fertile.

Nel resto del presente documento, visto il bassissimo rischio arterioso, ci si concentrerà solo sul rischio di trombosi venosa.

2. Quali sono i fattori che condizionano l'entità del rischio trombotico venoso nelle donne che assumono contraccettivi EP?

I principali fattori che aumentano il rischio di trombosi venosa, nelle donne che assumono contraccettivi EP, sono:

<u>Fattori individuali</u>	<u>Fattori intercorrenti</u>
precedenti episodi trombotici	Intervento chirurgico
familiarità	Immobilità prolungata
obesità (BMI =30)	Traumi
trombofilia ¹	Puerperio (i primi 21 giorni)

Il rischio di trombosi venosa con i contraccettivi EP di “terza generazione” (contenenti desogestrel o gestodene come progestinico) è circa doppio rispetto a quelle di “seconda generazione” (levonorgestrel).

Il rischio di trombosi venosa associato all'uso di EP è maggiore durante il primo anno in cui una donna inizia per la prima volta ad assumere un qualunque tipo di contraccettivo EP.

¹ La trombofilia può essere definita come un aumento della tendenza alla trombosi causata da ipercoagulabilità del sangue di origine congenita o acquisita.

3. Quali strategie raccomandare per ridurre le complicanze trombotiche?

Prima di iniziare una contraccezione con EP si raccomanda :

- La raccolta di una anamnesi personale e familiare con particolare attenzione agli eventi trombotici
- L'offerta attiva di informazione e la discussione con la donna sul rischio individuale di trombosi e sulla possibilità di ridurlo.

Non si raccomanda, né prima di prescrivere un contraccettivo EP né durante l'uso, l'esecuzione routinaria di:

- esami ematochimici generici
- test generici di coagulazione
- test specifici per trombofilia (compresi i test genetici)

Anche in presenza di anamnesi familiare positiva per eventi trombotici, al fine di prescrivere una contraccezione EP, non si raccomanda l'esecuzione dei test specifici per trombofilia

Al momento della prescrizione, si raccomanda un contraccettivo a minor rischio trombotico (progestinico di II generazione con 20-30 mcg di estrogeni)

4. Quali test sono disponibili per l'identificazione del rischio trombotico e con quale validità?

Rispetto ai più comuni test ematochimici, i test specifici di trombofilia presentano globalmente una maggiore complessità che si associa a una più alta variabilità dei loro risultati.

Nella pratica corrente è stato riscontrato un elevato tasso di errore diagnostico per ridurre il quale se ne raccomanda l'esecuzione solo in laboratori qualificati.

In aggiunta a questi limiti, lo scarso valore predittivo dei test di predisposizione genetica o acquisita è il motivo per cui non se ne raccomanda l'uso di routine.

In considerazione della alta utilizzazione, il più delle volte inappropriata, dei test di predisposizione genetica se ne elencano i tipi e le loro caratteristiche principali.

A. I seguenti test identificano una predisposizione genetica alla trombosi:

1. mutazione fattore V Leiden (eterozigote/omozigote)
2. mutazione protrombina G20210A (eterozigote/omozigote)
3. proteina C
4. proteina S
5. antitrombina

Le prime due alterazioni sono relativamente frequenti nella popolazione generale (3% circa ciascuna) ma aumentano di poco il rischio assoluto di trombosi. Le altre tre

alterazioni sono invece molto più rare (prevalenza dallo 0,02% allo 0,5%) ma aumentano più decisamente il rischio assoluto.

Altri test disponibili non identificano condizioni genetiche per le quali sia documentato un aumentato rischio trombotico e sono pertanto in ogni caso sconsigliati.

B. I seguenti test identificano una predisposizione acquisita alla trombosi:

1. anticoagulante tipo lupus (LAC)
2. anticorpi antifosfolipidi
3. fattore VIII
4. omocisteinemia

Questi fattori di rischio sono più frequenti di quelli precedenti e comportano un aumento di rischio variabile, maggiore per i primi tre e minore per l'iperomocisteinemia.

5. Quali sono le implicazioni cliniche, psicologiche e organizzative in caso di una applicazione su vasta scala dei test per la valutazione del rischio trombotico?

Pur non essendo raccomandata, la utilizzazione dei test sta diventando una pratica diffusa.

Sul piano clinico, la loro scarsa predittività li rende a rischio di sovradiagnosi e di eccessiva medicalizzazione, in caso di applicazione su vasta scala.

Un risultato negativo potrebbe essere falsamente rassicurante.

Un risultato positivo potrebbe scoraggiare l'uso di contraccezione EP in donne che potrebbero giovarsene.

In particolare, la mutazione eterozigote del fattore V Leiden o della protrombina (alterazioni che rappresentano le mutazioni più frequenti) e la carenza di proteina C costituiscono rischio da confrontare coi potenziali benefici della contraccezione EP da valutare caso per caso.

Invece, il deficit congenito di antitrombina, la omozigosi e la doppia eterozigosi (fattore V e protrombina) nonché i difetti multipli costituiscono alterazioni molto rare che comportano un rischio trombotico più alto, tale da sconsigliare l'uso di EP.

Infine per quanto riguarda le alterazioni genetiche di proteina S non ci sono informazioni sufficienti per una chiara raccomandazione.

Sul piano psicologico, l'esecuzione e l'esito positivo dei test sembrano non avere un impatto avverso nella maggioranza delle donne in contesti nei quali era fornito un adeguato counselling pre e post test.

Pertanto, è fortemente raccomandato offrire un *counselling* adeguato nel momento precedente al test e al momento della comunicazione del risultato.

Un medico che applicando le raccomandazioni di questa CC prescriva la contraccezione EP senza richiedere l'esecuzione di test di predisposizione genetica segue una buona pratica clinica.

Sul piano organizzativo, l'inappropriata diffusione di questi test comporta costi non giustificati per il SSN e per i cittadini.

6. Che informazione dare alle donne che intendono iniziare una contraccezione EP sul rischio di trombosi venosa?

Occorre informare la donna sui seguenti argomenti:

- la trombosi venosa in età fertile è molto rara
- la contraccezione EP aumenta il rischio di circa 2 volte ma il rischio assoluto rimane molto piccolo (1-2 casi all'anno ogni 10.000 donne; a titolo di confronto, il rischio di trombosi venosa in gravidanza è intorno a 6 casi ogni 10.000 gravidanze).
- il rischio non è uguale in tutte le donne
- il rischio è più elevato durante il primo anno d'uso
- il rischio non è uguale per tutti i contraccettivi EP
- interventi chirurgici, traumi e immobilità prolungata aumentano il rischio e richiedono che la donna segnali al medico che sta assumendo EP
- gli stili di vita salutari riducono il rischio trombotico
- i test per individuare la predisposizione al rischio sono molto usati ma non sono raccomandati

Tutte queste informazioni andrebbero date con l'intento di facilitare una decisione consapevole da parte della donna sia riguardo la prescrizione di EP sia di eventuali test di predisposizione.

7. Quale informazione è necessaria per le donne positive ai test specifici per trombofilia?

In caso di avvenuta esecuzione di test specifici per trombofilia, occorre informare la donna sui seguenti argomenti:

- Complessità, variabilità e possibilità di errore diagnostico
- scarso valore predittivo
- rischio di rinuncia alla contraccezione EP
- possibilità di falsa rassicurazione e di sovradiagnosi
- rischio di ansia
- possibilità di prevenzione della trombosi

Si raccomanda in ogni caso che tutte le informazioni siano offerte attivamente prima della eventuale esecuzione del test.

8. Quali misure di politica sanitaria sono auspicabili per la prevenzione delle complicanze trombotiche nelle utilizzatrici di EP?

Considerata la carenza di conoscenze epidemiologiche, in particolare italiane, su molti aspetti affrontati dalla conferenza di consenso, si raccomanda l'esecuzione di studi epidemiologici sul rischio trombotico venoso e sui fattori che lo influenzano in particolare la contraccezione EP.

Tali studi dovrebbero rappresentare una delle priorità del sistema sanitario per il finanziamento della ricerca indipendente.

In considerazione del minor rischio trombotico attribuibile ai contraccettivi EP a basso contenuto estrogenico e contenenti levonorgestrel si raccomanda la revisione della politica di rimborsabilità con l'inserimento in fascia A dei prodotti a minor rischio.

In considerazione della grande variabilità dei risultati e del tasso di errore dei test di trombofilia, si raccomanda la attivazione di politiche di accreditamento e di controllo di qualità dei laboratori a livello regionale.

E' fondamentale che le autorità sanitarie italiane si impegnino in una campagna di comunicazione per informare i professionisti sanitari sulle presenti raccomandazioni, in particolare relativamente all'uso inappropriato dei test specifici di predisposizione genetica e acquisita.

Si raccomanda che il sistema sanitario si impegni a vari livelli nella informazione alle donne sull'uso sicuro della contraccezione EP.