

T. Battaglioli · I. Martinelli

Contracezione orale e trombosi cerebrale

Riassunto È noto da diversi anni che i contraccettivi orali si associano ad un aumentato rischio di sviluppare trombosi venosa e arteriosa, tra cui la trombosi dei seni venosi cerebrali e l'ictus ischemico. L'incidenza annuale di queste patologie nelle donne in età fertile è bassa ed il rischio assoluto rimane basso anche nelle donne che utilizzano contraccettivi orali. Allo scopo di ridurre le complicanze trombotiche, la composizione di questi preparati è cambiata sia nel quantitativo di estrogeno sia nel tipo di progestinico. Ciononostante, il rischio persiste anche con i preparati più recenti. Il rischio di trombosi venosa cerebrale è particolarmente elevato nelle donne portatrici di trombofilia mentre il rischio di ictus ischemico lo è nelle donne con più di 35 anni, ipertese, in sovrappeso e fumatrici.

Parole chiave Contraccettivi orali · Trombosi cerebrale · Trombofilia

T. Battaglioli (✉) · I. Martinelli
Centro Emofilia e Trombosi "A. Bianchi Bonomi"
Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS
Via Pace 9, I-20122 Milano, Italia
e-mail: tullia.battaglioli@unimi.it

Introduzione

È noto sin dagli anni '60 che i contraccettivi orali (CO) aumentano il rischio di trombosi, sia venosa che arteriosa [1]. Questa osservazione risale al periodo in cui erano in uso i CO di cosiddetta prima generazione, contenenti alte dosi di estrogeno (da 50 a 150 µg). Allo scopo di ridurre il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) associato all'uso di CO, nel corso degli anni ne è stata cambiata la composizione, riducendo gradualmente il dosaggio della componente estrogenica dai 150 µg dei primi CO, ai 20–30 µg dei CO attualmente in uso. Numerosi studi hanno mostrato una riduzione del rischio di trombosi con la riduzione del contenuto di estrogeno: da un incremento del rischio di 10 volte associato all'uso di preparati contenenti più di 50 µg di estrogeno, si è passati ad un incremento del rischio di 4 volte con i CO a dosaggio inferiore [1]. Successivamente è stato osservato che anche il tipo di progestinico è un determinante importante del rischio. Sulla base del tipo di progestinico, i CO vengono classificati in 3 generazioni: i preparati più vecchi contenevano un progestinico di prima generazione come lynestrenol, noretinodrel o noretisterone; i CO con progestinico di seconda generazione sono stati introdotti negli anni '70 e contengono norgestrel, levonorgestrel o norgestrione; quelli di terza generazione sono stati introdotti a metà degli anni '80 e contengono desogestrel, gestodene o norgestimate. I CO di terza generazione sono 2–3 volte più trombogenici delle pillole di seconda generazione [2]. I CO influenzano la coagulazione e la fibrinolisi con un effetto netto procoagulante, inducendo significative variazioni delle concentrazioni di vari fattori e degli inibitori fisiologici della coagulazione: aumentano i livelli plasmatici dei fattori VII, IX, X, XII e XIII della coagulazione, si riducono i livelli di proteina S e, in misura minore, di anti-trombina e si viene a determinare una resistenza acquisita alla proteina C attivata [1]. Il maggiore effetto procoagu-

lante dei CO di terza generazione rispetto a quelli di seconda generazione è dovuto ad una minore efficacia dei primi nel controbilanciare gli effetti procoagulanti degli estrogeni [2].

Contraccettivi orali e trombosi venosa cerebrale

La trombosi venosa cerebrale (TVC) è una manifestazione rara di TEV, grave e potenzialmente invalidante, con una mortalità in acuto che secondo alcuni studi raggiunge il 30%. Tra le malattie cerebrovascolari la TVC si caratterizza con l'esordio variabile e il decorso imprevedibile, ma spesso favorevole. La sua incidenza non è nota ma è stimata essere di circa 4 casi su 1 000 000 abitanti/anno, molto inferiore quindi all'incidenza stimata del TEV inteso come trombosi venosa profonda degli arti inferiori ed embolia polmonare stimata di circa 1 caso ogni 1000 abitanti/anno. Tra i fattori di rischio per TVC vi sono cause locali infettive quali sinusiti sfenoidali ed etmoidali, ascessi dentali e meno spesso otiti medie, cause traumatiche, neoplasie e i comuni fattori di rischio genetici o transitori per TEV. I fattori genetici s'identificano nella trombofilia ereditaria, che comprende i *deficit* degli anticoagulanti naturali antitrombina, proteina C, proteina S e le mutazioni G1691A del gene del fattore V della coagulazione (fattore V Leiden) e G20210A del gene della protrombina. Altra causa di trombofilia è l'iperomocisteinemia moderata o lieve che è determinata da fattori genetici (mutazioni a carico dei geni che codificano per gli enzimi del metabolismo della metionina) e/o acquisiti (*deficit* di vitamine del complesso B o di folati). I fattori di rischio acquisiti o transitori sono le neoplasie, gli anticorpi antifosfolipidi, gli interventi chirurgici, i traumi, l'immobilizzazione prolungata, la gravidanza, il puerperio e l'uso di estrogeni.

Nelle donne in età fertile dei paesi occidentali la causa più importante di TEV e anche di TVC è l'uso di CO. L'associazione tra CO e TVC è stata osservata negli anni '70 e più recentemente due studi caso-controllo di cui uno italiano [3] e uno olandese [4] l'hanno confermata, stimando un aumento del rischio di 13–20 volte nelle donne utilizzatrici di CO. Nelle donne con difetti trombofilici il rischio di TVC associato all'uso di CO è più elevato [3, 4]. Nello studio caso-controllo italiano la mutazione della protrombina risultava essere associata ad aumento del rischio di TVC di circa 10 volte, l'uso di CO di circa 20 volte; il rischio aumentava fino a 150 volte nelle donne con la mutazione della protrombina che facevano uso di CO, indicando un'interazione di tipo moltiplicativo tra questi due fattori di rischio. Anche nelle donne con iperomocisteinemia il rischio di TVC associato ai CO è maggiore: in un recente studio l'iperomocisteinemia aumentava il rischio di TVC di circa 5 volte, l'uso di CO di circa

7 volte e il rischio aumentava fino a 20 volte nelle donne con entrambi i fattori di rischio indicando un'interazione di tipo additivo [5]. Analogamente a ciò che è stato osservato per la trombosi venosa profonda degli arti inferiori, i CO di terza generazione sono associati ad un aumento del rischio di TVC di due volte maggiore rispetto ai CO seconda generazione [4]. Non vi sono dati sull'eventuale associazione tra rischio di TVC associato all'uso di CO e altri fattori di rischio quali fumo, obesità, storia familiare per TEV.

Contraccettivi orali e trombosi arteriosa cerebrale

L'associazione tra uso di CO e *ictus* cerebrale ischemico è stata osservata negli anni '70 e studi più recenti hanno stimato un aumento del rischio di *ictus* ischemico di circa 3 volte nelle donne che utilizzano CO rispetto alle donne non utilizzatrici [6]. Analogamente a ciò che accade per il TEV, il rischio si riduce diminuendo il contenuto di estrogeno: da un aumento del rischio di 4 volte associato ai CO con più di 50 µg di estrogeno si è passati ad un aumento di 2 volte con i CO con meno di 50 µg di estrogeno [7]. Non sembra invece esservi differenza tra i CO con 50 µg e quelli con 30 µg di estrogeno [8]. È ancora controverso se i CO con progestinico di terza generazione, che hanno un effetto favorevole sul profilo lipidico [9], conferiscano un minor rischio di *ictus* rispetto ai CO di seconda generazione [6–8, 10–12]. L'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità, il fumo e l'età maggiore di 35 anni aumentano il rischio di *ictus* associato all'uso di CO [8]. L'emicrania, fattore di rischio riconosciuto per l'*ictus* ischemico, aumenta il rischio di *ictus* di 16 volte nelle donne che utilizzano CO, indicando un'interazione di tipo moltiplicativo tra questi due fattori [13]. La trombofilia secondaria alla presenza di fattore V Leiden o alla mutazione G20210A del gene della protrombina non sembra influenzare il rischio di *ictus* associato all'uso di CO. In donne con meno di 35 anni l'*ictus* ischemico è un evento raro, la sua incidenza annuale è 1–2,5 casi su 10 000 e pertanto il rischio assoluto di *ictus* nelle donne che utilizzano CO resta basso [6].

Bibliografia

1. Martinelli I, Battaglioli T, Mannucci PM (2003) Pharmacogenetic aspects of the use of oral contraceptives and the risk of thrombosis. *Pharmacogenetics* 13:589–594
2. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM et al (2004) Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Bood* 103:927–933
3. Martinelli I, Sacchi E, Landi G et al (1998) High risk of cere-

- bral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 338:1793–1797
4. De Bruijn SFTM, Stam J, Koopman MMW et al (1998) Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *Br Med J* 316:589–592
 5. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P et al (2003) Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 102:1363–1366
 6. WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception (1996) Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre case-control study. *Lancet* 348:498–505
 7. Lindegaard Ø, Kreiner S (2002) Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 65:197–205
 8. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA et al (2002) Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 33:1202–1208
 9. Godsland IF, Crook D, Simpson R (1990) The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 323:1375–1381
 10. Heinemann LAJ, Lewis MA, Spitzer WO et al (1998) Thromboembolic stroke in young women. A european case-control study on oral contraceptives. *Contraception* 57:29–37
 11. Lindegaard Ø, Kreiner S (1998) Cerebral thrombosis and oral contraceptives. A case-control study. *Contraception* 57:303–314
 12. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM et al (1999) Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. *Lancet* 354:301–302
 13. Chang CL, Donaghy M, Poulter N et al (1999) Migraine and stroke in young women: case-control study. *Br Med J* 318:13–18