



**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

Documento di consenso

19 febbraio 2009

Esperti invitati alla Conferenza

Inquadramento epidemiologico

Epidemiologia prescrittiva dei diversi tipi di estroprogestinici (EP) nella realtà italiana e differenze rispetto ad altri Paesi; indicazioni, modalità di utilizzo e profilo benefico/rischio.

Relatore: *Prof. Emilio Arisi, Trento. Coautori: Prof. Annibale Volpe, Modena; Prof. Rosanna Abbate, Firenze; Dr. Fabio Parazzini, Milano*

Incidenza di trombosi in età fertile; rischio attribuibile all'uso di EP; prevalenza delle anomalie coagulatorie trombofiliche e rischi associati di trombosi.

Relatore: *Dr. Ida Martinelli, Milano. Coautori: Dr. Alberto Tosetto, Vicenza; Dr. Paolo Bucciarelli, Milano; Dr. Giancarlo Castaman, Vicenza; Prof. Fabio Facchinetti, Modena*

Quali i possibili/auspicabili criteri generali per ridurre l'incidenza di complicanze trombotiche

Rassegna delle principali Linee Guida nazionali e internazionali pubblicate sull'argomento. Relatore: *Prof. Valerio De Stefano, Roma. Coautori: Prof. Anna Maria Paoletti, Cagliari; Dr. Elvira Grandone, San Giovanni Rotondo; Dr. Francesco Nonino, CeVEAS, Modena*

Raccomandazioni prodotte da istituzioni sanitarie o società scientifiche: possibili ricadute sul profilo di responsabilità.

Relatore: *Prof. Ernesto D'Aloja, Cagliari. Coautori: Dr. Mariarosaria Di Tommaso, Firenze*

Efficacia e limiti dei possibili criteri personali e familiari: presenza/assenza di fattori di rischio aggiuntivi.

Relatore: *Dr. Benilde Cosmi, Bologna. Coautori: Dr. Marco Marietta, Modena; Prof. Chiara Benedetto, Torino; Dr. Gian Battista Allais, Torino*

Vantaggi e limiti della diagnostica per trombofilia

Ruolo e limiti della diagnostica di laboratorio routinaria per il rischio trombotico (test funzionali e genetici): predittività e affidabilità dei test.

Relatore: *Dr. Cristina Legnani, Bologna. Coautori: Prof. Armando Tripodi, Milano; Dr. Daniela Tormene, Padova*

È utile effettuare test ematochimici routinari prima e/o durante l'assunzione di EP? Ricadute assistenziali della diagnostica per trombofilia in relazione ad altre situazioni di rischio nel corso della vita.

Relatore: *Prof. Vincenza Bruni, Firenze. Coautori: Prof. Franca Fruzzetti, Pisa; Prof. Lino Del Pup, Aviano; Prof. Angelo Cagnacci, Modena; Dr. Alberto Zambon, Padova; Dr. Simonetta Pagliani, Milano*

Implicazioni di una eventuale applicazione su larga scala di diagnostica di laboratorio per trombofilia

Possibili ricadute sulle scelte successive della donna (asintomatica) con diagnosi di trombofilia: effetti della diagnosi di condizione trombofilica sui comportamenti pratici e sugli aspetti psicologici.

Relatore: *Prof. Ricci-Bitti, Bologna. Coautori: Prof. Maurizio Margaglione, Foggia; Dr. Tiziana Frusca, Brescia; Prof. Paolo Simioni, Padova; Prof. Pasquale Martinelli, Napoli*

Potenziali benefici e limiti dell'applicazione su larga scala della prescrizione di EP; quali contenuti per l'informazione alle donne.

Relatore: *Prof. Salvatore Panico, Napoli. Coautori: Dr. Rossella Nappi, Pavia; Prof. Paola Mandich, Genova; Dr. Giovanni Cavalli, Milano; Prof. Andrea Tranquilli, Ancona; Dr. Paolo Chiodini, Napoli*

Panel giuria

Roberto Satolli	<i>Chairman</i>
Sylvie Coyaud	<i>Giornalista scientifica</i>
Piergiorgio Crosignani	<i>Ginecologo</i>
Gianfranco Domenighetti	<i>Esperto di salute pubblica</i>
Serena Donati	<i>Ginecologa</i>
Silvia Fargion	<i>Internista</i>
Patrizia Iaccarino	<i>Medico di medicina generale</i>
Lucio Luzzatto	<i>Genetista</i>
Marina Maggini	<i>Epidemiologa</i>
Nicola Magrini	<i>Farmacologo</i>
Pier Mannuccio Mannucci	<i>Esperto in trombosi</i>
Anna Maria Messa	<i>Rappresentante delle donne</i>
Raffaella Michieli	<i>Medico di medicina generale</i>
Gualtiero Palareti	<i>Esperto in trombosi</i>
Silvana Quadrino	<i>Psicologa/esperta di counselling</i>

Comitato di scrittura

Roberto Satolli (*coordinatore*), **Patrizia Iaccarino**, **Nicola Magrini**, **Pier Mannuccio Mannucci**, **Raffaella Michieli**, **Francesco Nonino**, **Gualtiero Palareti**, **Silvana Quadrino**.

Segreteria scientifica

A cura della U.O. di **angiologia e malattie della cagulazione**, Azienda ospedaliero-universitaria **Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna** e della **Fondazione Marino Golinelli**, che seguiranno la preparazione del materiale da parte degli esperti, la circolazione delle bozze delle relazioni degli esperti e cureranno i rapporti con la segreteria organizzativa.

Segreteria organizzativa

Franca D'Angelo, Istituto superiore di sanità – CNESPS, Reparto di epidemiologia clinica e linee guida, Roma

* le affiliazioni di ciascun partecipante sono indicate in Appendice 3

1. Quali sono i rischi associati all'uso di estro-progestinici?

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

La “pillola” rappresenta probabilmente la forma universalmente più nota di contraccezione ormonale ed è divenuta il simbolo sia dei programmi di pianificazione familiare in generale, sia – più specificamente – di contraccezione ormonale.

I programmi di pianificazione familiare, largamente basati sull'utilizzo della pillola anticoncezionale, vengono considerati tra gli interventi di salute pubblica più importanti del ventesimo secolo, tanto che la contraccezione e la pianificazione familiare sono diventate parte integrante della salute della donna. L'utilizzo di contraccettivi per la prevenzione di gravidanze indesiderate si è ripetutamente dimostrato come un intervento dotato di grande costo-efficacia relativamente alla allocazione di risorse sanitarie. (Blumenthal 2008)

Negli ultimi 30 anni vi sono stati significativi progressi nello sviluppo di nuove tecnologie contraccettive efficaci, ottimamente tollerate e con sempre meno rischi per la donna, tra cui una transizione dai contraccettivi orali ad alto dosaggio verso quelli a minor dosaggio ormonale, e dai dispositivi intrauterini inerti a quelli con rilascio di levonorgestrel. (WHO 2004) Il contenuto di estrogeni dei metodi di contraccezione ormonale combinata si è gradualmente ridotto, e attualmente viene considerato come standard un contenuto di etinilestradiolo pari o inferiore a 35 microgrammi, mentre i contraccettivi ormonali contenenti dosi maggiori di estrogeni vengono prescritti solamente in circostanze particolari (per esempio in donne sottoposte a terapie con farmaci antiepilettici). (Blumenthal 2008)

I contraccettivi orali EP sono stati oggetto di valutazioni a lungo termine e sono probabilmente tra i farmaci maggiormente studiati. La loro tollerabilità e sicurezza sono ampiamente provate, specie in relazione ai rischi connessi con una gravidanza indesiderata. Si può affermare che la contraccezione ormonale combinata può essere utilizzata ininterrottamente senza rischi in donne sane non fumatrici, per tutta l'età riproduttiva fino alla menopausa. (Blumenthal 2008)

I benefici dell'utilizzo di EP a scopo contraccettivo riguardano non solo le gravidanze indesiderate evitate, ma la salute della donna in generale. Tra i vantaggi non contraccettivi degli EP vanno

annoverate la riduzione dei sintomi associati al ciclo mestruale, della durata del sanguinamento e delle perdite ematiche. (Blumenthal 2008)

In Italia, tra il 1982 e il 2007, parallelamente all'incremento nell'utilizzo di EP (dal 5,2% al 16,1% delle donne in età fertile) si è avuto un decremento delle interruzioni volontarie di gravidanza del 45,9% (Ministero della Salute 2008).

L'utilizzo di EP a scopo contraccettivo si associa anche a benefici in termini di riduzione del rischio di patologie della sfera riproduttiva. E' stato osservato che l'assunzione di EP si associa a una riduzione del rischio di sviluppare neoplasie maligne nella misura di 45 ogni 100.000 donne/anno, beneficio che si nota soprattutto nelle donne tra i 50 e i 59 anni di età (Hannaford 2007)

Considerando tipologie specifiche di tumore, numerosi studi hanno mostrato che l'uso della pillola si associa a una marcata riduzione della frequenza di carcinoma ovarico e dell'endometrio, rispettivamente del 40% e del 50% (Sherif 1999) e a una riduzione del 50%-80% del rischio relativo di cisti ovariche. (Vessey, 1987)

I principali rischi associati all'uso cronico di contraccettivi orali consistono in un aumento della frequenza di tumore al seno (3 casi in più ogni mille donne che fanno uso di contraccettivi orali per 8 anni), al collo dell'utero (2 casi per mille in più) e al fegato (0,7 casi per mille in più). (Burkman 2004)

Va inoltre sottolineato che, in relazione al lungo periodo di assunzione di contraccettivi di queste casistiche, le frequenze osservate sono molto basse. Uno studio condotto su 17.000 donne seguite per circa 480.000 anni/donna ha inoltre osservato che la mortalità totale per le donne che assumono contraccettivi è inferiore rispetto alle donne che non li assumono (*rate ratio* 0,89; IC 95% 0,77-1,02), mentre in chi fuma più di 15 sigarette al giorno la mortalità raddoppia rispetto alle non fumatrici (*rate ratio* 2,14; IC 95% 1,81-2,53). (Vessey 2003)

I dati disponibili mostrano che il rischio di malattie neoplastiche associato all'uso di contraccettivi orali è molto basso, e comunque non condiziona la sopravvivenza delle donne che ne fanno uso rispetto a quelle che non li assumono.

1.2 - Tra le rare complicanze associate alla contraccezione con EP, la più rilevante è la trombosi venosa (TV). 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, 1-2 dei quali sono attribuibili alla pillola EP.

Dati da casistiche europee mostrano una incidenza annuale complessiva di TV in donne in età fertile variabile da 3,6 casi/10.000 in una fascia di età compresa tra 15 e 44 anni (Samuelsson 2004) a 7

casi/10.000 in una fascia di età compresa tra 20 e 49 anni (Silverstein 1998) In altre parole, ogni anno si verificano tra 4 e 7 casi di eventi trombotici venosi ogni 10.000 donne in età fertile.

Il rischio di tromboembolie venose in donne che non assumono EP è basso e aumenta con l'età. Casistiche europee mostrano che l'incidenza di eventi tromboembolici venosi idiopatici varia da 0,5 casi ogni 10.000 donne/anno all'età di 20 anni, fino a 5 casi ogni 10.000 donne/anno all'età di 50 anni. (Skouby 2002)

I dati di incidenza di TV nelle donne italiane provengono essenzialmente da uno studio (Tosetto 2003) i cui risultati suggeriscono una incidenza annuale complessiva di circa 4 casi ogni 10.000 donne nella fascia di età compresa tra 18 e 39 anni, dei quali 1-2 possono essere considerati "idiopatici" (cioè non attribuibili a cause specifiche quali interventi chirurgici o traumi) e 1-2 possono essere attribuiti all'uso di EP. Questo studio italiano è stato effettuato in un'area geografica ristretta (una provincia della regione Veneto), e la trasferibilità dei risultati al contesto nazionale è limitata.

Il rischio di sviluppare trombosi venose in corso di terapia con EP è condizionato sia dalla componente estrogenica (quantità) che da quella progestinica (tipo di molecola).

Il contenuto di estrogeni del preparato assunto è direttamente proporzionale al rischio di trombosi venosa, con *odds ratio* (OR) che variano da 1,0 per preparati che contengono fino a 40 microgrammi, a 1,6 per preparati con contenuto di estrogeni pari a 50 microgrammi (Lidegaard 2002). I progestinici cosiddetti di "terza generazione" (a base di desogestrel e gestodene) si associano a un rischio di trombosi venosa circa doppio rispetto ai progestinici di "seconda generazione" (a base di norgestrel e levonorgestrel). (Helmerhorst 1997)

1.3 - 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.

In donne sane e non fumatrici il rischio di infarto miocardico non sembra aumentare durante l'utilizzo di EP, mentre in donne fumatrici di età superiore a 35 anni, il rischio aumenta, controindicando l'uso di EP in questa popolazione. (Blumenthal 2008)

Dati estrapolati dal progetto CUORE fanno stimare in un totale di 2.803 i casi annui attesi complessivamente in Italia di eventi cardiovascolari arteriosi nella fascia di popolazione femminile di età compresa tra 15 e 49 anni.

L'incremento assoluto di rischio di trombosi arteriosa attribuibile alla assunzione di EP è estremamente basso: da 0,06 a 0,4 casi per 10.000 pazienti-anno (Gillum 2000, Baillargeon 2005, Chan 2004) e si concentra essenzialmente tra le donne portatrici di altri fattori di rischio associati (soprattutto fumo e ipertensione arteriosa).

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

Bibliografia

- Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3863-70
- Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol.* 2008;112:670-84
- Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4 Suppl):S5-22
- Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741-7
- Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:72-8
- Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;78(1):327-33
- Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception.* 2002;65(3):187-96
- Ministero della Salute. Relazione del Ministro della Salute sulla attivazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria della gravidanza (legge 194/78) – Dati preliminari 2007, dati definitivi 2006. Roma, 21 Aprile 2008.
- http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_804_allegato.pdf (accesso 14 novembre 2008)
- Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:674-81
- Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:S343-8
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3r. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.
- Skouby SO, Jespersen J, Klufft C, Lowe GD, Norris L, Samsioe G, Stevenson J; Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2002;7(4):185-98.
- Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1724-9
- Vessey M, Metcalfe A, Wells C, McPherson K, Westhoff C, Yeates D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6586):1518-20.
- Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003;362(9379):185-91
- WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (WHO Third Edition, 2004) World Health Organization, Geneva www.who.int/reproductive-health/publications/mec/ (accesso 12 novembre 2008)

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

2.1 - 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>
età	intervento chirurgico
precedenti episodi trombotici	immobilità prolungata
familiarità	traumi
obesità (BMI \geq30)	puerperio (le prime 4-6 settimane)
trombofilia¹	

La stima dell'incremento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) associato alla presenza di fattori di rischio transitori (per esempio: chirurgia, traumi, puerperio, eccetera.) in donne utilizzatrici di EP è difficilmente quantificabile, non essendo accuratamente definita nei vari studi la presenza di tali condizioni. Uno studio caso-controllo "nested" su quasi 1.000 donne ha osservato un'associazione indipendente tra diverse condizioni (chirurgia, fratture degli arti inferiori, traumi, tumori) considerate globalmente e il rischio di TEV in donne utilizzatrici di EP (OR 17, 95%CI 6,5-46) (Black 2002).

2.2 - 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" (contenenti levonorgestrel).

2.3 - 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. Sin dalla fine degli anni Sessanta è stato riconosciuto un aumento del rischio di TEV durante l'uso di EP, ponendolo in relazione con la quantità di etinil-estradiolo (estrogeno) contenuto negli EP. Tale corrispondenza tra dose di estrogeno e rischio di TEV non sembra invece più dimostrabile con dosi di estrogeno inferiori a 50 microgrammi. Gli EP di terza generazione (contenenti desogestrel o gestodene come progestinico) appaiono indurre un maggior rischio trombotico rispetto agli EP di seconda generazione (che contengono levonorgestrel), con un rischio relativo aumentato di circa 1,7

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

volte e un aumento del rischio assoluto di TEV di 1,1-1,4 casi per 10.000 donne-anno (Kemmeren 2002, Hennessy 2001, Romero 2005, Jick 1995, Farmer 2007, Herings 1999). Il rischio assoluto globale di TEV aumenta in donne con più di 35 anni, fumatrici o sovrappeso (BMI > 25 kg/m²) (Nightingale 2000, Pomp 2007). Il rischio di TEV è inoltre maggiore nelle prime utilizzatrici di EP e nel primo anno di utilizzo (Suisa 1997, Lidegaard 2002). Complessivamente, sulla base di questi dati, l'aumento del rischio assoluto di TEV legato all'uso di EP varia da +0,4 casi a +1,1 casi per 10.000 pazienti-anno nelle pazienti che utilizzano EP con levonorgestrel, e fino a +2,6 casi per 10.000 pazienti-anno nelle pazienti in terapia con EP contenenti desogestrel o gestodene. L'unico studio che ha finora valutato il rischio trombotico dell'EP contenenti drospirenone ha mostrato una incidenza di TEV sovrapponibile a quella osservata per gli EP contenenti levonorgestrel (Dinger 2007).

La concomitante presenza di anomalie coagulatorie trombofiliche aumenta di circa 4 volte il rischio relativo di TEV durante assunzione di EP. Nel caso dei due difetti congeniti più frequenti (fattore V Leiden e mutazione G20210A della protrombina, associati a un rischio relativo di TEV di circa 7 e 4 rispettivamente), tale rischio relativo aumenta fino a 20 o 30 volte, suggerendo un'interazione di tipo moltiplicativo (Mohllajee 2007, Wu 2005). In termini assoluti, il rischio di TEV resta comunque basso: considerando un'incidenza di base di TEV di 1 su 10.000 donne-anno nella fascia di età fertile, si ha un'incidenza di 4 su 10.000 donne-anno dovuta agli EP, 7 e 4 su 10.000 donne-anno dovuta al fattore V Leiden e alla mutazione G20210A della protrombina rispettivamente. La concomitante presenza della mutazione genetica e uso di EP aumenta l'incidenza di TEV fino a circa 30 casi per il fattore V Leiden e 16 casi su 10.000 donne-anno per la mutazione della protrombina.

Bibliografia

- Black C, Kaye JA, Jick H. Clinical risk factors for venous thromboembolus in users of the combined oral contraceptive pill. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:637-640.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-134.
- Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001;64:125-133.
- Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos JM, Calderon E, Marin I, Gonzalez MA. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:8-17.
- Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-1593.
- Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-8.
- Herings RM, Urquhart J, Leufkens HG. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999;354:127-128.

- Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:265-274.
- Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-296.
- Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997;46:141-146
- Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187-196
- 14. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344-354.
- 15. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception* 2006; 73:166-178.
- 16. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005;94:17-25.

3. Quali strategie raccomandare per ridurre le complicanze trombotiche?

3.1 - Prima di iniziare una contraccezione con EP si raccomanda:

- la raccolta di un'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.

3.2 - 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).

3.3 - 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.

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

Una decisione informata sull'uso degli EP necessita di una corretta comunicazione sui rischi, sui benefici e sulle aree di incertezza. La percezione del rischio dipende da come viene comunicata l'informazione; è pertanto appropriato fornire il rischio relativo in termini di rischio assoluto (Calman 1997). Per esempio un rischio relativo di tromboembolismo venoso (TEV) associato all'uso di EP aumentato di 3 volte comporta un rischio assoluto comunque basso, con un incremento da 1 a 3 eventi per 10.000 anni-donna.

La storia personale di eventi trombotici pregressi (arteriosi e/o venosi) è empiricamente considerata una controindicazione all'uso di EP (WHO 2004): pertanto le stime sul rischio di ricorrenza in corso di esposizione a EP dopo un evento trombotico sono poche, dato che in tali donne vengono abitualmente consigliati metodi contraccettivi alternativi.

In uno studio prospettico di coorte comprendente 215 donne con una prima trombosi venosa, il tasso di nuovi eventi in coloro che avevano assunto EP dopo la pregressa trombosi (n=58) era 28 per 1.000 pazienti-anno (95%CI 15,9-49,4), mentre era pari a 12,9 per 1.000 pazienti-anno (95%CI

7,9-21,2) nelle donne che non avevano assunto EP dopo l'evento (Christiansen 2005). Su base empirica, un'anamnesi personale positiva per tromboflebiti superficiali viene invece considerata dalle linee guida WHO una condizione accettabile ai fini della prescrizione di EP, con benefici superiori ai rischi (WHO 2004).

La presenza di una trombofilia ereditaria in donne che assumono EP comporta un rischio relativo di TEV rispetto a donne non trombofiliche compreso tra 4,8 e 15,6 volte, a seconda del tipo di trombofilia (Wu Thromb Haemost 2005), con una stima del rischio assoluto comunque bassa, pari a 1,5-4,8 eventi per 1.000 donne-anno (assumendo un valore basale di 3 eventi per 10.000 donne-anno in corso di assunzione di EP). Ne consegue che l'esecuzione routinaria di test specifici per l'identificazione di trombofilia genetica non sembra utile (Wu 2005), e non viene pertanto raccomandata (WHO 2004).

E' stato considerato se la presenza di TEV nella storia familiare potesse essere predittiva della presenza di trombofilia (Vandenbroucke 1996). Un problema rilevante è la definizione variabile nel numero minimo di familiari con eventi richiesto per definire la storia familiare come positiva o negativa (uno o più di uno? di primo o anche di secondo grado?); differenti definizioni possono comportare differenti stime della probabilità della presenza di una predisposizione trombofilica ereditaria (Van Sluis 2006). Peraltro oggi in Italia le famiglie numerose sono rare e perciò definire positiva la storia familiare solo in presenza di due o più individui con TEV può portare alla sottostima della familiarità per il rischio trombotico.

In uno studio trasversale (Cosmi 2003) sono state valutate 479 donne con storia personale negativa per TEV prima di assumere EP e 189 donne con TEV in corso di EP. La storia familiare per TEV è stata considerata positiva in caso di eventi in un parente di primo o secondo grado. Nei due gruppi di donne la storia familiare per TEV aveva una bassa sensibilità e specificità (< 50%) per la presenza di trombofilia congenita.

In conclusione la storia familiare positiva per TEV di per sé non è predittiva della presenza di un'alterazione trombofilica (nota) ma può comportare un modesto incremento del rischio trombotico in corso di assunzione di EP; una storia familiare positiva è stata indicata come un fattore limitante in caso di TEV in un consanguineo di primo grado di età inferiore a 45 anni (UK MEC 2005-2006), indipendentemente dall'esecuzione o meno di uno screening di laboratorio per trombofilia.

In studi condotti in famiglie con alterazione trombofilica nota già identificata in seguito all'insorgenza di TEV in un componente della famiglia, l'incidenza osservata di eventi trombotici associati all'uso di EP è risultata di 4,3-4,6 per 100 donne-anno in soggetti con difetto di anticoagulanti naturali (antitrombina, proteina C ed S) (Simioni 1999, van Vlijmen 2007) e 1,8-2 per 100 donne-anno in soggetti con fattore V Leiden (Simioni 1999, Middeldorp 2001). In uno studio familiare nessun evento trombotico è stato osservato in donne portatrici del polimorfismo G20210A del gene della protrombina durante l'uso di EP (Coppens 2006). Tali differenze rispecchiano il diverso grado di rischio associato ai vari tipi di trombofilia.

In conclusione, almeno per quanto riguarda i difetti di anticoagulanti naturali e il fattore V Leiden, il rischio assoluto attribuibile all'assunzione di EP in donne trombofiliche con storia familiare positiva per TEV è compreso tra il 2 e il 4 per 100 donne-anno, quindi aumentato di circa 10 volte rispetto al rischio stimato in donne trombofiliche con storia familiare negativa identificate nella popolazione generale (pari, come detto, a 1,5-4,8 per 1.000 donne-anno). Nonostante i test di trombofilia non siano generalmente raccomandati in donne con storia familiare positiva per TEV, in caso di famiglie in cui sia già stata identificata un'alterazione trombofilica a seguito di un evento di TEV in uno o più membri, si ritiene opportuna l'esecuzione dei test di trombofilia per valutare il rapporto rischio-beneficio della prescrizione di EP, alla luce dei dati sopra elencati. In ogni caso viene raccomandata la prescrizione di EP di seconda generazione contenenti levonorgestrel, considerati a minor rischio trombotico in base ai dati epidemiologici analizzati nel punto precedente.

Bibliografia

- Calman K, Royston G. Risk language and dialects. *Br Med J* 1997; 315: 939-942.
- Medical eligibility criteria for contraceptive use. Reproductive health and research. World Health Organization, Geneva. Third Edition, 2004.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293: 2352-2361.
- Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, M, Walker ID, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thromb Haemost* 2005; 94:17-25.
- 5. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, Brenkel I, Greaves M, Langhorne P, Regan L, Greer I; The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2005;131: 80-90.
- Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Br Med J* 1996; 313: 1127-30.
- Van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, Tanck MW, Gerdes VEA, Büller HR. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2182-2187.
- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003; 163:1105-1109.
- UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK MEC 2005-2006). Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria using a formal consensus method.

- Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, Gavasso S, Huisman MV, Büller HR, Wouter ten Cate J, Girolami A, Prins MH. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81:198-202.
- van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 282-289.
- Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyák K, van Der Meer J, Prins MH, Büller HR. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001; 135:322-327.
- Coppens M, van de Poel MH, Bank I, Hamulyak K, van der Meer J, Veeger NJ, Prins MH, Buller HR, Middeldorp S. A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood* 2006; 108:2604-2607.

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

4.1 - 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.

4.2 - 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 dell'ampio utilizzo, il più delle volte inappropriato, dei test di predisposizione genetica se ne elencano i tipi e le loro caratteristiche principali.

4.3 - I seguenti test identificano una predisposizione genetica alla trombosi:

- 1. mutazione fattore V Leiden (eterozigote/omozigote);**
- 2. mutazione protrombina G20210A (eterozigote/omozigote);**
- 3. deficit di proteina C;**
- 4. deficit di proteina S;**
- 5. deficit di 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 rischio trombotico aumentato e sono pertanto in ogni caso sconsigliati.

4.4 - I seguenti test identificano una predisposizione acquisita alla trombosi:

- 1. anticoagulante tipo lupico (LAC);**
- 2. anticorpi antifosfolipidi;**
- 3. elevati livelli di 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 due e minore per l'iperomocisteinemia e il fattore VIII alto.

Le alterazioni diagnosticabili con i test precedentemente elencati sono più frequenti di quelle genetiche e si associano ad un aumento di rischio trombotico variabile, maggiore per le prime due e minore per le altre.

I test di laboratorio per la diagnosi delle alterazioni trombofiliche presentano numerosi e importanti limiti metodologici e di esecuzione. In particolare quelli non basati sull'analisi del DNA presentano, rispetto ad altri test ematochimici, una più alta complessità dovuta alle possibili interferenze sul risultato finale di variabili preanalitiche, analitiche, fattori fisiologici, patologie associate e assunzione di farmaci. Sono caratterizzati inoltre da una più alta variabilità dei risultati. I coefficienti di variazione inter laboratorio (variabilità dei risultati tra laboratori diversi legata al metodo e alla sua realizzazione, espressa in percentuale) ottenuti nell'ambito dei programmi di valutazione esterna di qualità sono: antitrombina = 5-10%, proteina C = <10% per metodi funzionali cromogenici (più alti per test funzionali coagulativi), proteina S = 40-50% per test funzionale coagulativo (più bassi per test immunologico che misura la frazione libera), resistenza alla proteina C attivata = <20% (più bassi per test di II generazione e per i test basati su principi diversi dall'aPTT), ricerca LAC = 40-50%, dosaggio anticorpi antifosfolipidi = 40-50%, omocisteinemia = <15%.

L'elevata variabilità metodologica determina anche una non trascurabile probabilità di errore diagnostico, ovvero la probabilità di interpretare un livello alterato come normale o viceversa, il che può portare a una gestione impropria del soggetto esaminato. Gli errori diagnostici ottenuti nell'ambito dei programmi di valutazione esterna di qualità, espressi in termini percentuali di falsi positivi o falsi negativi, sono: antitrombina = inferiori al 5%, proteina C = <10%, proteina S = <20%, test di resistenza alla proteina C attivata = <5%, LAC = <20%, omocisteina = <10%.

Occorre inoltre sottolineare che sia la variabilità sia l'errore diagnostico sono in genere più alti per valori al di fuori del range di normalità, quindi proprio per risultati alterati o ai limiti della norma.

I test basati sull'analisi del DNA sono ritenuti più sicuri e sono in genere preferiti; tuttavia anche per questi test vi è una documentazione del rischio di rilevante errore diagnostico (3-6% per eterozigosi, 15-17% per omozigosi).

I requisiti fondamentali per una corretta esecuzione dei test e per assicurare il massimo di affidabilità dei risultati sono i seguenti:

1. che i test siano eseguiti presso laboratori qualificati, dotati di personale ben addestrato, formato e con esperienza nel campo dell'emostasi;
2. che i laboratori assicurino l'applicazione di corrette procedure preanalitiche e analitiche. In particolare si sottolinea l'importanza di una corretta scelta del tipo di test da eseguire;
3. che i laboratori garantiscano una costante partecipazione a programmi specifici di valutazione esterna di qualità, che consentono di controllare e migliorare sensibilmente la *performance* del laboratorio stesso;
4. che questi test siano eseguiti solo previa raccolta dell'anamnesi del soggetto, sulla base della quale il risultato finale potrà essere poi interpretato più correttamente;
5. che i laboratori non si limitino a fornire il risultato (quantitativo o qualitativo) del test, ma anche una sua interpretazione esplicita e corretta e suggeriscano gli eventuali approfondimenti necessari per raggiungere una diagnosi conclusiva.

Bibliografia

- Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. Clin Chem 2001; 47: 1597-606.
- Walker ID, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001; 114: 512-28.
- Hanson NQ, Eckfeldt JH, Schwichtenberg K, Aras O, Tsai MY. Interlaboratory variation of plasma total homocysteine measurements: Results of three successive homocysteine proficiency testing surveys. Clin Chem 2002; 48: 1539-45.
- Jennings I, Greaves M, Mackie IJ, Kitchen S, Woods TAL, Preston FE. Lupus anticoagulant testing: improvements in performance in a UKNEQAS proficiency testing exercise after dissemination of national guidelines on laboratory methods. Br J Haematol 2002; 119: 364-9.
- Jennings I, Cooper P. Screening for thrombophilia: a laboratory perspective. Br J Biomed Sci 2003; 60: 39-51.
- Favaloro EJ. Learning from peer assessment: The role of the external quality assurance multilaboratory thrombophilia test process. Semin Thromb Hemost 2005; 31: 85-9.
- Hertzberg MS. Genetic testing for thrombophilia mutations. Semin Thromb Hemost 2005; 31: 33-8.
- Meijer P, Haverkate F. External quality assessment and the laboratory diagnosis of thrombophilia. Semin Thromb Hemost 2005; 31: 59-65.
- Tripodi A. A review of the clinical and diagnostic utility of laboratory tests for the detection of congenital thrombophilia. Semin Thromb Hemost 2005; 31: 25-32.
- Mackie I, Cooper P, Kitchen S. Quality assurance issues and interpretation of assays. Semin Hematol 2007; 44: 114-25.

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

5.1 - 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.

È prevedibile che una eventuale applicazione su vasta scala dei test per la diagnosi di alterazioni trombofiliche si associ a ripercussioni rilevanti sul piano clinico e psicologico individuale, oltre che ovviamente su quello organizzativo del Servizio sanitario.

Per quanto riguarda le possibili ricadute cliniche va sottolineato che la grande maggioranza delle alterazioni trombofiliche eventualmente diagnosticate avrebbe comunque un basso valore predittivo per la comparsa di eventi trombotici venosi. Alcune di queste alterazioni, molto frequenti nella popolazione generale, non sarebbero inevitabilmente associate alla comparsa di eventi trombotici; ciò si verificherebbe in particolare nelle donne giovani, popolazione caratterizzata da un'incidenza molto bassa di eventi trombotici venosi. È stato stimato infatti che più del 70% delle donne portatrici di un test alterato di resistenza alla proteina C attivata (espressione di mutazione del fattore V Leiden) non andranno mai incontro a trombosi (Zoller 1994). Inoltre, un risultato positivo dei test potrebbe scoraggiare l'uso di contraccezione estro-progestinica in donne che potrebbero giovarsene, aumentando di converso il rischio di altre complicanze legate alla mancata contraccezione. Al contrario, va tenuto conto che un risultato completamente negativo dello screening potrebbe comportare una falsa rassicurazione in quanto non potrebbe comunque essere escluso il rischio individuale di una complicanza trombotica. A questo proposito è stato calcolato che lo screening sarebbe in grado di identificare solo una porzione minoritaria di donne con potenziale complicanza tromboembolica venosa in corso di trattamento con estro-progestinici (Winkler 1998).

5.2 - 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 con i potenziali benefici della contraccezione EP, da valutare caso per caso.

Invece, il deficit congenito di antitrombina, l'omozigosi e la doppia eterozigoti (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 la carenza congenita di proteina S non ci sono informazioni sufficienti per una chiara raccomandazione.

Sebbene non raccomandabile, l'esecuzione di uno screening per trombofilia è una pratica attualmente discretamente diffusa e, conseguentemente, una porzione non trascurabile (intorno al 7-10%) delle donne che eseguono tale indagine riceve una diagnosi di presenza di alterazione trombofilica, genetica o acquisita. Occorre quindi valutare con attenzione quale consiglio dare a queste donne in merito alla contraccezione con estro-progestinici. Alcune delle alterazioni trombofiliche interagiscono sinergicamente con gli estro-progestinici; tuttavia esse si associano a un diverso grado di rischio trombotico e non devono essere considerate tutte come controindicazione assoluta a tale trattamento.

Il rischio relativo per tromboembolia venosa risulta più basso per alcune alterazioni, ma decisamente più alto per altre (Reich 2003). Il rischio attribuito alla presenza di una mutazione eterozigote del fattore V Leiden o della protrombina (le due alterazioni più frequenti) e al difetto di proteina C è relativamente basso (da 2 a circa 7 volte). La presenza di una di queste alterazioni rappresenta quindi sicuramente un fattore di rischio, che tuttavia deve essere valutato caso per caso e discusso con l'interessata rispetto ai potenziali benefici della contraccezione, e che può inoltre orientare verso la somministrazione di prodotti ormonali associati ad un minor rischio trombotico (estro-progestinici di seconda generazione o a base di solo progestinico).

Viceversa il rischio relativo associato al deficit congenito di antitrombina, alla presenza di omozigosi (della mutazione del fattore V Leiden o della protrombina), di doppia eterozigosi (contemporanea presenza di mutazione del fattore V Leiden e della protrombina) o di altri difetti multipli è più elevato pur in assenza di stime affidabili a causa della rarità di queste alterazioni. La loro presenza comporta comunque un rischio trombotico più alto, che in linea generale porta a sconsigliare l'uso di estro-progestinici. Tuttavia anche in presenza di queste condizioni va confermata la necessità e il valore di un *counselling* adeguato e della valutazione individuale del rapporto rischi-benefici in relazione alle possibili diverse indicazioni al trattamento.

Per quanto riguarda il deficit di proteina S non sono disponibili informazioni sufficienti per dare una chiara raccomandazione. Analogamente non si hanno informazioni sufficienti per valutare il rischio associato alla presenza del fenomeno LAC e/o di livelli elevati di anticorpi antifosfolipidi. Uno studio recente sul trattamento contraccettivo orale in donne con Lupus eritematoso sistemico ha osservato che tutti gli eventi trombotici registrati durante il trial si erano verificati in donne con

livelli alterati di anticorpi antifosfolipidi, indicando un rischio più elevato del trattamento in presenza di questo tipo di alterazione trombofilica (Sanchez-Guerrero 2005).

5.3 - 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.

È da considerare la possibilità che la comunicazione di risultati positivi di test genetici abbia un impatto psicologico negativo sugli individui esaminati, specie se predisposti ad ansia e depressione e quindi particolarmente vulnerabili. È prevedibile che l'entità dell'impatto sia correlata alla probabilità di rischio connessa all'alterazione riscontrata, alla gravità della malattia in questione e alla possibilità o meno di controllo e prevenzione. Per questi aspetti si può considerare che la diagnosi di alterazioni trombofiliche rappresenti una condizione di minor gravità rispetto ad altre, esistendo in questo caso ampie possibilità di prevenzione e sorveglianza. Tuttavia la possibilità di un impatto psicologico della comunicazione di risultati alterati non può essere trascurata. I risultati degli studi che hanno valutato l'impatto psicologico dei test genetici per la trombofilia non sono omogenei dal punto di vista metodologico, per cui non possono fornire un quadro completamente univoco circa i pro e i contro delle procedure di screening (Cohn 2008). Alcune prove indicano che la comunicazione di un esito alterato di test per trombofilia non ha un impatto psicologico avverso nella grande maggioranza dei soggetti. Va sottolineato però che risultati così tranquillizzanti sono stati ottenuti nell'ambito di un'attività clinica in cui a tutti veniva offerto un adeguato *counselling*, sia precedentemente all'esecuzione delle indagini sia al momento della comunicazione degli esiti (Legnani 2006). Un *counselling* adeguato (Reich 2003) sembra prevenire e minimizzare i potenziali effetti avversi di un esito positivo dello screening, e allo stesso tempo sembra andare incontro alle esigenze dei pazienti più vulnerabili anticipando i possibili effetti negativi di una particolare predisposizione all'ansia e/o alla depressione.

5.4 - Un medico che applicando le raccomandazioni di questa conferenza di consenso 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.

Sul piano organizzativo, una recente *review* sistematica degli studi disponibili sul rapporto costo-efficacia dello screening ha calcolato un eccesso di spesa di uno screening generalizzato rispetto ai vantaggi preventivi che potrebbero essere conseguiti (Wu 2006). Si deve concludere quindi, a questo proposito, che l'inappropriata diffusione di questi test comporta costi non giustificati per il SSN e per i cittadini.

Bibliografia

- Zoller B, Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein c and factor v gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994;343(8912):1536-8.
- Winkler UH. Blood coagulation and oral contraceptives: a critical review. *Contraception* 1998;57(3):203-9.
- Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, de Borgie CA, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2008.
- Legnani C, Razzaboni E, Gremigni P, Ricci Bitti PE, Favaretto E, Palareti G. Psychological impact of testing for thrombophilic alterations. *Thromb Haemost* 2006;96(3):348-55.
- Reich LM, Bower M, Key NS. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. *Genet Med* 2003;5(3):133-43.
- Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353(24):2539-49.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10(11):1-110.

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

6.1 - 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 basso (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.

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

Quando si deve informare circa un "rischio", è importante che chi è deputato a trasmettere l'informazione (medico di famiglia, ginecologo o altro operatore sanitario) si adoperi affinché l'informazione sia comprensibile a tutti, a prescindere dal livello culturale; pertanto l'uso di termini tecnici deve essere limitato e sostituito da una terminologia più chiara possibile. Dichiarare che la contraccezione EP aumenta di 2 volte (rischio relativo) il rischio di trombosi venosa potrebbe essere rischioso per la comprensione se non si specificasse l'entità del rischio assoluto – molto piccolo – in termini di frequenza.

Nelle valutazioni di rischio/beneficio dell'uso di EP, la letteratura scientifica suggerisce il confronto tra rischio di TEV in corso di assunzione di EP e rischio di TEV in gravidanza. Tale confronto, sebbene possa essere giudicato poco opportuno in termini etici, riflette tuttavia la realtà, dato che il rischio assoluto di TEV in gravidanza (6 casi ogni 10.000 gravidanze) può essere anche il doppio di quello in corso di contraccezione EP. È importante informare la donna sul fatto che il rischio non è uguale in tutte le donne, perché legato a diversi fattori, sia individuali sia intercorrenti, che si

combinano variamente nei singoli individui e hanno un peso differente nei diversi momenti in cui la donna si accinge a iniziare una contraccezione EP. Per un'attenta stratificazione del rischio individuale di trombosi venosa è fondamentale la raccolta di un'anamnesi personale e familiare approfondita, con particolare attenzione agli eventi trombotici. A questo scopo si raccomanda la collaborazione sul territorio tra la medicina specialistica (ginecologia, consultori, ospedali) e la medicina di famiglia, essendo il medico di famiglia il depositario più probabile di un'approfondita anamnesi sia familiare sia individuale della donna che si accinge a iniziare una contraccezione EP. Poiché i lavori inerenti la storia familiare di TEV, valutati dal nostro *panel* di esperti, si rifanno quasi tutti a una metodologia di raccolta dell'anamnesi attraverso un questionario sottoposto alla donna (Cosmi 2003, Frezzato 1996, Sidney 2004), con i conseguenti *bias* legati all'interpretazione soggettiva del dato da parte delle donne intervistate, è auspicabile poter ottenere dati migliori attraverso ricerche fondate sull'anamnesi raccolta dai medici di famiglia, magari anche attraverso l'utilizzo dei loro database.

Poiché il rischio di TEV, per qualunque tipo di EP, è più elevato durante il primo anno d'uso, si raccomanda un più attento monitoraggio della terapia in tale periodo: le donne sono incoraggiate a sottoporsi a visite di follow up periodiche programmate soprattutto nel breve periodo all'esordio dell'esperienza contraccettiva, quindi in particolare nei primi tre mesi e per tutto il primo anno di contraccezione. È necessario soprattutto contattare il medico ogni volta che si presentassero problemi o sintomi inusuali, senza trascurarne l'insorgenza. Si raccomanda, di contro, ampia disponibilità e facile reperibilità da parte dei medici prescrittori durante questo periodo.

È opportuno informare la donna sul fatto che, dai dati presenti in letteratura, gli EP di seconda generazione sembrano indurre un rischio trombotico ridotto rispetto agli EP di terza generazione, in modo che, sulla base del profilo di rischio trombotico individuale, si possa operare una scelta condivisa anche sul tipo di EP (tenendo conto anche delle altre differenze tra i diversi tipi di EP, quali contenuto di estradiolo – uguale o inferiore a 50 microgrammi – , tipi di progestinico, possibili effetti collaterali, eventuali costi da sostenere).

Va opportunamente consigliato alla donna che prevede di sottoporsi nell'immediato a interventi chirurgici di alto o medio rischio di posticipare l'eventuale inizio di una contraccezione EP al post intervento. Nel caso in cui si preveda, in corso di contraccezione EP, un intervento chirurgico ad alto o medio rischio, è necessario programmare una sospensione degli EP almeno 4 settimane prima. Si raccomanda che la donna comunichi al medico (o ad altro operatore sanitario) che sta facendo uso di EP in caso di interventi chirurgici, traumi o di altre situazioni che determinino immobilità prolungata (plegie, ospedalizzazione, allettamenti prolungati per malattia).

Di contro, si raccomanda la raccolta di un'accurata anamnesi specifica circa l'eventuale uso di EP da parte dei sanitari a una donna che ha subito un trauma, che deve sottoporsi ad intervento chirurgico o che è immobilizzata per qualsiasi causa.

Se l'obesità è un fattore di rischio riconosciuto per trombosi venosa e il suo effetto, come per il fumo, è sinergico all'uso di EP sull'aumento del rischio trombotico, l'associazione tra arteriosclerosi e trombosi venosa è da anni soggetto di animate discussioni da parte della letteratura scientifica internazionale (Prandoni 2006, Reich 2006, Agnelli 2006, Lowe 2006). Laddove la dislipidemia è stata riconosciuta come fattore di rischio per disordini aterotrombotici, un profilo lipidico sfavorevole si ritiene possa avere un effetto negativo sul rischio di trombosi venosa. (Vaya 2002, Doggen 2004). Anche l'ipertensione arteriosa e il diabete sono stati associati alla trombosi venosa (Goldhaber 1997, Petrauskienė 2005), mentre studi recenti hanno interpretato la trombosi venosa come una manifestazione della cosiddetta sindrome metabolica (Ageno 2006, Cihan 2007).

Pertanto, pur in mancanza di prove specifiche per quanto riguarda la dieta e la prevenzione della trombosi venosa, si raccomanda l'adozione di regimi alimentari tesi a ridurre il peso corporeo in caso di obesità o volti a correggere eventuali patologie coesistenti, quali diabete, ipertensione, dislipidemia. Si raccomanda l'astensione dal fumo. Poiché l'immobilità prolungata, e in misura minore l'ipomobilità, aumentano il rischio di trombosi venosa, si raccomanda la pratica di un'attività fisica regolare (in particolare le attività che giovano al ritorno venoso, come jogging, cammino sostenuto, bicicletta e nuoto) per ridurre il rischio trombotico, anche se mancano in letteratura prove specifiche. In caso di lunga permanenza in posizione seduta (con le gambe giù), come durante viaggi prolungati (superiori a 6 ore) con qualunque mezzo, si raccomanda di praticare esercizi di mobilizzazione delle gambe o anche solo dei piedi e, se possibile, di alzarsi in piedi e passeggiare, di indossare scarpe e vestiti comodi, di mantenere una corretta idratazione, di non bere alcoolici, di evitare di assumere farmaci ipnoinducanti (BIF 2001).

Dato l'aumento di prevalenza dell'obesità e del fumo rispetto al passato nella popolazione femminile, anche adolescente, il momento in cui si informa la donna sui fattori di rischio di TEV e l'uso di EP rappresenta per il medico un'opportunità educativa circa i fattori di rischio modificabili attraverso l'assunzione di adeguati stili di vita, quali fumo e obesità. Tale obiettivo è da perseguire sia per ridurre il rischio legato alla assunzione di EP, sia in termini di salute generale.

Bibliografia

- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003; 163(9):1105-1109.
- Frezzato M, Tositto A, Rodeghiero F. Validated questionnaire for the identification of previous personal or familial venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 1996;143:1257-1265..

- Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP, Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70(1):3-10..
- 4.Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, SorensenH, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2006;4:1891-6..
- 5.Reich LM, Folsom AR, Key NS, Boland LL, Heckbert SR, Rosamond WD, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1909-13..
- 6.van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, Heckbert SR, O'Meara ES, Reich LM, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1903-8..
- 7.Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? *J Thromb Haemost* 2006;4:1886-90..
- 8.Lowe GD. Arterial disease and venous thrombosis: are they related, and if so, what should we do about it? *J Thromb Haemost* 2006;4:1882-5..
- 9.Vaya A, Mira Y, Ferrando F, Contreras M, Estelles A, Espana F, et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol* 2002;118:255-9..
- 10.Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1970-5..
- 11.Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277:642-5..
- 12.Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The riskof venous thromboembolism ismarkedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 2005;48: 1017-21..
- 13.Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, et al., The metabolic syndrome and the risk of venous thromboembolism: a case control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1914-8..
- 14.Cihan Ay, Theres Tengler, Rainer Vormittag, Ralph Simanek, Wolfgang Dorda, Thomas Vulovich, Ingrid Pabinger. Venous thromboembolism- a manifestation of the metabolic syndrome. *The hematologic journal* . 2007; 92(03).
- 15.BIF, Bollettino di Informazione sui farmaci Nov.-Dic. 2001- N.6. Informazioni sulla trombosi venosa del viaggiatore.

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

7.1 - 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;**
- **misure di prevenzione della trombosi.**

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

È opportuno fornire attivamente tutte le informazioni inerenti i test di predisposizione prima che vengano eseguiti, affinché la donna possa operare una scelta informata anche circa l'esecuzione di questi test e sia, quindi, più pronta a gestire le conseguenze di una eventuale positività.

Le donne positive ai test specifici vanno rassicurate sul fatto che le diatesi trombofiliche congenite non sono inevitabilmente associate a un evento trombotico (si tratta di predisposizione, non di malattia).

L'eventuale indicazione o controindicazione alla contraccezione EP va valutata singolarmente, secondo il tipo di alterazione presente e secondo il profilo di rischio complessivo individuale. Si sottolinea il rischio che la donna rinunci alla contraccezione EP anche in un caso di positività in cui essa non sia, invece, controindicata. Particolare attenzione va posta in soggetti predisposti all'ansia e alla depressione e quindi particolarmente vulnerabili, soggetti nei quali l'esito del test può indurre stress e preoccupazione. In ogni caso, la donna va rassicurata circa le ampie possibilità di attuazione di misure di prevenzione della trombosi, tra le quali: la profilassi primaria nelle situazioni ad alto rischio (come interventi chirurgici, gravidanze, traumi, immobilità prolungata), la correzione dei fattori di rischio modificabili (come l'abitudine al fumo e l'obesità), l'adozione di stili di vita salutari.

Va inoltre sottolineata la possibilità che la donna consapevole dello proprio stato di portatrice ha di riconoscere precocemente i segni e i sintomi di un evento trombotico, se opportunamente allertata. Questa corretta informazione va fornita allo scopo di facilitare la gestione da parte della donna della propria condizione, attraverso scelte e comportamenti appropriati.

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

8.1. - 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.

Le conoscenze sul rischio di trombosi venosa nelle donne in età fertile e sui fattori che lo influenzano, con particolare riferimento alla contraccezione EP, appaiono carenti da diversi punti di vista.

Sono scarsi i dati di buona qualità per identificare l'effettiva incidenza (la frequenza di nuovi casi l'anno) della trombosi venosa nelle donne in età fertile, in generale e in particolare nella popolazione italiana, in assenza e in presenza di contraccettivi EP. Per ottenere una stima ci si fonda spesso su studi retrospettivi e del tipo caso-controllo (nei quali dai casi di trombosi si risale a posteriori alla eventuale assunzione di contraccettivi) che non sono adatti a misurare accuratamente l'incidenza. Più rari sono gli studi trasversali di comunità (uno italiano condotto a Vicenza), quelli condotti sulle schede di dimissione ospedaliera e infine quelli di coorte prospettici, che raggiungono la maggiore affidabilità. Le stime più attendibili riguardano l'incidenza globale di trombosi venosa, mentre per i limiti degli studi risultano più incerte le valutazioni delle quote attribuibili ai vari fattori individuali e intercorrenti.

Sono carenti anche i dati sulla prevalenza (la numerosità delle persone affette nella popolazione) delle diverse condizioni di rischio individuale nella popolazione, in particolare italiana, soprattutto per quanto riguarda le anomalie trombofiliche più rare, e sull'entità dell'aumento di rischio che i diversi fattori comportano, soprattutto per i fattori di predisposizione acquisita alla trombofilia. Infine mancano completamente sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate, probabilmente per le difficoltà intrinseche, soprattutto di natura etica, di disegnare studi per misurare e confrontare gli effetti sulla trombosi dei contraccettivi EP, ma forse anche per ragioni di tipo commerciale. Gli studi disponibili sono quindi solo di tipo osservazionale, il che significa che i dati possono essere interpretati in diversi modi e spiega il grado di incertezza che accompagna le differenti stime pubblicate. In generale, negli studi osservazionali, sono i diretti interessati (nel caso dei contraccettivi, le donne) a scegliere se assumere un farmaco e quale, col risultato che gli esiti

rilevati (per esempio la trombosi) potrebbero essere l'effetto di un determinato farmaco o di altre caratteristiche personali che si associano più frequentemente con la scelta di assumerlo.

Per facilitare la conduzione di studi epidemiologici di buona qualità sulla realtà italiana, i responsabili della formulazione e della valutazione dei bandi per l'assegnazione di finanziamenti alla ricerca indipendente (ministeri, AIFA, *charity*, fondazioni eccetera) potrebbero indicare il rischio di trombosi nelle donne in età fertile come uno degli argomenti di interesse prioritario per la sanità pubblica.

(per la bibliografia vedi le relazioni presentate alla conferenza di consenso da Ida Martinelli e coll. e da Salvatore Panico e coll.).

8.2. - 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.

I contraccettivi EP disponibili in Italia e la loro rimborsabilità da parte del Servizio sanitario sono elencati nelle tabelle in appendice 1.

In Italia il consumo corrente dei contraccettivi è soprattutto a carico di quelli contenenti 20 o 30 microgrammi di estrogeno, mentre per quanto riguarda il contenuto di progestinico la prescrizione è così suddivisa:

- prodotti contenenti gestodene 45 %;
- prodotti contenenti drospirenone 25%;
- prodotti contenenti desogestrel 10%;
- prodotti contenenti levonorgestrel 7%.

Attualmente solo i contraccettivi contenenti 30 microgrammi di estrogeno sono in regime di rimborsabilità, poiché a suo tempo erano stati individuati come “terapeutici”(dismenorrea, cisti ovariche, acne), mentre quelli a 20 microgrammi sono in fascia C.

Si ritiene perciò raccomandabile l'inserimento in fascia A anche dei contraccettivi a 20 microgrammi di estrogeno e in particolare di quelli contenenti levonorgestrel, viste le prove di un miglior profilo di rischio trombotico (vedi punti 2 e 3).

(per la bibliografia vedi le relazioni presentate alla conferenza di consenso da Ida Martinelli e coll. e da Emilio Arisi e coll.).

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

Alla luce di quanto esposto al punto 4 di questo documento, la variabilità dei risultati e il tasso di errore riscontrati nell'ambito dei programmi di valutazione esterna di qualità costituiscono una grave preoccupazione di salute pubblica, soprattutto in considerazione del già citato uso inappropriato su larga scala dei test di trombofilia nelle donne italiane che assumono contraccettivi EP.

Si raccomanda pertanto che a livello regionale si accreditino per l'esecuzione dei test di trombofilia solo laboratori che possano dimostrare di:

- impiegare personale specificamente formato, esperto e aggiornato;
- applicare le procedure corrette per la raccolta dell'anamnesi, il prelievo e il trattamento dei campioni, l'esecuzione dell'analisi con il metodo più appropriato;
- fornire una esplicita e corretta interpretazione dei risultati, compreso il percorso per la diagnosi definitiva;
- partecipare a programmi di valutazione esterna di qualità.

8.4 - È 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 nell'informazione alle donne sull'uso sicuro della contraccezione EP.

L'uso dei test di predisposizione genetica e acquisita alla trombofilia è molto diffuso in Italia in associazione alla prescrizione di contraccettivi EP, per lo più senza motivazioni appropriate. Tale pratica è variabile in relazione sia al tipo dei test richiesti sia al momento in cui essi vengono richiesti (prima della prescrizione, durante l'assunzione dei contraccettivi, alla loro sospensione). Si ritiene perciò importante e strategico che le raccomandazioni di questa conferenza di consenso vengano diffuse capillarmente ai medici di medicina generale ed agli specialisti (ginecologi ed ematologi in primo luogo) operanti nei diversi contesti. Un canale nazionale per ottenere questo risultato potrebbe essere il Bollettino di informazione sui farmaci, che raggiunge tutti i medici italiani.

Tale informazione potrà essere diffusa anche con iniziative a carattere regionale e aziendale e potrà, ove ritenuto utile, essere congiunta ad attività formative specifiche per le diverse categorie.

La corretta informazione dei professionisti sarà essa stessa veicolo di comunicazione per le donne, ma si raccomandano comunque iniziative di diffusione del documento anche a livello del pubblico.

Le campagne di informazione destinate alle donne dovrebbero avere come oggetto più in generale l'uso sicuro della contraccezione EP.

Appendice 1

Farmaci a base di estroprogestinici usati come contraccettivi in commercio in Italia

Contraccettivi ormonali di seconda generazione in commercio in Italia					
Formulazione	Principio attivo	Nome commerciale	Confezioni	Classe	Prezzo (€)
ESTROPROGESTINICO ORALE MONOFASICO	LEVONORGESTREL ETINILESTRADILO	LOETTE	100 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cpr	C	11,22
		MIRANOVA (BAYER)	100 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cpr	C	11,32
		MIRANOVA (BB FARMA)	100 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cpr	C	11,27
		MICROGYNON	125 mcg + 50 mcg 1 blister 21 cpr	C	6,93
		EGOGYN 30	150 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cpr	C	6,42
ESTROPROGESTINICO ORALE TRIFASICO	LEVONORGESTREL ETINILESTRADILO	TRINORDIOL (a esaurimento scorte)	cpr marrone-rosso 50 mcg+30 mcg cpr bianca 75 mcg+40 mcg cpr color ocra 125 mcg+ 30 mcg 1 blister da 21 cpr	C	5,00
PROGESTINICO ORALE	LEVONORGESTREL	NORLEVO (a esaurimento scorte)	750 mcg 2 cpr	C	11,20
		LEVONELLE	750 mcg 2 cpr	C	11,42

Contraccettivi ormonali di terza generazione in commercio in Italia					
Formulazione	Principio attivo	Nome commerciale	Confezioni	Classe	Prezzo (€)
ESTROPROGESTINICO ORALE MONOFASICO	DESOGESTREL ETINILESTRADILO	MERCILON (ORGANON)	150 mcg+ 20 mcg 1 blister 21 cpr 3 blister 21 cpr 6 blister 21 cpr	C	12,14 28,05 47,30
		MERCILON (PHARMAZENA)	150 mcg+ 20 mcg 1 blister 21 cpr	C	11,75
		MERCILON (BB FARMA)	150 mcg+ 20 mcg 1 blister 21 cpr	C	12,05
		NOVYNETTE	150 mcg+ 20 mcg 1 blister 21 cpr 3 blister 21 cpr	C	9,80 25,50
		PLANUM	150 mcg+ 30 mcg 1 blister 21 cpr	A	4,60
		PRACTIL 21	150 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cpr	A	4,60
		SECURGIN	150 mcg+ 20 mcg 1 blister 21 cpr 3 blister 21 cpr 6 blister 21 cpr	C	11,17 26,01 48,25
	GESTODENE ETINILESTRADILO	ARIANNA	60 mcg + 15 mcg 1 blister 28 cpr	C	12,03
		MINESSE	60 mcg + 15 mcg 1 blister 28 cpr	C	11,93
		FEDRA (BAYER)	75 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cpr	C	11,73
		FEDRA (BB FARMA)	75 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cpr	C	11,68
		ESTINETTE	75 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cpr 3 blister 21 cpr	C	6,75 19,50
		GESTODIOL	75 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cpr	C	6,75
			75 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cpr	A	2,95
		GINODEN	75 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cpr	A	4,21

		HARMONET	75 mcg + 20 mcg 1 blister 21 cpr	C	11,48
		KIPLING	75 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cpr	A	2,95
		MINULET	75 mcg + 30 mcg 1 blister 21 confetti	A	4,21
ESTROPROGESTINICO ORALE TRIFASICO	GESTODENE ETINILESTRADIOLO	MILVANE	cpr beige 50 mcg+ 30 mcg cpr marrone 70 mcg+ 40 mcg cpr bianca 100mcg + 30 mcg 1 blister 21 cpr	A	4,75
		TRIMINULET	cpr beige 50 mcg+ 30 mcg cpr marrone 70 mcg+ 40 mcg cpr bianca 100 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cpr	A	4,80
	DESOGESTREL ETINILESTRADIOLO	LUCILLE	cpr gialla 50 mcg+ 35 mcg cpr rossa 100 mcg+ 30 mcg cpr bianca 150 mcg + 30 mcg 1 blister 21 cpr	C	13,30
ESTROPROGESTINICO ORALE BIFASICO	DESOGESTREL ETINILESTRADIOLO	GRACIAL	cpr azz. 25 mcg+40 mcg cpr bianca 125 mcg+30 mcg 1 blister 22 cpr 3 blister 22 cpr	C	13,25 32,64
		DUEVA	cpr azz. 25 mcg+40 mcg cpr bianca 125 mcg+30 mcg 1 blister 22 cpr 3 blister 22 cpr	C	11,63 29,68
ESTROPROGESTINICO NON ORALE	NORELGESTROMINA ETINILESTRADIOLO	EVRA	6 mg+ 600 mcg 3 cerotti	C	12,75
	ETONORGESTREL ETINILESTRADIOLO	NUVARING	11,7 mg + 2,7 mg sistema a rilascio vaginale	C	13,45
PROGESTINICO ORALE	DESOGESTREL	CERAZETTE	75 mcg 1 blister 28 cpr	C	13,62

Adattato da SaPeriDoc – Centro di Documentazione sulla Salute Perinatale e Riproduttiva <http://www.saperidoc.it/>
Prezzi aggiornati a novembre 2008 (dati da CFO)

Appendice 2

Strategie di comunicazione

Nelle raccomandazioni che emergono da questa conferenza di consenso viene più volte sottolineata l'importanza di effettuare interventi di *counselling*, in particolare nel caso di prescrizione dei test genetici (*counselling* pre e post test).

Un intervento come quello raccomandato richiede che i medici abbiano acquisito alcune competenze comunicative di base e che sappiano condurre un colloquio pre e post test con modalità attive.

Queste stesse competenze si rivelano necessarie in tutti gli altri momenti informativi sui rischi di eventi trombotici (ET) che sono raccomandati per consentire alla donna una decisione realmente informata e consapevole nell'assunzione di contraccettivi EP e nella prevenzione dei rischi a essi legati.

Al punto 1 è bene sottolineato un primo problema che richiede una buona competenza comunicativa da parte del medico: l'informazione sui rischi di ET viene fornita in un contesto comunicativo che dovrebbe anche favorire e promuovere l'uso dei contraccettivi orali EP. Si tratta di una difficoltà non trascurabile, perché i concetti di rischio (di complicanze) e di beneficio (dell'uso di contraccettivi EP, benefici che riguardano, come sottolineato al punto 1, non solo le gravidanze indesiderate evitate ma la salute della donna in generale) non conducono automaticamente a una valutazione razionale capace di portare ogni donna a una decisione informata, ma richiedono che il medico faciliti attivamente la decisione affiancando la donna nella trasformazione dei dati da lui forniti in elementi capaci di mettere in moto quella che viene definita "bilancia decisionale" (Janis 1977).

La semplice comunicazione di dati, statistiche e percentuali non costituisce una reale informazione utilizzabile nelle decisioni anche perché non garantisce affatto che i dati forniti vengano compresi e utilizzati nella decisione nel modo atteso. Per ridurre quello che Gigerenzer (Gigerenzer 2002, Elmore 2005) definisce "il rischio della comunicazione sui rischi", cioè la distorsione nella percezione del rischio legata al differente significato che le diverse persone attribuiscono ai dati numerici, è necessario saper utilizzare modalità comunicative basate sull'ascolto attivo e sull'interazione: l'eccesso di comunicazioni "in uscita", che vedono come parte attiva il sanitario e come destinatario muto il paziente, è responsabile del maggior numero dei malintesi e degli incidenti comunicativi in ambito sanitario. Il significato che quella particolare donna sta attribuendo a un dato, a una informazione, a una spiegazione deve entrare a far parte dello scambio

comunicativo in modo esplicito, per permettere al sanitario di perfezionare, correggere, ridirigere il suo intervento.

Lo scambio attivo fra sanitario e paziente si basa su domande di tipo esplorativo o di tipo riflessivo (Tomm 1987, Tomm 1988) che permettono sia alla donna sia al sanitario di raggiungere una sufficiente consapevolezza dello stile decisionale abituale di quella persona, del punto in cui si trova in quel momento nel suo percorso decisionale, di quello che la sta ostacolando, di quello che potrebbe aiutarla a decidere.

Domande come: *“Di solito per lei sapere che un comportamento comporta qualche rischio, anche se molto basso, cosa fa succedere?”* e *“Adesso che le ho dato queste informazioni, quali sono i rischi che la preoccupano di più?”* aumentano il livello di consapevolezza della donna rispetto al proprio processo decisionale e permettono al sanitario di selezionare le informazioni più adeguate per fornire alla donna un quadro equilibrato e utilizzabile dei rischi e dei benefici.

Anche i problemi etici a cui si fa riferimento al punto 6, legati al confronto fra rischio di ET in corso di assunzione di EP e rischio di ET in gravidanza si riducono se il confronto avviene all'interno di una valutazione condivisa di ciò che la donna si sente di rischiare, delle sue priorità, dei suoi obiettivi eccetera, in una relazione di accoglienza e rispetto per i valori personali della donna. Anche questo è reso possibile da una maggiore capacità da parte del sanitario di basare la sua comunicazione sia sulle domande sia sulle informazioni. (Bert 2003)

Tutto il processo informativo indicato al punto 6 richiede una particolare attenzione nella scelta delle strategie comunicative: le informazioni raccomandate presentano notevoli difficoltà sul piano dell'efficacia, della comprensibilità e della trasformazione in elementi che favoriscano le decisioni. I livelli comunicativi su cui si muovono le informazioni raccomandate sono molteplici, e ciascuno di essi produce reazioni e collegamenti mentali non del tutto prevedibili, legati alle esperienze e alla situazione di vita specifica di ogni singola donna.

L'indagine sulla storia familiare e personale della donna rispetto agli ET, proprio perché richiede che la donna esplori i ricordi di eventi connotati come patologici e pericolosi per la salute, concentra l'attenzione sull'aspetto “rischio”, spostando la bilancia decisionale nella direzione che porta a evitare ciò che potrebbe essere rischioso, in modo più o meno significativo a seconda delle caratteristiche personali, della storia, del particolare momento di vita di quella persona. Anche questo dovrebbe suggerire di evitare di raccogliere questi dati con questionari, in assenza quindi di una interazione fra la donna e il medico

Le informazioni sulle motivazioni scientifiche che portano il medico a non prescrivere i test di predisposizione genetica – scarso valore predittivo dei test, rischio di sovradiagnosi e di eccessiva medicalizzazione eccetera (punti 4, 5) – così come l'informazione apparentemente rassicurante secondo la quale “una storia personale o familiare in cui sono presenti eventi trombotici non

significa che l'uso di EP sia sconsigliabile" (punto 6) non sono facilmente assimilabili e traducibili in una decisione informata nel momento in cui è stata risvegliata l'attenzione rispetto al rischio di un evento patologico: l'aspettativa della donna sarà piuttosto quella di cercare il modo per ridurre, controllare, evitare quel rischio. Nei fatti, in una logica ingenua, insistendo per ottenere la prescrizione dei test specifici o rinunciando al contraccettivo. A questo punto la contrapposizione fra quello che la donna pensa di voler ottenere e quello che il sanitario le propone rischia di ostacolare ulteriormente l'efficacia della comunicazione.

Parte della difficoltà nasce dalla perdita di chiarezza rispetto agli obiettivi: l'obiettivo "scelta di un contraccettivo EP adeguato e sicuro" – che dovrebbe essere l'obiettivo condiviso verso cui si muovono sanitario e paziente – si confonde con l'obiettivo impossibile "eliminazione di ogni rischio di TEV" involontariamente evocato dalle domande sulla storia personale e familiare.

Un colloquio informativo efficace richiede che il medico non si limiti a fornire informazioni, per quanto chiare, corrette, adeguate e comprensibili (Grice 1975, Grice 1993), ma sia in grado di attivare e guidare una comunicazione dialogica basata su:

- l'esplicitazione e la condivisione degli obiettivi da raggiungere con quella decisione: anche se l'obiettivo può sembrare scontato, è necessario precisare anche più volte nel corso dello scambio comunicativo con la donna che l'obiettivo è la scelta consapevole di un contraccettivo EP che offra la maggior sicurezza possibile anche rispetto ai rischi di TEV;
- l'esplorazione delle conoscenze e delle informazioni che la donna già possiede, e che potrebbero trasformarsi in fattore ostacolante per la comprensione e l'utilizzazione corretta delle nuove informazioni (Festinger 1957);
- la selezione delle informazioni aggiuntive, fatta a partire dalle informazioni che la donna già possiede (giuste o sbagliate che siano) e proposta in modo graduale per ridurre i rischi di blocco cognitivo da eccesso di informazioni o da dissonanza cognitiva (Festinger 1957);
- la verifica del grado di condivisione informativa raggiunto, che si ottiene facilitando l'esplicitazione dei dubbi e delle perplessità e ribadendo le informazioni già fornite senza aggiungerne di nuove;
- il riassunto degli aspetti informativi che si ritengono essenziali in vista di una decisione informata.

Va inoltre sottolineato che il sanitario non può limitarsi a fornire i dati e le informazioni in modo neutrale, ma è tenuto a esplicitare la sua convinzione professionale circa la scelta più opportuna, mantenendo tuttavia un atteggiamento di accoglienza rispetto alle perplessità, difficoltà, opinioni differenti della donna, in una posizione relazionale asimmetrica ma non autoritaria che facilita le decisioni e rafforza la relazione di cura.

Un altro gruppo di messaggi raccomandati dalla conferenza di consenso ha invece a che fare con la promozione di comportamenti favorevoli (particolare attenzione nel primo anno di uso dell'EP, con

monitoraggio della terapia e visite di follow up periodiche programmate soprattutto nel breve periodo all'esordio della esperienza contraccettiva, assunzione di uno stile di vita corretto specie in caso di obesità o altre patologie favorevoli l'ET, segnalazione dell'uso di EP in caso di traumi o interventi chirurgici eccetera).

L'efficacia delle comunicazioni di questo tipo, che hanno una valenza prevalentemente educativa e richiedono per questo un buon livello di condivisione di interesse per i temi trattati, dipende in larga misura dalla qualità della relazione che si è costruita fra il sanitario e il paziente. Dipende inoltre dal livello di ascolto che il paziente è in grado di dedicare alle parole del sanitario.

Per questo motivo è consigliabile che queste informazioni non vengano proposte durante la fase più attiva del processo decisionale, quella cioè in cui sia il sanitario sia la donna sono impegnati nella corretta collocazione delle informazioni sui rischi e sui vantaggi dell'assunzione di EP nel meccanismo della bilancia decisionale, che non solo renderà possibile una decisione consapevole, ma favorirà anche la comparsa della motivazione a mantenere la decisione stessa. In questa fase, che nella teoria degli stadi del processo del cambiamento descritta da Prochaska e Di Clemente (Prochaska 1982), viene collocata fra lo stadio "precontemplativo" e quello "contemplativo", il paziente non è pronto a decidere, o è ancora incerto sulla decisione migliore da prendere. Un eccesso di informazioni sui rischi o una aggiunta di indicazioni sui comportamenti da assumere a decisione avvenuta possono prolungare la fase di incertezza e rallentare la decisione, o dar luogo a una pseudodecisione che non si consoliderà con il passaggio agli stadi successivi (determinazione e azione).

L'aggiunta di informazioni di tipo educativo va effettuata perciò preferibilmente dopo che il medico avrà concluso, e consolidato con un riassunto, la prima fase informativa e avrà valutato insieme alla donna a che punto è il processo decisionale. E' necessario segnalare in modo chiaro che si sta aprendo una nuova fase nel colloquio destinata a individuare e condividere comportamenti consigliabili e sicuri, in modo da riattivare l'attenzione e migliorare l'ascolto.

È preferibile anche in questo caso un'attivazione basata su domande riflessive (Tomm 1987, Tomm 1988) che portino l'attenzione della donna sui comportamenti che lei già attua o che ritiene, per esperienza o sulla base di indicazioni già ricevute, utili e adeguati e per ridurre il rischio di TEV: a partire dalle risposte della donna il sanitario inserirà gradualmente indicazioni che correggano, completino, integrino le ipotesi di comportamento della donna.

Nel caso in cui il medico decida di prescrivere il test, basandosi sulle raccomandazioni contenute in questa conferenza di consenso, viene più volte sottolineato che la prescrizione richiede un intervento di *counselling* pre test e un intervento di *counselling* da svolgere al momento della comunicazione del risultato (*counselling* post test).

Interventi di questo tipo non coincidono con la semplice offerta di informazioni, ma richiedono una organizzazione del colloquio basata su fasi ben precise, che riducano il rischio di malintesi, di errata interpretazione di un eventuale risultato positivo, di eccessiva rassicurazione in caso di esito negativo eccetera.

A- Fase informativa (centrata sul presente)

- 1 - Comunicare alla donna la decisione del medico di prescrivere, in quel caso specifico, il/i test;
- 2 - fornire alcune informazioni su ciò che rende consigliabile quella scelta nel caso specifico (senza eccedere in argomentazioni scientifiche e senza anticipare il tema del significato dei risultati);
- 3 - chiedere alla donna se ha già informazioni riguardanti i test in oggetto;
- 4 - completare il quadro informativo sempre in modo selettivo, scegliendo cioè le informazioni realmente indispensabili e sicuramente comprensibili.

B- Fase orientativa (centrata su ciò che avverrà da lì all'effettuazione del test)

- 5 - Fornire indicazioni chiare su ciò che la donna dovrà fare per effettuare il test (dove andare, se il test richiede particolari condizioni, documenti necessari eccetera);
- 6 - chiedere se possono esserci difficoltà, o se qualcosa non è chiaro e fornire risposte esaurienti ma non eccessivamente ampie;
- 7 - dare se possibile indicazioni sui tempi di attesa fra il test e la comunicazione dei risultati.

C - Fase di preparazione all'interpretazione dei risultati (centrata su ciò che avverrà dopo la comunicazione del risultato)

- 8 - Chiedere se la donna ha già qualche conoscenza sul tipo di risultati che forniscono test del genere;
- 9 - utilizzare la risposta per completare o correggere eventuali informazioni scorrette;
- 10 - aggiungere informazioni sul significato di un risultato positivo riducendo per quanto possibile le informazioni a valenza "non": le prime informazioni devono essere di tipo affermativo (il test indica predisposizione e non malattia, la possibilità che si verifichi un ET anche in donne positive è estremamente bassa, uno stile di vita corretto e l'assunzione di alcune precauzioni riduce ulteriormente il rischio, l'assunzione di EP viene comunque consigliata nella grandissima maggioranza dei casi facendo attenzione al tipo di EP che verrà scelto); vanno evitate spiegazioni basate su una negazione (non è sconsigliato l'uso di EP, il test positivo non significa malattia eccetera) che spesso vengono memorizzate in modo errato;
- 11 - chiedere se in una ipotesi di questo tipo (test positivo) la donna pensa di avere preoccupazioni o difficoltà di qualche tipo;

- 12 - scegliere fra le informazioni già fornite quelle più adatte a rispondere alle specifiche richieste della donna e ripeterle; solo dopo fornire eventuali altre informazioni aggiuntive;
- 13 - aggiungere, sempre in termini affermativi, informazioni sul significato di un risultato negativo del test;
- 14 - concludere con un riassunto sintetico.

Se il colloquio pre test è stato effettuato correttamente, il colloquio post test si modellerà su di esso, partendo dal riassunto finale (punto 14) , che verrà ricordato a inizio colloquio. Le fasi saranno quindi:

- 1 - ripresa dei punti informativi essenziali forniti nel colloquio per test;
- 2 - breve esplorazione delle esigenze che la donna avverte dopo la lettura del risultato (cosa vorrebbe sapere, cosa può esserle utile, cosa non le è chiaro eccetera);
- 3 - consolidamento delle informazioni e delle indicazioni di comportamento già date in fase di pre test;
- 4 - indicazione delle tappe successive necessarie per condurre alla scelta di un EP adeguato, per definire momenti di controllo eccetera.

Nel caso in cui la donna insistesse per ottenere la prescrizione del test che il medico non ritiene invece di dover prescrivere, la sola raccomandazione dal punto di vista comunicativo è quella di evitare una contrapposizione sterile: il medico deve con assertività e convinzione esplicitare le ragioni della sua decisione, ma ovviamente non ha né il potere né il mandato di impedire alla donna questa scelta o di esprimere giudizi negativi sulla sua decisione. Dovrà quindi effettuare ugualmente il *counselling* pre test e proporre (e rendere possibile) un *counselling* post test effettuato da lui stesso o da un professionista da lui indicato.

Le modalità comunicative indicate non richiedono abitualmente tempi più lunghi rispetto a modalità più spontanee: si basano su un principio di maggiore efficacia e in molti casi riducono i tempi necessari a correggere malintesi ed errori di interpretazione.

Bibliografia

- Janis IL, Mann L. Decision Making: a psychological analysis of conflict, choice and commitment, New York, T Free Press, 1977.
- Gigerenzer, G. Calculated risks: How to know when numbers deceive you. New York: Simon & Schuster (2002). (traduzione italiana Quando i numeri ingannano. Imparare a vivere con l'incertezza , Raffaello Cortina 2003)
- Elmore, J. G., & Gigerenzer, G. Benign breast disease: The risks of communicating risk. The New England Journal of Medicine; 2005(353): 297-299.
- Tomm K. "Interventive Interviewing: Part II. Reflexive Questioning as a Means to Enable Self Healing," Family Process, 26: 153-183, 1987
- Tomm K. Intervistare per interventi: Parte Terza. Intendi porre. domande lineari, circolari, strategiche o riflessive? Family. Process, 1988;27:1-15

- Bert G, Quadrino S, Parole di medici, parole di pazienti. Il Pensiero Scientifico 2003
- Grice P. Logic and Conversation in P. Cole e J. L. Morgan (a cura di) (1975: 41-58)
- Grice P Studies in the Way of Words, Cambridge - London, Harvard University Press 1989. Trad it. Logica e conversazione, a cura di G. Moro, Bologna, Il Mulino 1993
- Festinger L.. A theory of cognitive dissonance. Evanston, IL: Row & Peterson 1957. (Trad. La teoria della dissonanza cognitiva, Franco Angeli, Milano, 1973)
- Prochaska J, Di Clemente CC. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. Psychotherapy, theory, research and practice 1982;19:276-288

Appendice 3

Gruppo di lavoro

Responsabile scientifico

Alfonso Mele Istituto superiore di sanità – CNESPS, Reparto di epidemiologia clinica e linee guida, Roma

Comitato scientifico

Emilio Arisi Unità operativa di ostetricia e ginecologia, Ospedale regionale S. Chiara, Trento

Sergio Coccheri Cattedra di malattie cardiovascolari, Università degli studi, Bologna

Valerio De Stefano Istituto di ematologia, Università Cattolica, Roma

Fabio Facchinetti Dipartimento materno infantile, Università di Modena e Reggio Emilia

Elvira Grandone Unità operativa di emostasi e trombosi, IRCCS Casa Sollievo della sofferenza, S. Giovanni Rotondo, Foggia

Ida Martinelli Centro emofilia e trombosi A. Bianchi Bonomi, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore, Mangiagalli e Regina Elena, Università degli studi, Milano

Paolo Simioni Dipartimento di scienze cardiologiche, toraciche e vascolari, II Clinica medica, Università di Padova

Relatori della conferenza

Emilio Arisi Unità operativa di ostetricia e ginecologia, Ospedale Regionale "S. Chiara", Trento

Vincenzina Bruni Università degli studi, Firenze

Benilde Cosmi Unità operativa di angiologia e malattie della coagulazione "Marino Golinelli", Azienda ospedaliero-universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Ernesto D'Aloja Medicina legale, Dipartimento di scienze giuridiche e forensi, Università di Cagliari, Cagliari

Valerio De Stefano Istituto di ematologia, Università Cattolica, Roma

Cristina Legnani Unità operativa di angiologia e malattie della coagulazione "Marino Golinelli", Azienda ospedaliero-universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Ida Martinelli Centro emofilia e trombosi "A. Bianchi Bonomi", Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore, Mangiagalli e Regina Elena, Università degli studi, Milano

Salvatore Panico Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università degli studi Federico II, Napoli

Pio Enrico Ricci Bitti Dipartimento di psicologia, Università degli studi, Bologna

Coautori

Rosanna Abbate Medicina interna, Dipartimento area critica medico chirurgica, Centro trombosi, Azienda ospedaliero universitaria Careggi, Università di Firenze

Giovanni Battista Allais	Centro cefalee della donna, Dipartimento di discipline ginecologiche e ostetriche, Azienda sanitaria ospedaliera Ospedale infantile regina Margherita-S. Anna, Università di Torino
Chiara Benedetto	Dipartimento di discipline ginecologiche e ostetriche, Azienda sanitaria ospedaliera Ospedale infantile regina Margherita-S. Anna, Università di Torino
Paolo Bucciarelli	Centro emofilia e trombosi "A. Bianchi Bonomi", Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore, Mangiagalli e Regina Elena, Università degli studi, Milano
Angelo Cagnacci	Dipartimento integrato materno Infantile, Unità di ginecologia e ostetricia, Azienda ospedaliero universitaria di Modena
Giancarlo Castaman	Dipartimento di terapie cellulari ed ematologia, Centro malattie emorragiche e trombotiche, Ospedale San Bortolo, Vicenza
Giovanni Cavalli	Area ostetrico-ginecologica consultori familiari, Azienda sanitaria locale, Milano
Paolo Chiodini	Dipartimento di medicina pubblica, clinica e preventiva, Seconda Università di Napoli
Lino Del Pup	Struttura operativa complessa di oncologia ginecologica, Istituto nazionale tumori, Centro di riferimento oncologico, Aviano, Pordenone
Mariarosaria Di Tommaso	Dipartimento di ginecologia, perinatologia e delle riproduzione umana, Università degli studi, Firenze
Fabio Facchinetti	Dipartimento materno infantile, Università di Modena e Reggio Emilia
Tiziana Frusca	Clinica ostetrica e ginecologica, Università degli studi, Brescia
Franca Fruzzetti	I Clinica universitaria di ostetricia e ginecologia, Dipartimento della procreazione e dell'età evolutiva, Ospedale S. Chiara, Pisa
Elvira Grandone	Unità operativa di emostasi e trombosi, IRCCS Casa sollievo della sofferenza, S. Giovanni Rotondo, Foggia
Paola Mandich	Dipartimento di neuroscienze, oftalmologia e genetica, Sezione di genetica medica, Università di Genova
Maurizio Margaglione	Genetica medica, Dipartimento di scienze biomediche, Università degli studi, Foggia
Marco Marietta	Dipartimento di oncologia, ematologia e patologie dell'apparato respiratorio, Unità operativa complessa di ematologia, Azienda ospedaliero universitaria di Modena
Pasquale Martinelli	Cattedra di ginecologia e ostetricia, Università degli studi Federico II, Napoli
Rossella Nappi	Centro di ricerca per la medicina riproduttiva, Dipartimento di scienze morfologiche, eidologiche e cliniche e Unità di endocrinologia ginecologica, IRCCS Fondazione Maugeri, Università degli studi, Pavia
Francesco Nonino	CeVEAS, Modena
Simonetta Pagliani	medico di medicina generale, Azienda sanitaria locale Milano 2 Melegnano
Anna Maria Paoletti	Clinica ginecologica ostetrica e di fisiopatologia della riproduzione umana, Università degli studi, Cagliari
Fabio Parazzini	I Clinica ostetrico ginecologica, Università di Milano
Paolo Simioni	Dipartimento di scienze cardiologiche, toraciche e vascolari, Clinica medica II, Università di Padova
Daniela Tormene	Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, II Clinica medica, Azienda ospedaliera, Università di Padova

Alberto Tosetto	Divisione di ematologia, Centro malattie emorragiche e trombotiche , Ospedale San Bortolo, Vicenza
Andrea Tranquilli	Dipartimento di scienze cliniche specialistiche, Università politecnica delle Marche, Ancona
Armando Tripodi	Centro emofilia e trombosi "A. Bianchi Bonomi", Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore, Mangiagalli e Regina Elena, Università degli studi, Milano
Annibale Volpe	Cattedra di ginecologia e ostetricia, Struttura complessa di ostetricia e ginecologia, Azienda ospedaliero universitaria di Modena e Reggio Emilia
Alberto Zambon	Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, I Clinica medica, Policlinico universitario, Università di Padova

Panel giuria

Roberto Satolli	Editore Zadig, Milano
Sylvie Coyaud	D di Repubblica, Milano
Piergiorgio Crosignani	Università degli studi, Milano
Gianfranco Domenighetti	Università italiana della Svizzera, Lugano
Serena Donati	Istituto superiore di sanità, Roma
Silvia Fargion	Università degli studi, Milano
Patrizia Iaccarino	Officina Napoli Cochrane, Napoli
Lucio Luzzatto	Università di Firenze, Firenze
Marina Maggini	Istituto superiore di sanità, Roma
Nicola Magrini	CeVEAS, Modena
Pier Mannuccio Mannucci	Università degli studi, Milano
Anna Maria Messa	Repubblica salute, Roma
Raffaella Michieli	Società italiana di medicina generale (segretario nazionale), Venezia
Gualtiero Palareti	Università degli studi, Bologna
Silvana Quadrino	Istituto CHANGE, Torino

Comitato di scrittura

Roberto Satolli	Editore Zadig, Milano
Patrizia Iaccarino	Officina Napoli Cochrane, Napoli
Nicola Magrini	CeVEAS, Modena
Pier Mannuccio Mannucci	Università degli studi, Milano
Raffaella Michieli	Società italiana di medicina generale (segretario nazionale), Venezia
Francesco Nonino	CeVEAS, Modena
Gualtiero Palareti	Università degli studi, Bologna
Silvana Quadrino	Istituto CHANGE, Torino