

CONTRACCETTIVI ORALI E MORTALITÀ

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Nonostante il diffuso impiego nella pratica clinica, **non sono ancora del tutto noti gli effetti avversi della terapia con contraccettivi orali (CO)**, in particolare il possibile **impatto oncologico e cardio-vascolare**.

Un recente studio (1) ha analizzando i dati relativi alla mortalità per tutte le cause e per cause specifiche dovute al loro utilizzo in un'ampia coorte di donne che aveva partecipato tra il 1976 e il 2012 al *Nurses' Health Study*; altri studi analoghi in passato (2-3) avevano riportato una minima associazione inversa o una non associazione tra utilizzo di CO e mortalità generale.

Un'ampia coorte di donne sposate (121.701 infermiere, età 30-55 anni, senza storia familiare di carcinoma mammario) è stata seguita **prospettivamente per 36 anni** con rivalutazioni periodiche ogni 2 anni; all'inizio dello studio sono stati raccolti con un questionario i dati anamnestici e su fattori ritenuti rilevanti inerenti allo stile di vita. In questa popolazione sono state analizzate le **cause di morte**, distinte in 6 categorie (cancro, patologia cardiovascolare (CVD), patologia digestiva, morte accidentale/violenta, altra patologia, causa non confermata), ognuna a sua volta scorporata nell'analisi in eventuali sottocategorie. Sono stati raccolti inoltre i **fattori di rischio potenzialmente significativi** in relazione agli *endpoint* (etnia, BMI e sue variazioni negli anni, fumo, menarca, gravidanze ed età della prima gravidanza, aborti, menopausa, stato sociale, storia di patologia mammaria benigna, ipertensione arteriosa, diabete mellito, consumo di alcool, tipo di dieta, attività fisica, familiarità per neoplasie di mammella, colon, ovaio, isterectomia e/o ovariectomia, familiarità per CVD).

Il 48% sono risultate utilizzatrici di CO (tempo medio di utilizzo 4.1 anni).

Dopo 36 anni e 3.6 milioni di anni-persona di *follow-up* sono state registrate 31.286 morti: 11.781 per cancro, 6032 per CVD, 855 per patologia del tratto gastro-enterico, 1084 per morte violenta o accidentale, 9212 per altre cause e 4381 per cause non confermate.

Non è stata osservata **nessuna associazione fra utilizzo di CO e mortalità generale per tutte le cause**. Tuttavia, nelle donne utilizzatrici è stato rilevato un **eccesso di morti violente o accidentali** (*hazard ratio* 1.20; IC95% 1.04-1.37), che era sostenuto essenzialmente da un **maggior rischio di suicidio** (1.41; 1.05-1.87) e correlava con la durata dell'utilizzo del CO ($p = 0.005$).

La significatività statistica era solo *borderline* per l'associazione tra utilizzo di CO e morte per neoplasia mammaria (1.08; 0.98-1.18), ovarica (0.86; 0.74-1), CVD (0.9; 0.8-1.01) e altre cause di morte (1.05; 1-1.1).

La **durata temporale dell'utilizzo** è risultata **maggiormente associata con la mortalità totale** e con **alcuni tipi specifici** di mortalità:

- **aumento** di mortalità per **carcinoma mammario** (test per il trend $p < 0.0001$), non più significativo dopo 10-15 anni dalla sospensione del CO;
- **diminuzione** dei tassi di mortalità per **cancro ovarico** ($p = 0.002$), che persisteva anche nel caso di utilizzo prolungato.

Un'elevata distanza temporale dall'ultimo utilizzo (> 15 anni) è risultata associata positivamente sia con la mortalità generale ($p = 0.004$) che con la mortalità per morte violenta o accidentale ($p = 0.005$).

Le **conclusioni** dello studio sono:

- le **donne che hanno assunto CO di vecchia generazione negli anni '80 devono essere rassicurate**, perché è improbabile che tale terapia modifichi la loro aspettativa di vita, non essendo stata riscontrata alcuna differenza significativa di mortalità per tutte le cause tra le donne che hanno o non hanno mai utilizzato un CO;
- la **mortalità generale** sembra **aumentare all'aumentare della durata di assunzione della terapia** ma anche **all'aumentare del tempo dalla sospensione della terapia**; quest'ultima associazione può dipendere dall'utilizzo delle formulazioni più vecchie degli OC, con un contenuto estrogenico più alto;
- l'uso dei CO si associa all'aumento di alcune cause specifiche di morte, tra cui quella per **morti violente o accidentali** (associazione che potrebbe in parte dipendere da fattori confondenti non valutabili nello studio) e quella per **neoplasia mammaria**, in accordo con altri dati di letteratura (3);
- **l'aumento di mortalità per neoplasia mammaria** correla con la **durata** del trattamento con CO;
- le **morti per cancro ovarico** sono **meno frequenti** tra le donne che hanno usato CO, ma l'effetto protettivo tende a scomparire dopo 15 anni dalla sospensione della terapia.



Bisogna ricordare che **i risultati dello studio si riferiscono in gran parte a precedenti formulazioni di CO** (prima e seconda generazione) caratterizzate da dosaggi estrogenici più elevati di quelli abituali oggi e **non possono essere pertanto estesi automaticamente alle nuove generazioni di CO.**

Bibliografia

1. Charlton BM, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ* [2014, 349: g6356](#).
2. Vessey M, et al. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* [2010, 82: 221-9](#).
3. Hannaford PC, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* [2010, 340: c927](#).