

## **Effetti dell'assunzione della pillola estroprogestinica per un lungo periodo di tempo.**

### **“Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study”**

Brittany M Charlton, Janet W Rich-Edwards, Graham A Colditz, Stacey A Missmer, Bernard A Rosner, Susan E Hankinson, Frank E Speizer, Karin B Michels

*BMJ* 2014;349:g6356

I contraccettivi orali (CO) rappresentano la categoria di farmaci più prescritta negli Stati Uniti tra i 18 e i 44 anni sono assunti. Numerosi lavori si sono occupati di rilevare i rischi e benefici di tali farmaci ma nessuno ha avuto modo di valutarne gli effetti a lungo termine sulla salute delle donne. A questo scopo i ricercatori dell'università di Harvard hanno condotto uno studio prospettico volto a indagare l'associazione tra l'uso di CO e la mortalità femminile, globale e specifica.

Lo studio ha preso in considerazione una coorte di 121701 donne tra i 30 e i 55 anni. Il follow-up, iniziato nel 1976 è durato 36 anni per concludersi nel 2012.

Alle donne è stato richiesto di compilare un questionario riguardante l'uso della pillola e in particolare è stata chiesta la durata considerata come il periodo intercorso fra l'inizio della terapia e l'ultima assunzione, lo stato di salute e lo stile di vita all'arruolamento e ogni due anni. Sono state incluse donne che assumevano CO sia a scopo contraccettivo sia per motivi terapeutici. Durante tutti e 36 gli anni sono state rilevate e indagate le diverse cause di morte, morte che sono state raggruppate in 6 categorie,.

Delle 121.577 donne che hanno partecipato allo studio 63626 non hanno fatto uso di CO (52,3%) mentre 57.951 ne hanno fatto regolare uso (47,7%), per una durata media di 4,1 anni.

Fra i risultati è emerso che:

In confronto a coloro che non hanno utilizzato CO, chi ne ha fatto uso ha una maggiore probabilità di essere una fumatrice, di aver assunto altre terapie ormonali, come la terapia ormonale sostitutiva, e di aver avuto il primo figlio in età più giovane.



Dopo 36 anni di follow-up, , si sono osservate 31286 morti:

- 11781 per cancro,
- 6032 per malattie cardiovascolari,
- 855 per patologie riguardanti l'apparato digerente,
- 1082 per cause violente o accidentali,
- 9212 per altre patologie
- 4381 per cause non confermate.

Non sono state rilevate differenze fra le donne che hanno fatto uso e quelle che non hanno assunto CO.

Dunque l'assunzione di questo farmaco non è associata ad un aumento della mortalità globale.

Andando ad analizzare nello specifico la mortalità è possibile rilevare che fra le donne che assumono CO vi è una maggiore morte per cause violente e accidentali (hazard ratio 1.20, 95% CI 1,04-1,37).

Andando ad analizzare invece le cause ,e donne che assumono CO hanno un maggior rischio di sviluppare carcinoma della mammella ( $P < 0.0001$ ), ma presentano una riduzione dell'incidenza di tumore dell'ovaio ( $P = 0.002$ ).

L'associazione tra uso di CO e aumento della frequenza di morti violente o accidentali risulta di difficile interpretazione, per la presenza di fattori di confondimento e per l'incapacità di dimostrare un meccanismo biologico che possa esserne alla base. Oltretutto studi recenti hanno evidenziato un effetto protettivo dei CO sui disturbi dell'umore, in modo particolare sulla depressione. Dunque essa potrebbe riguardare un reperto del tutto accidentale.

L'aumento dell'incidenza di tumore al seno in coloro che hanno assunto CO per lunghi periodi di tempo è un dato già emerso in studi precedentemente condotti e confermato ulteriormente da recenti metanalisi.

Il meccanismo alla base è la spinta proliferativa indotta da estrogeni e progesterone, in grado di legarsi a specifici recettori cellulari e promuovere la sintesi del DNA e la proliferazione cellulare.

In questo studio e durante tutto il follow up non sono emersi eventi tromboembolici, infarti del miocardio o ictus, descritti invece in diversi studi precedentemente condotti.

Questo può essere probabilmente spiegato tenendo conto che molte delle pazienti arruolate

nello studio facevano già uso di CO senza aver mai avuto eventi cardiovascolari acuti.

Una delle forze di questo studio è la grandezza del campione preso in considerazione e ben 36 anni di follow up che rappresentano un periodo notevolmente lungo.

L'analisi inoltre è stata aggiustata per mezzo di numerose variabili quali il fumo, il BMI, la storia familiare di cancro alla mammella, al colon o dell'ovaio e l'uso di ulteriori terapie ormonali, come la terapia ormonale sostitutiva.

Solo il 5% delle partecipanti è stato perso al follow-up e nel 98% dei casi si è accertata la morte del soggetto e la causa specifica.

È importante porre l'accento, soprattutto per quanto riguarda l'associazione con il tumore al seno, che i dati scaturiti da questo studio sono da riferire in modo particolare alle formulazioni di CO di prima e seconda generazione i quali presentano un dosaggio ormonale molto più elevato di estrogeni rispetto alle più recenti formulazioni attualmente disponibili sul mercato. Dovranno quindi essere condotti successivi studi che confermino o smentiscano questi risultati sulle formulazioni estro-progestiniche a basso dosaggio attualmente disponibili in relazione all'utilizzo di estroprogestinici di nuova generazione.