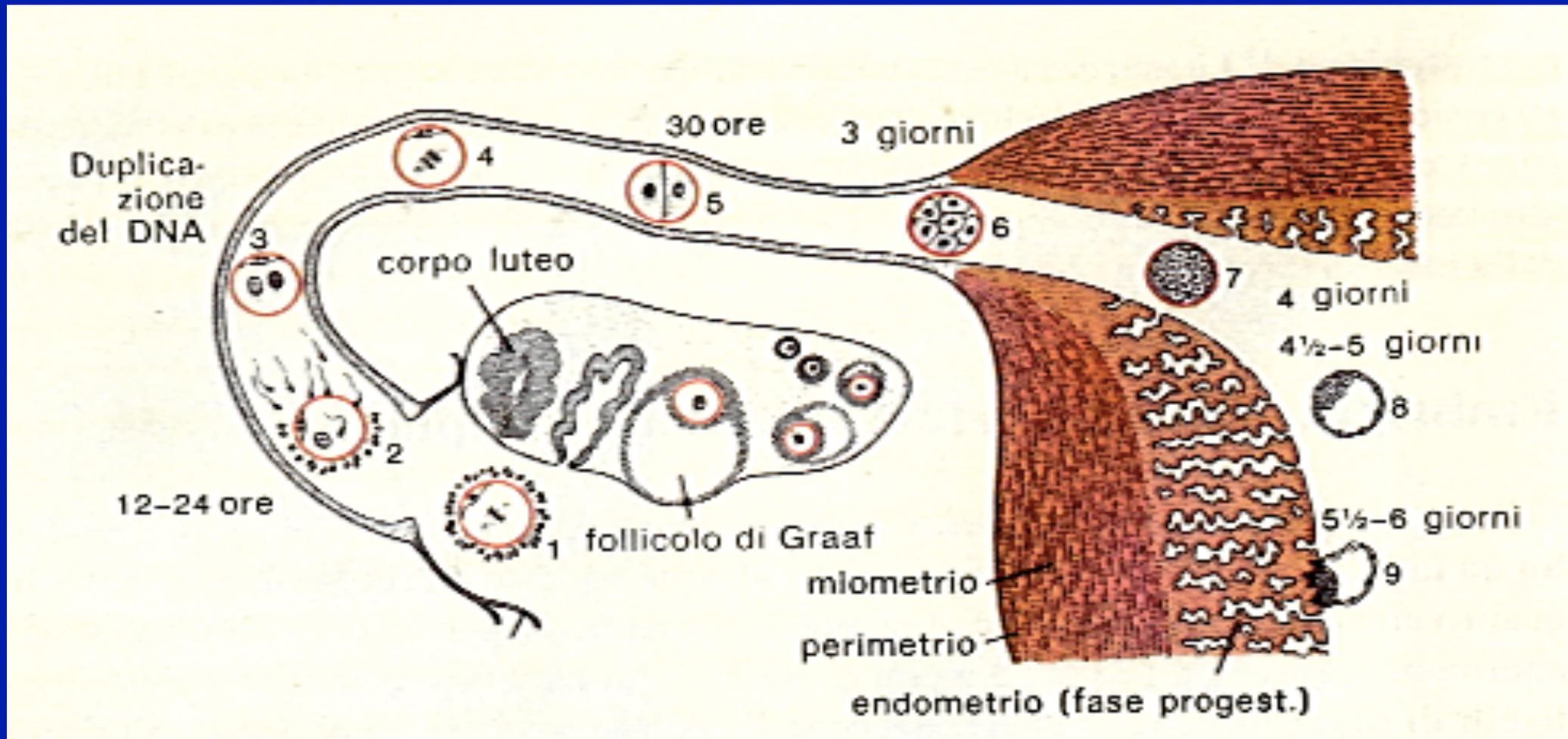


Embrione: sviluppo nella 1^a settimana



Contraccezione

- **Metodi naturali**
- **Metodi di barriera**
- **Estro-progestinici**
- **Progestinici**
- **Iniezioni intramuscolo**
- **IUD**
- **Dispositivi sottocutanei**
- **Contraccezione di emergenza**

Table 2.1 Percentage of women experiencing an unintended pregnancy during the first year of typical use and the first year of perfect use of contraception and the percentage continuing use at the end of the first year, United States

Method	% of women experiencing an unintended pregnancy within the first year of use		% of women continuing use at one year ³
	Typical use ¹	Perfect use ²	
No method ⁴	85	85	–
Spermicides ⁵	28	18	42
Fertility awareness-based methods	24	–	47
Standard Days Method ^{6a}	–	5	–
TwoDay Method ^{6b}	–	4	–
Ovulation Method ⁶	–	3	–
Sympto-thermal method	–	0.4	–
Withdrawal	22	4	46
Sponge	–	–	36
Parous women	24	20	–
Nulliparous women	12	9	–
Condom ⁷			
Female	21	5	41
Male	18	2	43
Diaphragm ⁸	12	6	57
Combined pill and progestin-only pill	9	0.3	67
Evra patch	9	0.3	67
NuvaRing ⁹	9	0.3	67
Depo-Provera	6	0.2	56
Intrauterine devices			
Paragard ¹⁰ (copper T)	0.8	0.6	78
Mirena ¹¹ (LNG)	0.2	0.2	80
Implanon ¹²	0.05	0.05	84
Female sterilization	0.5	0.5	100
Male sterilization	0.15	0.10	100
Emergency contraceptives: Emergency contraceptive pills or insertion of a copper-bearing intrauterine device after unprotected intercourse substantially reduces the risk of pregnancy. ⁹			
Lactational amenorrhea method: LAM is a highly effective, temporary method of contraception. ¹⁰			

Source: Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M, editors. *Contraceptive technology: Twelfth revised edition*. New York (NY): Ardent Media; 2011.

Conditions that expose a woman to increased risk as a result of unintended pregnancy
Women with conditions that may make unintended pregnancy an unacceptable health risk should be advised that, because of their relatively higher typical-use failure rates, sole use of barrier methods for contraception and behaviour-based methods of contraception may not be the most appropriate choice for them.

Box 2.1 Conditions that expose a woman to increased health risk as a result of unintended pregnancy

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Breast cancer• Complicated valvular heart disease• Diabetes: insulin-dependent; or with nephropathy/retinopathy/neuropathy or other vascular disease; or of > 20 years' duration• Endometrial or ovarian cancer• Epilepsy• High blood pressure (systolic > 160 mm Hg or diastolic > 100 mm Hg)^a• HIV (WHO stages 1–4)^b• Ischaemic heart disease | <ul style="list-style-type: none">• Malignant gestational trophoblastic disease• Malignant liver tumours (hepatoma) and hepatocellular carcinoma of the liver (HCA)• Schistosomiasis with fibrosis of the liver• Severe (decompensated) cirrhosis• Sickle cell disease• STI^b• Stroke• Systemic lupus erythematosus (SLE)• Thrombogenic mutations• Tuberculosis |
|---|--|

a Throughout this document, blood pressure measurements are given in mm Hg. To convert to kPa, multiply by 0.1333 (e.g. 120/80 mm Hg = 16.0/10.7 kPa).

b Dual protection is strongly recommended for protection against HIV/AIDS and other STIs when a risk of STI/HIV transmission exists. This can be achieved through the simultaneous use of condoms with other methods, or the consistent and correct use of condoms alone.

LEGGE N° 194/78



Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza

Articolo 1

LO STATO GARANTISCE IL DIRITTO ALLA PROCREAZIONE COSCIENTE E RESPONSABILE, RICONOSCE IL VALORE SOCIALE DELLA MATERNITÀ E TUTELA LA VITA UMANA DAL SUO INIZIO.

Articolo 4

Per l'interruzione volontaria della gravidanza **ENTRO I PRIMI NOVANTA GIORNI**, la donna che accusi circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza, il parto o la maternità comporterebbero un serio pericolo per la sua salute fisica o psichica, in relazione o al suo stato di salute, o alle sue condizioni economiche, o sociali o familiari, o alle circostanze in cui è avvenuto il concepimento, o a previsioni di anomalie o malformazioni del concepito, si rivolge ad un consultorio pubblico o a una struttura sociosanitaria a ciò abilitata dalla regione, o a un medico di sua fiducia.

Articolo 5

Il consultorio, la struttura socio-sanitaria o il medico di base a cui si rivolge la donna hanno il compito di **esaminare con la donna le possibili soluzioni dei problemi** proposti, di **aiutarla a rimuovere le cause** che la porterebbero alla interruzione della gravidanza, di metterla in grado di far valere i suoi diritti di lavoratrice e di madre, di promuovere ogni opportuno intervento atto a sostenere la donna, offrendole tutti gli aiuti necessari sia durante la gravidanza sia dopo il parto.

Quando il medico del consultorio o della struttura socio-sanitaria, o il medico di fiducia, riscontra l'esistenza di condizioni tali da rendere **urgente l'intervento, rilascia immediatamente alla donna un certificato** attestante l'urgenza. Con tale certificato la donna stessa può presentarsi ad una delle sedi autorizzate a praticare la interruzione della gravidanza.

Se non viene riscontrato il caso di urgenza, al termine dell'incontro il medico, di fronte alla richiesta della donna di interrompere la gravidanza, **rilascia copia di un documento**, firmato anche dalla donna, attestante lo stato di gravidanza e l'avvenuta richiesta, e la **invita a soprassedere per sette giorni**. Trascorsi i sette giorni, la donna può presentarsi, per ottenere la interruzione della gravidanza, sulla base del documento rilasciatole ai sensi del presente comma, presso una delle sedi autorizzate.



LEGGE N° 194/78

Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza

Articolo 6

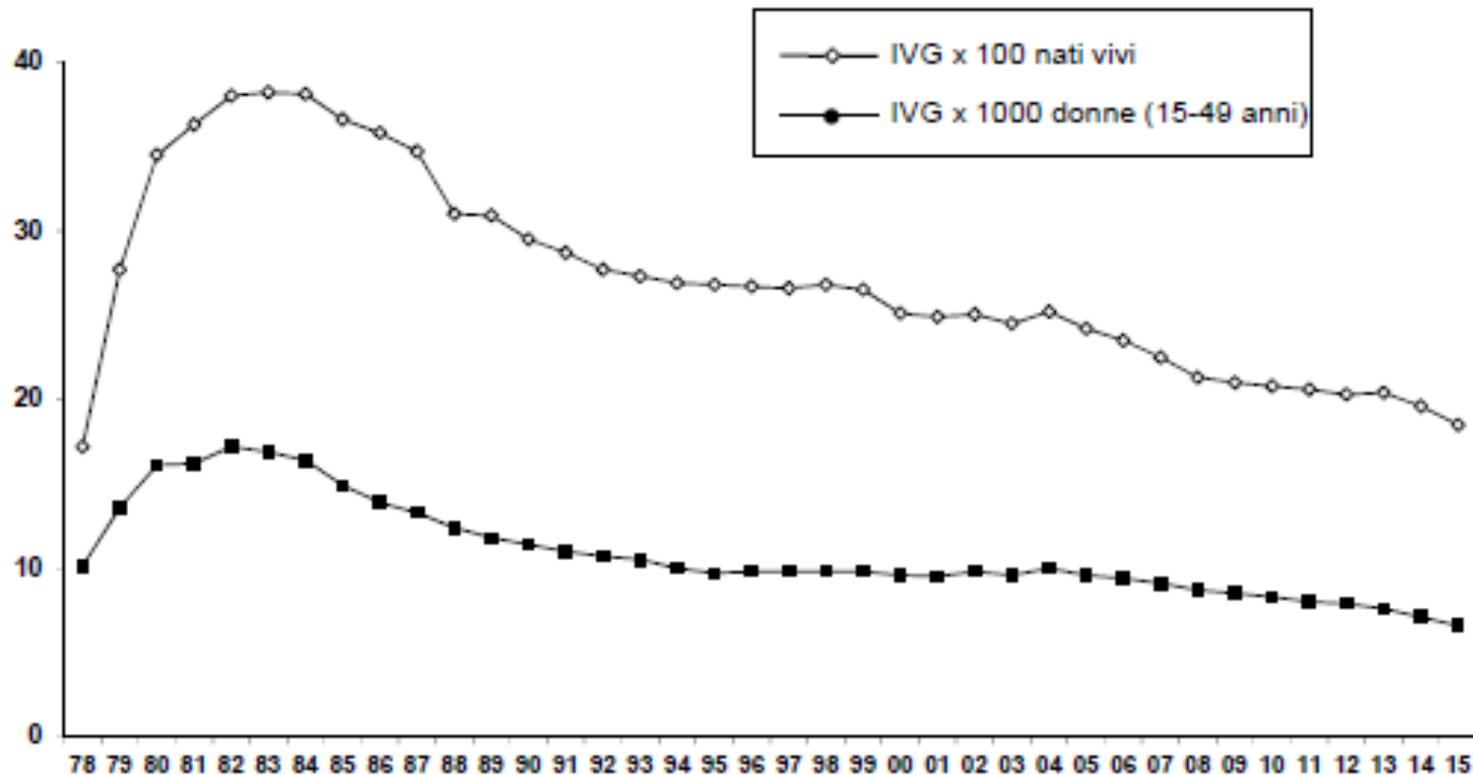
L'interruzione volontaria della gravidanza, **DOPO I PRIMI NOVANTA GIORNI**, può essere praticata:

- a) quando la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la **VITA** della donna;*
- b) quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la **SALUTE FISICA O PSICHICA** della donna.*

DATI NAZIONALI 1978-2015



Tassi e Rapporti di abortività – Italia 1978-2015



N° di IVG:

1983 → **234'801**, anno in cui si è riscontrato il valore più alto in Italia,

2014 → **96'578**

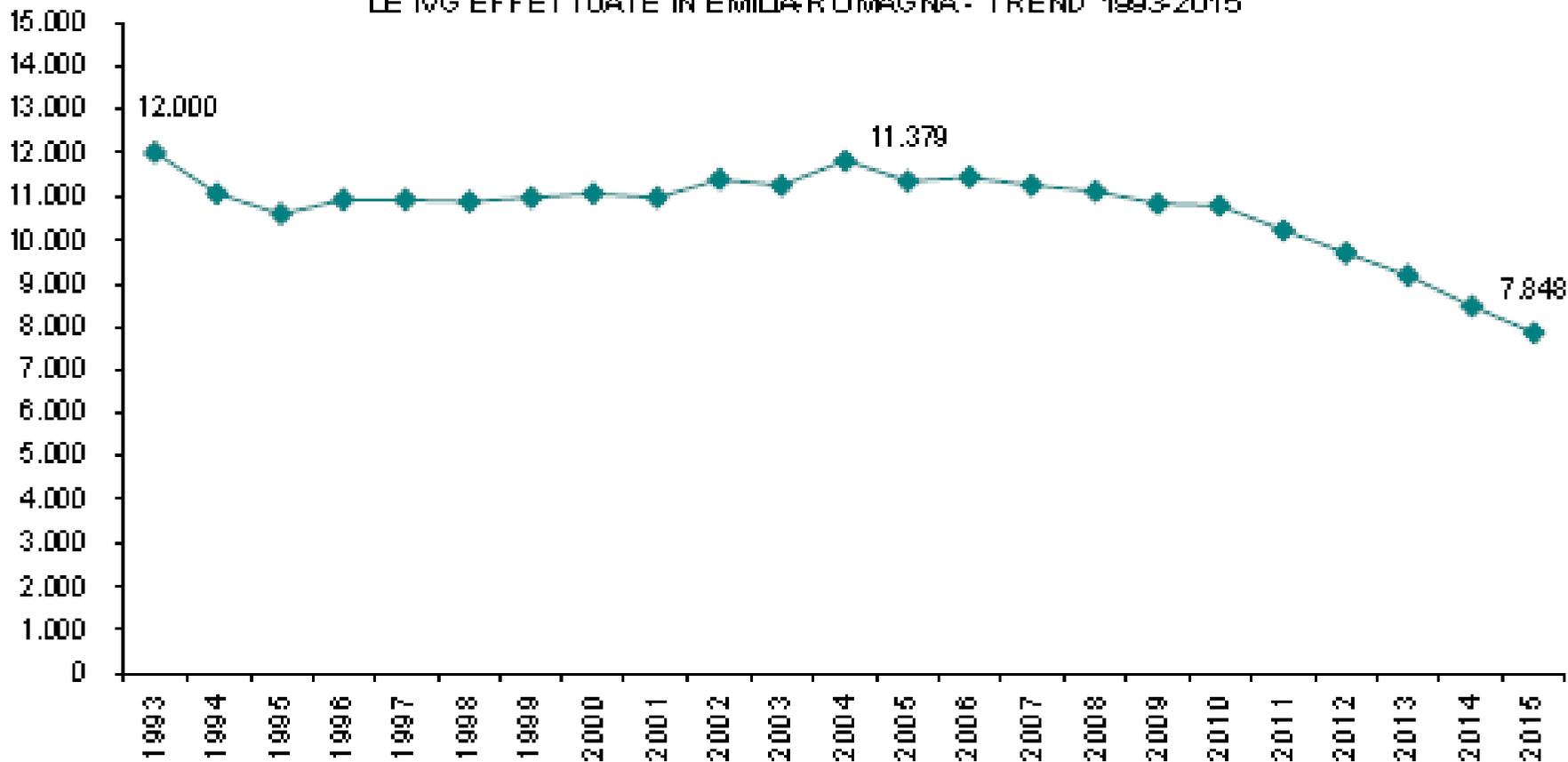
2015 → **87'639**.

* «Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza , Roma 2016».

DATI EMILIA-ROMAGNA



LE IVG EFFETTUATE IN EMILIA ROMAGNA - TREND 1993-2015



N° di IVG:

1993 → **12.000**

2005 → **11.379**

2015 → **7.848**

* «Regione Emilia-Romagna, Assessorato politiche per la salute, C. Lupi, S. Simoni, E. Verdini, S. Borsari, E. Castelli, Relazione sull'interruzione volontaria di gravidanza in Emilia-Romagna nel 2015, ed. 2016».

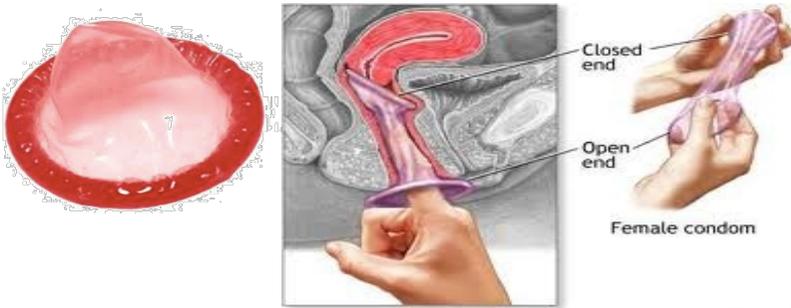
Contracezione – Metodi naturali

Metodi per pianificare o evitare le gravidanze basati sull'osservazione dei segni e sintomi naturali della fase fertile o infertile del ciclo mestruale (OMS)

- Billing (o metodo del muco cervicale)
- Temperatura basale
- Metodo Ogino-Knaus (calcolo del periodo fertile in base alla durata del proprio ciclo mestruale)

Contraccezione – Metodi di barriera

Unici sistemi che proteggono in modo meccanico dalle MST e da HPV



Condom maschile e
femminile



Diaframma



Cappuccio cervicale

Contraccezione – Estro-Progestinici

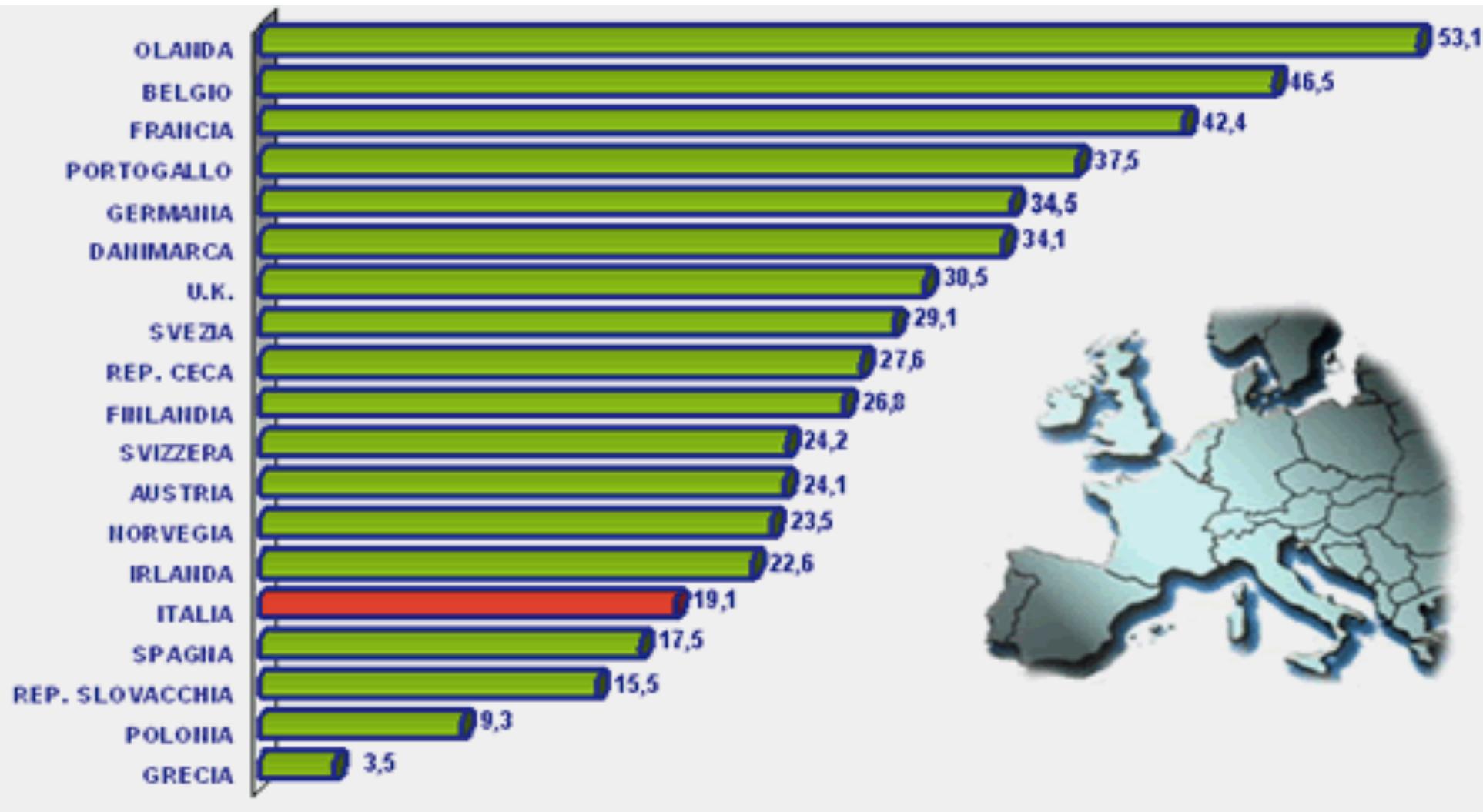
3 metodi di somministrazione E/P:

- Pillola estro-progestinica
- Cerotto
- Anello vaginale

2 metodi di somministrazione solo P

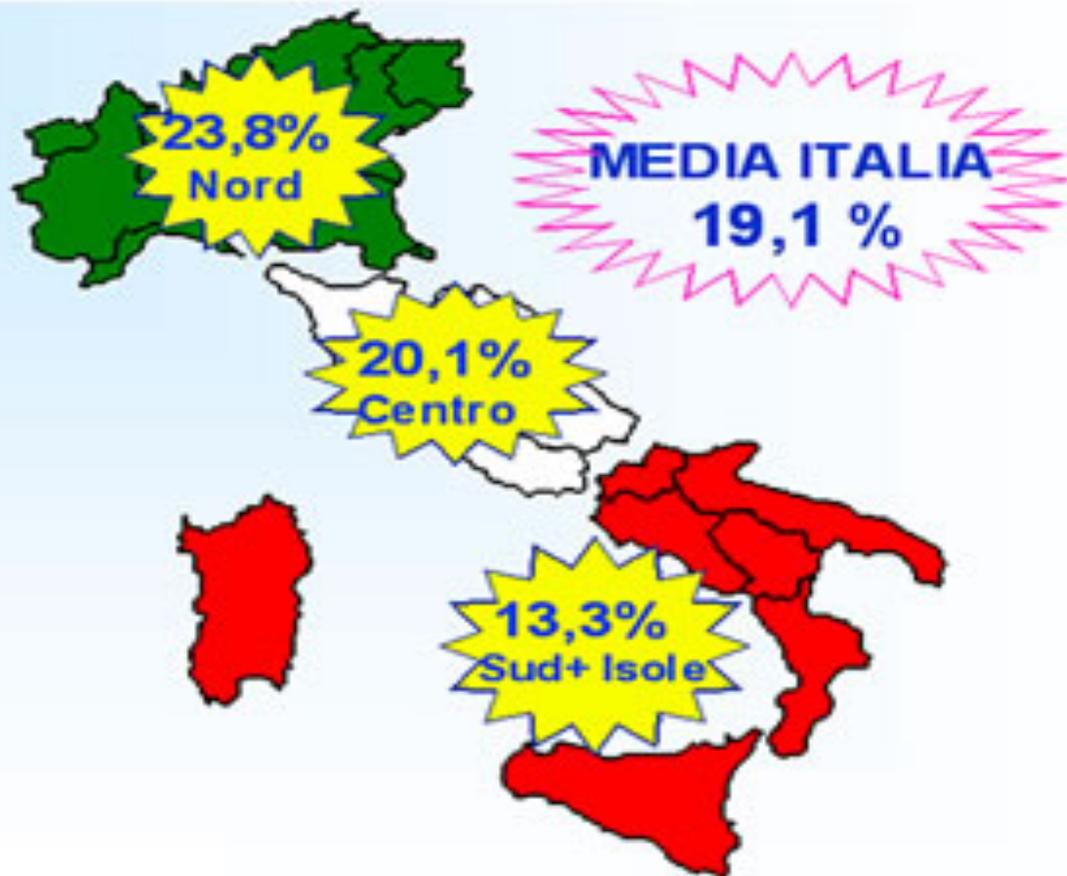
Pillola progestinica

Impianti sottocutanei



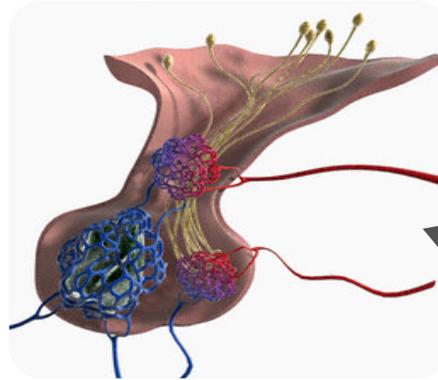
% donne utilizzatrici O.C. in Europa

Utilizzatrici O.C.
2,3 milioni



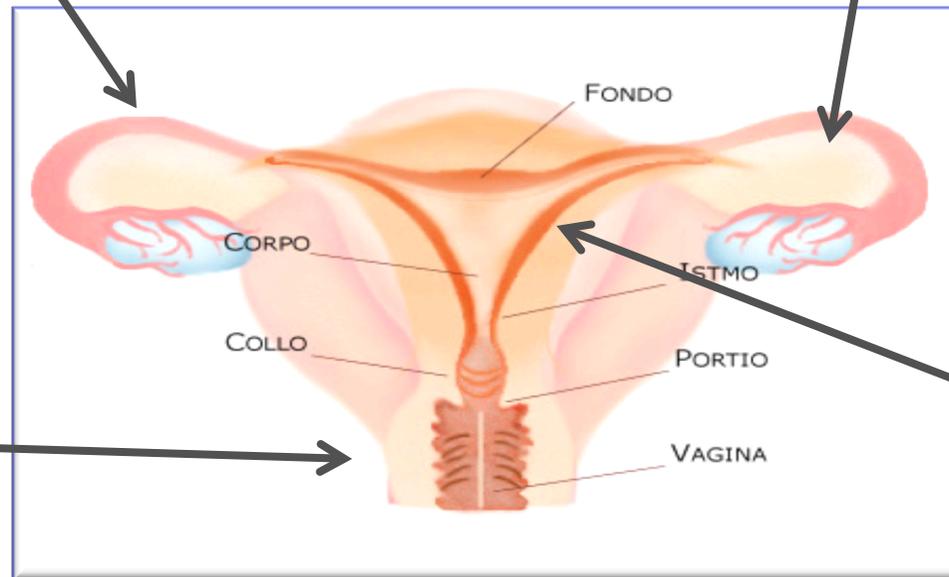
Contraccezione ormonale – Meccanismo di azione

Modificazioni della motilità tubarica: precoce/ostacolo alla discesa dell'embrione



Blocco ovulatorio attraverso la soppressione della produzione di GnRH e dunque di LH e FSH

Modificazioni del muco cervicale: ostacolo al passaggio di spermatozoi



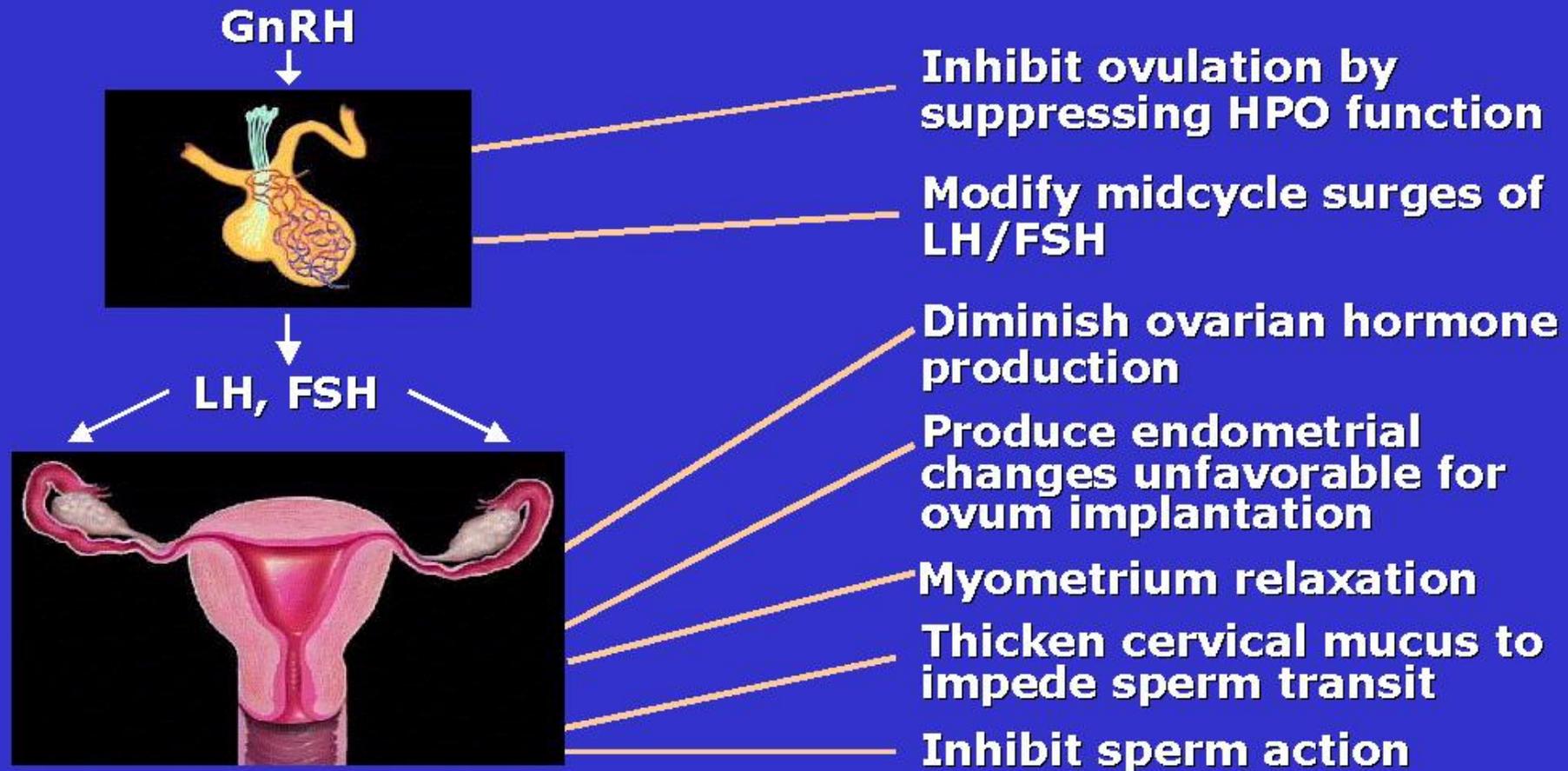
Modificazioni endometriali: ostacolo ad annidamento embrionale

Terapia ormonale E/P – Effetti non contraccettivi

- **Effetto anti-gonadotropico e anti-ovulatorio:**
Regola: ciclo mestruale, dismenorrea, cisti ovariche funzionali, PCOS, sindrome premestruale; effetto protettivo sul carcinoma ovarico
- **Effetto antiestrogenico del progestinico:**
Endometrio: riduce quantità e durata flusso, riduce rischio di iperplasia e adenocarcinoma, migliora endometriosi
- **Effetto protettivo estrogenico sull'osso**

Contraceptive progestins

Pharmacologic effects



Requisiti necessari per un moderno EP

- Alta efficacia.
- Quantità di ormoni più bassa possibile.
- Buon controllo del ciclo.
- Buona tollerabilità (bassa incidenza di effetti collaterali).
- Neutralità metabolica globale.
- Buon bilanciamento tra componente estrogenica e componente progestinica.

I requisiti che attualmente possono essere richiesti ad un EP sono, evidentemente, un'efficacia adeguatamente alta unitamente ad una dose bassa di ormoni. Il controllo del ciclo è un parametro importante, ricordando che le irregolarità del sanguinamento sono riportate come la prima causa di interruzione dell'assunzione di EP. L'altro parametro che concorre a determinare l'aderenza al trattamento è rappresentato dalla tollerabilità clinica, cioè dal numero e dall'intensità di effetti collaterali. Tutto ciò, e quindi il profilo globale di un EP, deriva dal bilanciamento tra componente estrogenica e componente progestinica. Si consideri, a tal proposito, la differenza nell'attività di estrogenizzazione dell'organismo tra un'associazione EP contenente etinilestradiolo (EE) + levonorgestrel (LNG) ed un'associazione contenente EE + drospirenone (DRSP).

Image 4 It 60

C

Estroprogestinici la pillola “ideale” [2]

EP a basso dosaggio



etinilestradiolo (30-20-15 mcg)

+

nuovi progestinici
ad alta attività soppressiva
su asse ipotalamo-ipofisi

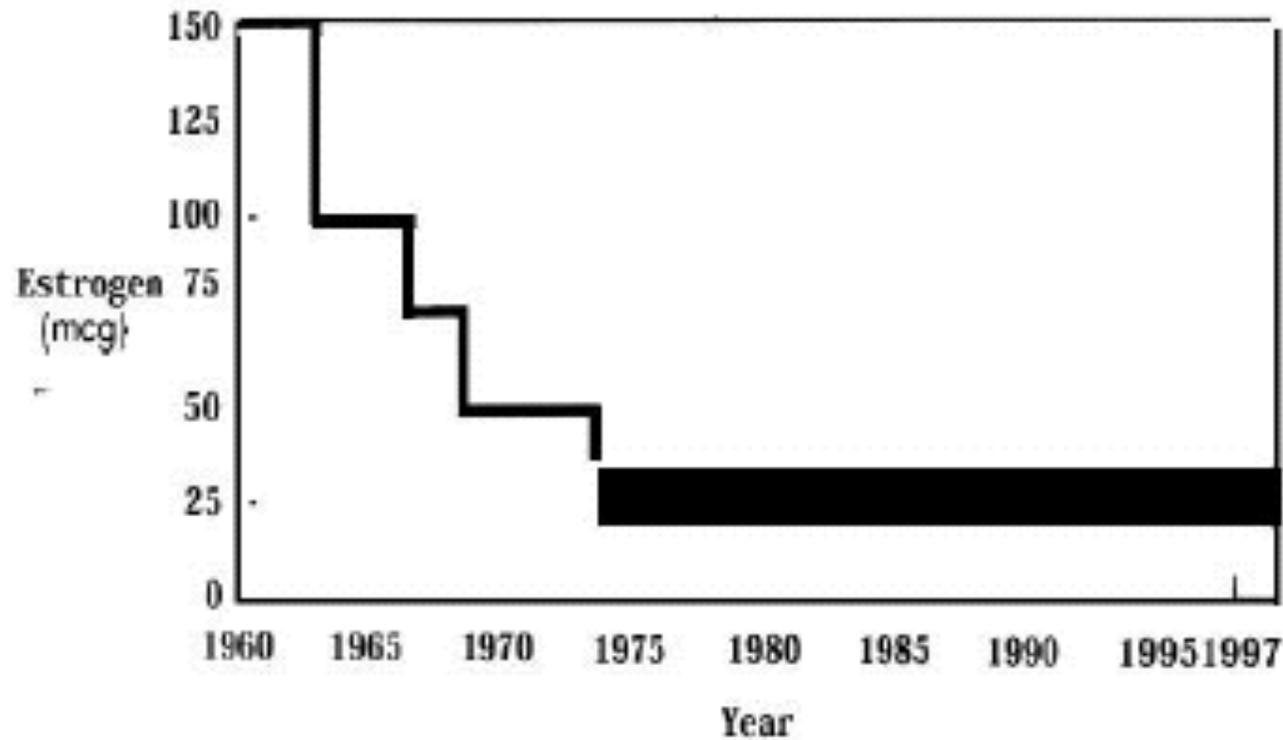
Nel tempo, progressivamente, si è passati a dosaggi estrogenici sempre più bassi, anche grazie all'introduzione di progestinici ad attività antigonadotropa potente (per es. gestodene) e ad alto impatto endometriale (per es. dienogest). Quindi, si è arrivati a preparati che conservavano l'attività di soppressione dell'attività ovarica con un profilo di tollerabilità migliorato.

Image 17 It 60



Estrogen Dose Changes

Reduction in estrogen dose



20mcg

15mcg

Dose di EE e rischio relativo di TEV

DOSE EE	OR (IC 95%)
30-40 mcg	1,0 (Ref.)
20 mcg	0,6 (0,4-0,9)
50 mcg	1,6 (0,9-2,8)

p = 0,02

Lidegaard Ø, et al. *Contraception* 2002.

Il rischio di trombosi venosa nelle utenti di contraccettivi orali diminuisce con il diminuire della dose di EE.

CI

Bibliografia

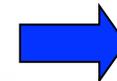
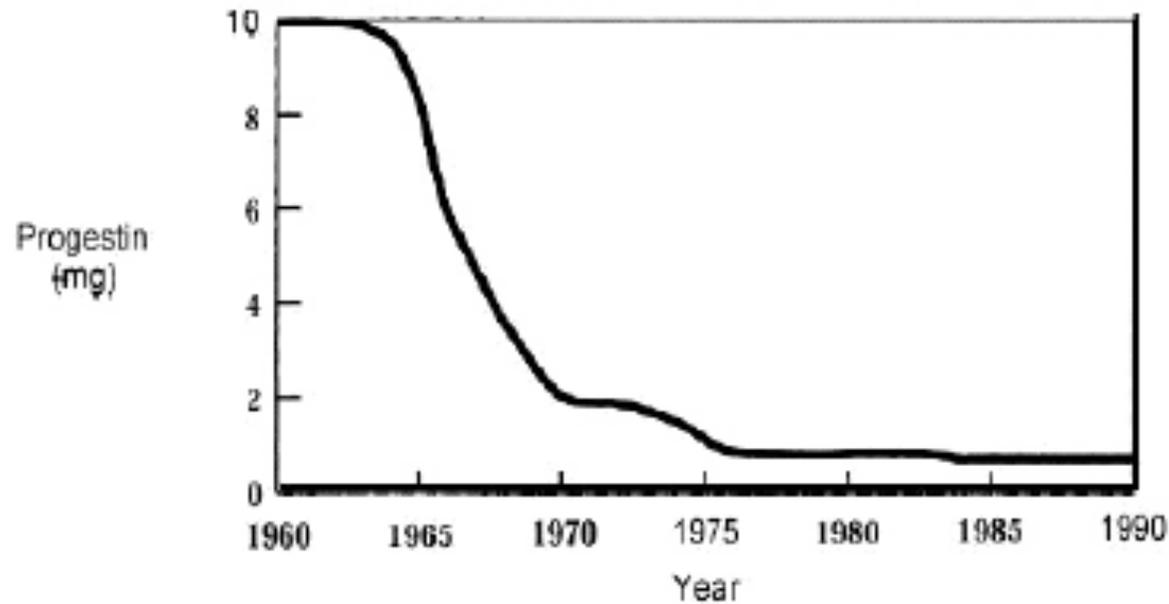
- Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.

Image 24 It 60



Progestin Dose Changes

Reduction in progestin dose



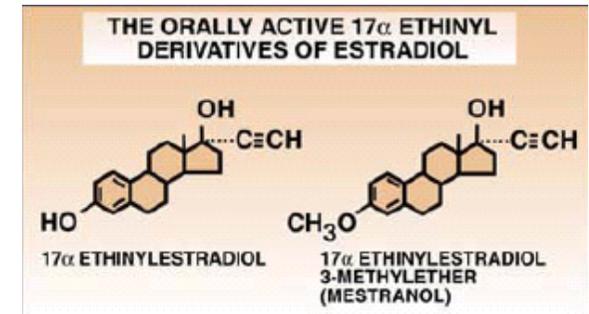
0.15mg

3mg

60-75mcg

Etinilestradiolo (EE)

- Estrogeno più utilizzato nei preparati estroprogestinici orali.
- Dosaggi: 50, 35, 30, 20, 15 mcg/die.
- Rapido assorbimento dopo somministrazione per *os* a livello gastrico – solfatazione intestinale – deconiugazione con riattivazione – circolo enteroepatico o escrezione con la bile.
- Importante *first pass metabolism* (40-60%), soprattutto per la grande variabilità della coniugazione intestinale.
- Picco plasmatico dopo 1-2 ore.
- Emivita variabile da 13 ore a 27 ore.



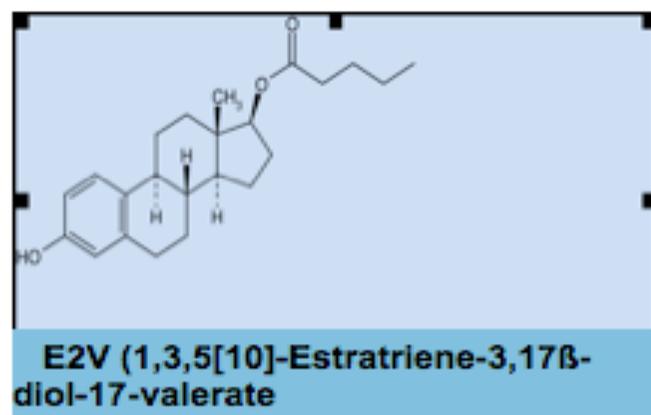
L'Etinilestradiolo (EE) è l'estrogeno maggiormente utilizzato nelle preparazioni EP. I dosaggi ancora presenti in commercio vanno dal 50 mcg al 15 mcg/die, anche se i 50 mcg sono utilizzati ormai molto raramente. Indubbiamente, la possibile scelta del preparato in base al dosaggio della componente estrogenica rappresenta una delle basi della personalizzazione del trattamento con EP. L'EE, una volta assunto per via orale, viene assorbito e poi metabolizzato a livello epatico dagli isoenzimi del citocromo P450 e, in parte, coniugato e, successivamente, sottoposto a ricircolo enteroepatico (oppure escreto con la bile). Il metabolismo di primo passaggio epatico risulta significativo, nonostante la presenza del gruppo etinilico nella molecola. Il picco plasmatico viene raggiunto in media dopo 1-2 ore dall'assunzione orale e l'emivita è variabile da 13 ore a 27 ore.

Image 13 It 60

CLOSE X

Estradiolo valerato (E2V): Biochimica

- E2V è l'estere del 17 β -Estradiolo (E2)
- E2V viene rapidamente e completamente assorbito e idrolizzato a Estradiolo (E2) durante il primo passaggio epatico.
 - ➔ E2V è praticamente identico all' E2 in termini di farmacocinetica, ed esattamente identico in farmacodinamica e clinica
 - ➔ il monitoraggio della terapia con E2V è possibile grazie alla valutazione dei livelli di E2
- 1 mg E2V è equivalente a 0.76 mg E2



Classificazione dei progestinici [1]

a) **Derivati del progesterone naturale**

- Progesterone micronizzato
- Didrogesterone

b) **Derivati del 17OH-progesterone**

- Medrossiprogesterone acetato (MAP)
- Ciproterone acetato (CPA)
- Clormadinone acetato (CMA)

Avere presente la classificazione dei progestinici è importante, in quanto essi rappresentano il più importante elemento di distinzione tra i vari EP, caratterizzandoli per le loro caratteristiche di farmacologia clinica. Inoltre, i vari progestinici tendono a conservare alcune caratteristiche della loro molecola progenitrice, come accade, ad esempio, con il noretisterone acetato, derivato del 19-nortestosterone, che esprime residua attività di tipo androgenico, o con il clormadinone acetato, derivato del 17-idrossi-progesterone, che presenta residua attività di tipo glucocorticoidale.

Classificazione dei progestinici [2]



c) **Derivati del 19-nortestosterone**

- Noretisterone acetato
- Linestrenolo
- Etinodiolo acetato
- Levonorgestrel (LNG)
- Gestodene (GSD)
- Desogestrel (DSG)
- Dienogest (DNG)

d) **Derivati del 19-norprogesterone**

- Promegestone
- Nomegestrolo acetato (NomAc)
- Medrogestone



e) **Derivati dello spirolattone**

- Drospirenone (DRSP)

Per tale motivo è importante classificare i progestinici soprattutto in base alla molecola di origine, in quanto si ha subito un'indicazione, almeno parziale, dello spettro di attività delle varie molecole. Un'eccezione è rappresentata, in tal senso, dal dienogest, un derivato del 19-nortestosterone, che esplica invece una potente attività antiandrogenica. Abbiamo, quindi, 5 gruppi: derivati del progesterone naturale, derivati del 17OH-progesterone, derivati del 19-nortestosterone, derivati del 19-norprogesterone, derivati dello spirolattone.

Progestinici – Attività biologica

Progestinici	Antiestroge-nico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineral-corticoide
Clormadinone	+	-	-	+	+	-
Ciproterone acetato	+	-	-	++	+	-
Dienogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirenone	+	-	-	+	-	+
Deso/Etonogestrel	+	-	+	-	-	-
Gestodene	+	-	+	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Medrossiprogeste- rone acetato	+	-	+/-	-	+	-
Nomegestrolo acetato	+	-	-	+/-	-	-
Noretisterone	+	+	+	-	-	-
Norelgestromin	+	-	+	-	-	-
Progesterone	+	-	-	+/-	+	+

++ molto efficace

+ efficace

+/- poco efficace

- inefficace

Contracezione- Pillola E/P

- **Pillole di I generazione:** > 50 µg di etinil estradiolo
- **Pillole di II generazione:** 20-35 µg di etinil estradiolo
- **Pillole di III generazione:** Contengono come progestinico: desogestrel, norgestimate, gestodene
- **Pillole di IV generazione:** Contengono come progestinico: drospirenone, ciproterone acetato

Contracezione- Pillola E/P

Pillole monofasiche

- Dosaggio E/P costante per tutto il ciclo

Pillole bifasiche

- Dosaggi E/P non costanti: nella I parte del ciclo

↑ E, nella II parte ↑ P

Pillole trifasiche

- Dosaggi E/P non costanti: primi 6 giorni ↓ E; successivi 5 giorni ↑ E; poi ↓ E; il P ↑ costantemente nelle tre fasi di dosaggio

Pillole a regime esteso

- Cicli di 91 giorni

Contracezione – Pillola E/P

- Percentuale di fallimento = 0.1%, se usata in modo corretto
- Fattore di fallimento più importante: **dimenticanza**
- In caso di non corretto utilizzo, la percentuale di fallimento sale al 3%

REGIMI ESTESI



EE 30 LNG 150 mc
4 cicli/anno

EE 30 DRSP 3mg
4 cicli/anno

EE 20 μ g + LNG 90 μ g

84 pillole attive + 7 giorni EE 10 mcg
(*Seasonique*)

84 pillole attive + 7 giorni pausa
(*Seasonale*)

84 pillole attive + 7 giorni pausa

365 giorni in confezioni da 28 cnf
(*Lybrel*)



YAZ flex

Personalizzazione di un regime esteso
(concetto di mestruazione su richiesta)

Steady-state pharmacokinetics of an extended-regimen oral
contraceptive with continuous estrogen^{☆,☆☆}

Charles E. DiLiberti^a, Christine M. O'Leary^a, Christopher H. Hendy^b,
Donald H. Waters^a, Marya B. Margolis^{a,*}

Il regime 84+7 con LNG/EE ha un profilo farmacocinetico simile al regime 21+7 in assenza di alcun accumulo addizionale di questi ormoni nel tempo.

Proven and potential desirable and undesirable effects of combined oral contraceptives

Proven desirable effects	Potential desirable effects	Potential undesirable effects	Proven undesirable effects
Effective contraception	Reduced risk of colorectal cancer	Increased risk of cervical cancer	Increased risk of VTE
Lighter and less painful menstrual bleeding	Reduced risk of cancer overall	Increased risk of breast cancer	Increased risk of ATE
Reduced risk of ovarian cancer	Reduced risk of PID		Transient adverse effects
Reduced risk of endometrial cancer			• Nausea
Reduced risk of ectopic pregnancy			• Breast tenderness
Improvement in PMDD symptoms (a specific COC)			• Headache
Improvement in acne (specific COCs)			• Acne
Improvement in heavy menstrual bleeding (a specific COC)			• Decreased libido
			• Mood changes
			• Body weight changes
			• Unscheduled uterine bleeding
COCs have no adverse effect on future fertility, pregnancy outcomes (including no teratogenic effect), or long-term effect on body weight			

ATE = arterial thromboembolism; PID = pelvic inflammatory disease; PMDD = premenstrual dysphoric disorder; VTE = venous thromboembolism.

Safety of COCs is strongly mediated by
women health and lifestyle

Contraccezione ormonale E/P - Effetti collaterali più frequenti

- Spotting
 - Amenorrea
 - Mastodinia
 - Nausea
 - Cefalea
 - Ritenzione idrica
 - Calo della libido
- , weight gain, , darkened skin on the face or depression

•

Contraccezione ormonale E/P - Rischi

- Aumento rischio tromboembolico e di emorragia cerebrale
- Aggravamento vasculopatie
- Aumento rischio ipertensione
- Alterazioni metabolismo glucidico
- Alterazioni metabolismo lipidico
- Alterazioni epatiche

COMPLICANZE VASCOLARI

La “*patologia arteriosa*” (*stroke ed infarto miocardico*) è rara,

Il “*distretto venoso*” risente dell’assunzione degli EP ed è documentato che l’uso dei contraccettivi determina un *aumento del rischio trombo embolico di 2-6 volte in particolare durante il primo anno*

La diminuzione dei dosaggi degli estrogeni, il ricorso agli estrogeni naturali e un corretto rapporto tra l’estrogeno e il progestinico riducono tuttavia il rischio, in modo particolare nei casi in cui non sono *presenti co-fattori di rischio quali ipertensione, obesità e fumo.*

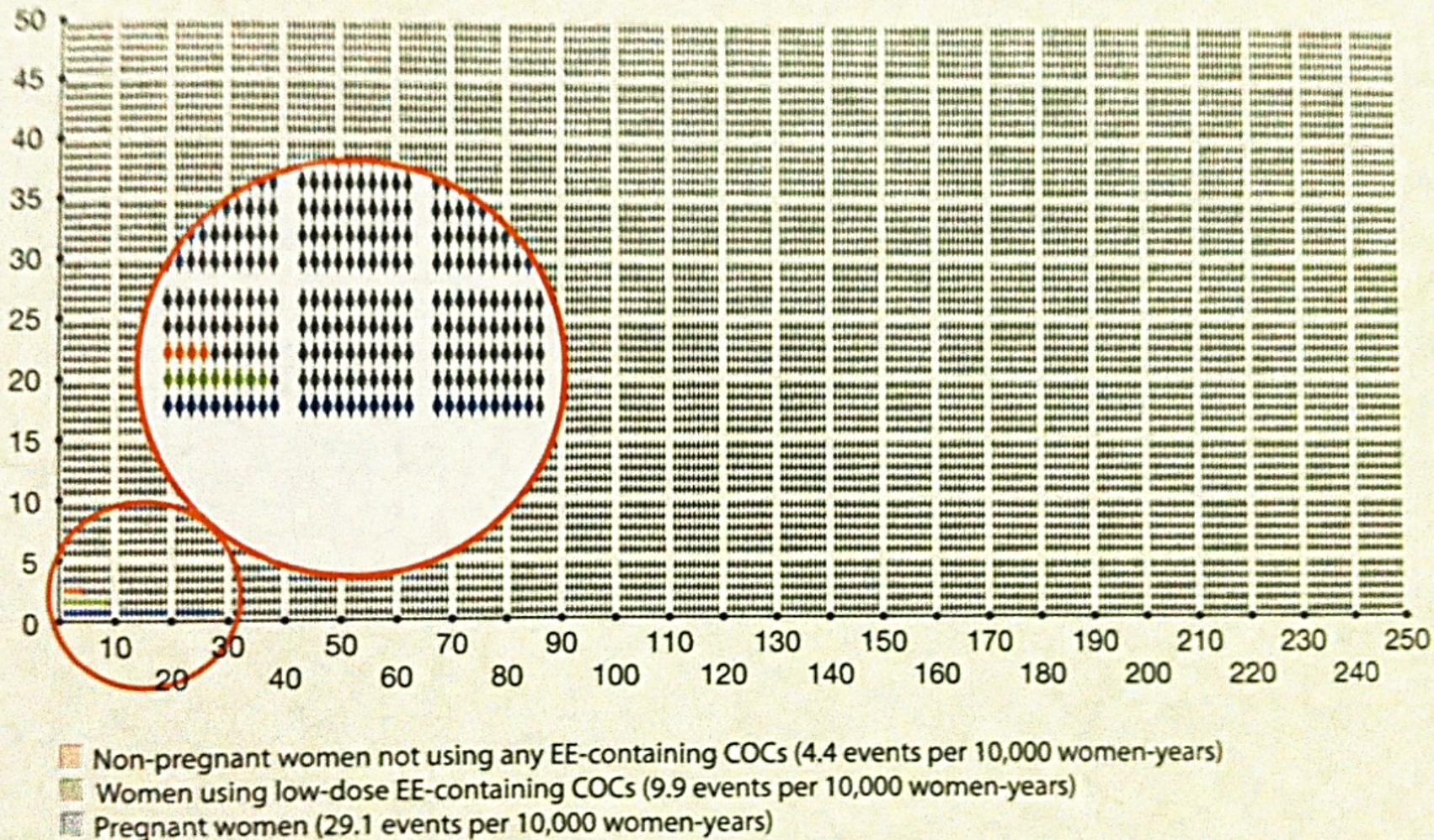
Effects on Coagulation and Fibrinolysis



The new studies have confirmed that combined hormonal products have much more influence on venous thrombosis than they have on the arterial end points, thrombotic stroke and myocardial infarction. Thus, among users of combined oral contraceptives (COC) **the risk of venous thrombosis is increased 3–6 times** compared to non-users , while the **risk of arterial thrombosis is increased 1.5–2 times** [5].(Lidegaard,2013)



FIGURE 4. Incidence of venous thromboembolism per 10,000 women-years.³⁵



EE = ethinylestradiol; COCs = combined oral contraceptives

COSA DIRE SUL RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA A UNA DONNA CHE INTENDE INIZIARE UNA CONTRACCEZIONE CON EP? (2/2)

- Il rischio non è uguale per tutti i COC
- Interventi chirurgici, traumi, immobilità prolungata, viaggi >6h aumentano il rischio e richiedono che la donna ne segnali l'uso al medico:
 - Sospendere i COC 4 settimane prima di un intervento chirurgico ad alto o medio rischio
- Gli stili di vita salutari riducono il rischio trombotico
- I **test** per individuare la predisposizione al rischio sono molto usati, **ma non sono raccomandati!**

QUALI STRATEGIE RACCOMANDARE PER RIDURRE LE COMPLICANZE TROMBOTICHE

- Prima di iniziare una contracccezione con COC si raccomanda:
 - la raccolta di un'anamnesi personale e familiare (con particolare attenzione agli eventi trombotici)
- Anche in presenza di anamnesi familiare positiva per eventi trombotici **NON** si raccomanda l'esecuzione dei test specifici per trombofilia, al fine di prescrivere i COC

ESAMI EMATOCHIMICI E CLINICI PRIMA DELLA PRESCRIZIONE DI CONTRACCETTIVI ORMONALI (WHO, RCOG, IPPF, SOGC, ANAES)

- Controllo della PA (Età, IA e Fumo: FR per IMA!)
- Valutazione del BMI (FR per VTE)
- Non necessari esami ematochimici di routine prima della prescrizione dei COC
- Non necessario screening per trombofilia

Contraccezione ormonale E/P - Controindicazioni

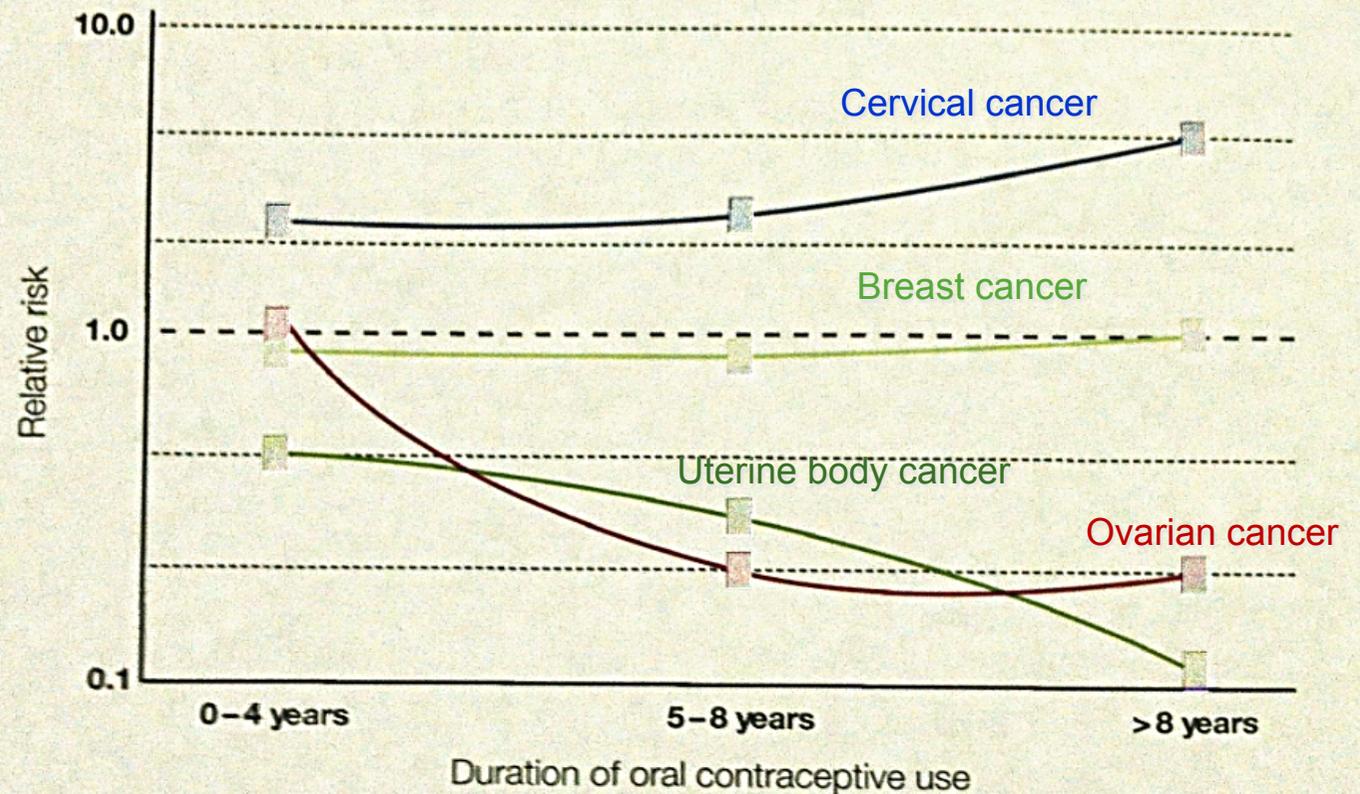
- Età >35 anni e fumo >15 sigarette/die
- Ipertensione
- Tromboembolismo venoso
- Alterazioni trombofiliche
- IMA / Stroke
- Malattie cardiovascolari complicate
- LES
- Eemicrania con aura
- Tumore al seno
- Cirrosi, adenoma epatocellulare

Risk of gynecologic cancers according to duration of use of oral contraceptives

COCs appear to have a little or no effect on the risk of breast cancer.

In instance where an increased risk was identified, this reduced over time following COC discontinuation

FIGURE 5. Risk of gynecologic cancers according to duration of use of oral contraceptives.⁵⁹



Most of the oral contraceptives (OCs) used in the study were COCs containing 50 µg of estrogen; only 3% of women were using progestin-only OCs. Data were generated using a cohort of women in the UK.

GYNECOLOGY

Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study



Lisa Iversen, PhD; Selvaraj Sivasubramaniam, MSc; Amanda J. Lee, PhD; Shona Fielding, PhD; Philip C. Hannaford, MD

BACKGROUND: Oral contraceptives have been used by hundreds of millions of women around the world. Important questions remain regarding the very long-term cancer risks that are associated with oral contraception. Despite previous research, important questions remain about the safety of these contraceptives: (1) How long do endometrial, ovarian, and colorectal cancer benefits persist? (2) Does combined oral contraceptive use during the reproductive years produce new cancer risks later in life? (3) What is the overall balance of cancer among past users as they enter the later stages of their lives?

OBJECTIVES: The purpose of this study was to examine the very long-term cancer risks or benefits associated with the use of combined oral contraceptives, including the estimated overall life-time balance.

STUDY DESIGN: The 46,022 women who were recruited to the UK Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study in 1968 and 1969 were observed for up to 44 years. Directly standardized rates of specific and any cancer were calculated for "ever" and "never" users of combined oral contraceptives; data were standardized for age, parity, social class, and smoking. Attributable risk and preventive fraction percentages were calculated. Poisson regression that adjusted for the same variables was used to estimate incidence rate ratios between ever and never users and to examine effects by time since last oral contraceptive use.

RESULTS: There were 4661 ever users with at least 1 cancer during 884,895 woman-years of observation and 2341 never users with at

least 1 cancer during 388,505 woman-years of observation. Ever use of oral contraceptives was associated with reduced colorectal (incidence rate ratio, 0.81; 99% confidence interval, 0.66–0.99), endometrial (incidence rate ratio, 0.66; 99% confidence interval, 0.48–0.89), ovarian (incidence rate ratio, 0.67; 99% confidence interval, 0.50–0.89), and lymphatic and hematopoietic cancer (incidence rate ratio, 0.74; 99% confidence interval, 0.58–0.94). An increased risk of lung cancer was seen only among ever users who smoked at recruitment. An increased risk of breast and cervical cancer that was seen in current and recent users appeared to be lost within approximately 5 years of stopping oral contraception, with no evidence of either cancer recurring at increased risk in ever users with time. There was no evidence of new cancer risks appearing later in life among women who had used oral contraceptives. Thus, the overall balance of cancer risk among past users of oral contraceptives was neutral with the increased risks counterbalanced by the endometrial, ovarian, and colorectal cancer benefits that persist at least 30 years.

CONCLUSION: Most women who choose to use oral contraceptives do not expose themselves to long-term cancer harms; instead, with some cancers, many women benefit from important reductions of risk that persist for many years after stopping.

Key words: cancer, cohort study, oral contraception

ORIGINAL ARTICLE

2017

Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer

Lina S. Mørch, Ph.D., Charlotte W. Skovlund, M.Sc., Philip C. Hannaford, M.D.,
Lisa Iversen, Ph.D., Shona Fielding, Ph.D., and Øjvind Lidegaard, D.M.Sci.

ABSTRACT

BACKGROUND

Little is known about whether contemporary hormonal contraception is associated with an increased risk of breast cancer.

METHODS

We assessed associations between the use of hormonal contraception and the risk of invasive breast cancer in a nationwide prospective cohort study involving all women in Denmark between 15 and 49 years of age who had not had cancer or venous thromboembolism and who had not received treatment for infertility. Nationwide registries provided individually updated information about the use of hormonal contraception, breast-cancer diagnoses, and potential confounders.

From Rigshospitalet, the Juliane Marie Center, Department of Gynecology, University of Copenhagen, Copenhagen (L.S.M., C.W.S., Ø.L.); and Academic Primary Care (P.C.H., L.I.) and Medical Statistics (S.F.), Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom. Address reprint requests to Dr. Mørch or Dr. Lidegaard at Rigshospitalet, Department of Gynecology, University of Copenhagen, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark, or at linamorch@yahoo.dk or oejvind.lidegaard@regionh.dk.

RESULTS

Among 1.8 million women who were followed on average for 10.9 years (a total of 19.6 million person-years), 11,517 cases of breast cancer occurred. As compared with women who had never used hormonal contraception, the relative risk of breast cancer among all current and recent users of hormonal contraception was 1.20 (95% confidence interval [CI], 1.14 to 1.26). This risk increased from 1.09 (95% CI, 0.96 to 1.23) with less than 1 year of use to 1.38 (95% CI, 1.26 to 1.51) with more than 10 years of use ($P = 0.002$). After discontinuation of hormonal contraception, the risk of breast cancer was still higher among the women who

had used hormonal contraceptives for 5 years or more than among women who had not used hormonal contraceptives. Risk estimates associated with current or recent use of various oral combination (estrogen–progestin) contraceptives varied between 1.0 and 1.6. Women who currently or recently used the progestin-only intrauterine system also had a higher risk of breast cancer than women who had never used hormonal contraceptives (relative risk, 1.21; 95% CI, 1.11 to 1.33). The overall absolute increase in breast cancers diagnosed among current and recent users of any hormonal contraceptive was 13 (95% CI, 10 to 16) per 100,000 person-years, or approximately 1 extra breast cancer for every 7690 women using hormonal contraception for 1 year.

CONCLUSIONS

The risk of breast cancer was higher among women who currently or recently used contemporary hormonal contraceptives than among women who had never used hormonal contraceptives, and this risk increased with longer durations of use; however, absolute increases in risk were small