

## G03A – Contraccettivi ormonali sistemici

Associazioni fisse estro-progestiniche (G03AA); Preparati sequenziali estro-progestinici: Levonorgestrel + etinilestradiolo (G0AA07 – G03AB03), Desogestrel + etinilestradiolo (G0AA09 – G03AB05), Gestodene + etinilestradiolo (G0AA10 – G03AB06), Drospirenone + etinilestradiolo (G0AA12); Progestinici: Levonorgestrel ( G03AC03), Desogestrel (G03AC09).

### Studi su ormoni femminili utilizzati principalmente come contraccettivi orali (G03A)

Gli studi effettuati si basano su prodotti contenenti come progestinici sostanze con attività androgena e a dosaggi circa 3 volte superiori agli attuali prodotti in commercio.

#### Revisione sistematica

- Bracken (1990): Revisione sistematica per eseguire una meta-analisi della dimensione del rischio di malformazioni in generale associato soltanto all'esposizione di contraccettivi orali dopo il concepimento. Utilizzati solo studi di coorte "conosciuti dall'autore" (non indicato metodo di reperimento sistematico degli studi disponibili) ed esclusi gli studi che analizzavano altri tipi di ormoni femminili. Utilizzando 12 studi (Peterson 1969, Robinson 1971, Haller 1974, Oechsli 1976, Royal College of General Practitioner 1976, Heinonen et al 1977, Rothman e Louik 1978, Vessey et al 1979, Kasan e Andrews 1980, Harlap e Eldor 1980, Linn et al 1983, Harlap et al 1985) l'autore ha calcolato il Rischio Relativo cumulativo per il totale degli studi e per specifici sottogruppi di studi: (a) quelli con gruppi di controllo ben specificati, per capire se la scelta dei controlli, contaminati da un qualche fattore confondente, potesse alterare la stima del rischio relativo, (b) specifici sottogruppi di malformazioni. Nel loro insieme i 12 studi considerati consentivano di valutare 6.102 esposizioni. La meta-analisi non ha evidenziato un aumento di rischio né per le malformazioni in generale, né per le cardiopatie o ipo-agenesia degli arti (vedi tabella)

Gruppo o sottogruppo di studi	Rischio relativo cumulativo (IC 95%)
Totale studi disponibili (12)	1.0 (0.8-1.2)
Solo studi (10) con gruppo di controllo A	1.0 (0.8-1.3)
Solo studi (4) con gruppo di controllo B	1.0 (0.7-1.5)
Per cardiopatie congenite (8)	1.1 (0.7-1.6)
Per ipo-agenesie degli arti (6)	1.0 (0.3-3.6)

Tra parentesi numero studi utilizzati per il calcolo del rischio relativo cumulativo

A = uso di contraccettivi orali prima della gravidanza

B = uso di altri metodi contraccettivi a gravidanza iniziata

#### Revisione narrativa

- Organizzazione Mondiale della Sanità (1981): Revisione di studi controllati su esposizione a contraccettivi orali. Non sono stati considerati per metodologia insufficiente Robinson 1971, Yasuda e Miller 1975, Nora et al 1976, Nora e Nora 1976. Gli studi di coorte sono stati analizzati nella revisione sistematica di Bracken (1990). Riferiti in questa sede solo gli studi caso-controllo.

Studi caso-controllo	Difetto	Casi	% esposti	Controlli	% esposti	OR
Mulvihill et al 1974	Cardiopatie	88	1.1	88	0.0	n.c.
Janerich et al 1974	Ipo-agenesia arti	108	5.6	108	0.9	6.2
Janerich et al 1975	S. Down	103	1.9	103	1.9	1.0
Janerich et al 1977	Cardiopatie	104	1.9	104	0.0	n.c.
Rothman et al 1979	Cardiopatie	344	2.3	1.126	1.8	1.3
Bracken et al 1978	Anencefalia	81	4.9	2.968	1.8	3.3
	TGV	53	3.8	2.968	1.8	2.3
	Difetti settali	200	4.0	2.968	1.8	2.2
	Difetti valvolari	47	4.3	2.968	1.8	2.7
	Altri cardiopatie	85	2.4	2.968	1.8	1.3
	LS+/-PS	38	2.6	2.968	1.8	1.4
	Stenosi del piloro	70	0.0	2.968	1.8	0.0
	Atresia dell'	48	4.2	2.968	1.8	2.3

	esofago					
	S. Down	52	3.9	2.968	1.8	2.2
OR mai statisticamente significative nei singoli studi						

### Segnalazioni di casi

- Otten et al (1980): 1 nato con epatoblastoma esposto dopo il concepimento a contraccettivi orali

### Studi caso controllo specifici

- Janerich et al (1980): 715 nati con vari difetti congeniti (104 cardiopatie, 103 sindromi Down, 108 difetti in ipo-agenesia degli arti, 201 difetti del tubo neurale, 99 ipospadie, 100 varie), 715 controlli sani. Esposizione a contraccettivi orali dopo il concepimento in 17 casi vs 8 controlli: OR = 2.1 (IC 95%: 0.9-5.7).

### Studi di coorte prospettici con controlli interni (non inclusi nelle meta-analisi)

- Heinonen et al (1977), CPP: 278 esposti nelle prime 16 settimane a contraccettivi orali, 13 nati con difetti congeniti: ARR per ogni tipo di difetto = 1.0 (IC 95%: 0.5-1.6); per difetti cardiovascolari (6) = 2.4 (IC 95%: 0.9-5.2); per ipospadia (3 su 134 maschi) = 2.7 (IC 95%: 0.6-7.6).

### Studi caso-controllo specifico "annidato" nella coorte prospettica di tutti i nati

- Kallen e Olausson (2003), Swedish MBR: Casi = 5.015 nati con *difetti cardiovascolari* (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 22 esposti a contraccettivi orali nel 1° trimestre, 577.730 controlli tra cui 1.878 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.4 (IC 95%: 0.9-2.1).
- Kallen (2003), Swedish MBR: Casi: 1044 nati con *LPS* non sindromiche tra cui 6 esposti a contraccettivi orali nel 1° trimestre; Controlli (nati in totale) 576.873, tra cui 1.878 esposti. AOR = 1.8 (IC 95%: 0.7-4.0).

### Studi caso-controllo specifici

- Czeizel et al (1983), Hungarian CCSCA: 274 nati con *ipo-agenesia degli arti*. RR per esposizione postconcezionale = 1.8 (non statisticamente significativo).
- Winship et al (1984): casi: 704 nati con *difetti del sistema nervoso centrale*; controlli 764 nati sani: OR per esposizione a contraccettivi orali nel 1° trimestre = 2.5 (IC 95%: 0.4-26.3).
- Kricker et al (1986): è uno studio di Mc Credie del 1983, riproposto dagli stessi autori. Casi: 155 nati con *ipo-agenesia degli arti*; controlli 274 nati sani. 18 casi esposti per un periodo variabile da 2 settimane a 5 mesi a contraccettivi orali vs 1 esposto tra i controlli: RR = 30.2 (IC 95%: 5.3-52.0). Lo studio si presta a numerose critiche metodologiche.
- Werler et al (1992): casi: 76 nati con *gastroscisi*; controlli: 2.142 nati con altre malformazioni maggiori. Esposti a contraccettivi orali: 5 tra i casi e 62 tra i controlli. AOR (1.3, IC 95% 0.5 – 3.5).
- Li et al (1995): 118 *anomalie congenite renali o del tratto urinario (a-disgenesie renali, reni multicistici, idronefrosi, anomalie dell'uretere)*, 369 controlli sani (che avevano aderito allo studio tra 570 eleggibili scelti casualmente tra tutti i nati). Esposizione a contraccettivi orali continuati dopo il concepimento accertata con intervista diretta e strutturata dopo la nascita (periodo non specificato) in cui né l'intervistatore né la madre conoscevano l'ipotesi in studio. Nessuna differenza sostanziale tra le caratteristiche dei casi e dei controlli. Analisi effettuata con modello di regressione logistica. Risultati : 9 nati esposti tra i casi vs 8 tra i controlli, AOR = 4.8 (IC 95%: 1.6-14.1). Il rischio risultava maggiore (AOR = 8.0; IC 95%: 1.3-48.5) per esposizioni durate oltre la 4° settimana (basato su 5 esposti tra i casi) vs le esposizioni durate meno di 4 settimane (AOR = 3.6; IC 95%: 0.9-14.3).
- Olshan et al (1999): testata l'ipotesi di rischio per neuroblastoma sollevata da Mandel et al 1994 su 504 ragazzi con neuroblastoma. Non associazione con uso di contraccettivi orali nel 1° trimestre della gravidanza: OR = 1.4 (IC 95%: 0.9-2.1).

**Uso di contraccettivi orali prima del concepimento:** Numerosi studi hanno valutato la possibile associazione tra uso di contraccettivi orali utilizzati prima del concepimento e difetti congeniti, complessivamente non è stato individuato alcun aumento di rischio, in particolare :

- o difetti congeniti in generale (Satterwaite e Gamble 1962, Peterson 1969, Robinson 1971, Haller 1974, Royal College of General Practitioners 1976, Harlap e Davies 1978, Janerich e Piper 1978, Bracken et al 1978, Doring e Fresenius 1979, Ortiz-Perez et al 1979, Harlap e

- Eldor 1980, Janerich et al 1980, Kasan e Andrews 1980, Savolainen et al 1981, Harlap et al 1982, Linn et al 1983), trasposizione dei grossi vasi (Yasuda e Miller 1975).
- o ipo-agenesia degli arti (Yasuda e Miller 1975, Smith et al 1977).
- o sindrome di Down (Janerich et al 1976, Harlap e Davies 1978, Ericson et al 1983).
- o DTN (Cuckle e Wald 1982).
- o difetti cardiaci isolati di vario tipo (Shaw et al 1992).
- o anomalie cromosomiche (Dhadiyal et al 1970, Bouè 1973, Lauritsen et al 1975, Alberman et al 1976, Klinger et al 1976, Shiono et al 1979, Harlap et al 1982).

**Scheda tecnica:** (relativa alle associazioni E/P) "L'impiego in età feconda deve essere preceduto da un test di gravidanza."

**Conclusioni:** Il possibile rischio di malformazioni in seguito ad esposizione di ormoni femminili è stato estensivamente studiato. Non emerge un reale rischio se non per segni di virilizzazione dei genitali nei nati di sesso femminile (ipertrofia clitoridea con o senza fusione labioscrotale) esposti a dosi elevate di progesterone e di altri progestinici di sintesi in particolare per i derivati dell'estrene (es.: noretisterone o noretindrone) in genere utilizzati per patologie ginecologiche come ad esempio l'endometriosi. Il rischio di tali difetti è relativamente basso, inferiore a 1% eccetto che per il noretisterone per il quale è stato stimato un rischio fino a 18.3% (Jacobson 1962). L'effetto mascolinizante dei progestinici è dose-dipendente ed il basso quantitativo della sostanza presente nelle preparazioni contraccettive orali, in caso di loro fallimento e quindi di esposizione fetale, non determina virilizzazione. Il periodo prenatale di maggiore sensibilità è anteriore alla 10<sup>a</sup> settimana, più precisamente intorno alla 8<sup>a</sup> settimana di gestazione.

## Bibliografia

- Alberman E, Creasy M, Elliott M, Spicer C. Maternal factors associated with fetal chromosomal anomalies in spontaneous abortions. *Br J Obstet Gynaecol* 1973;83:621-627.
- Boué JG, Boué A, Lazar P, Gueguen S. Outcome of pregnancies following a spontaneous abortion with chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116:6;806-812.
- Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990;76:552-557.
- Bracken M, Holford TR, White C et al: Role of oral contraception in congenital malformations in offspring. *Int J Epidemiol* 1978;7:309-317.
- Cuckle HS, Wald NJ. Evidence against oral contraceptives as a cause of neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:547-549.
- Czeizel A, Keller S, Bod M. An etiological evaluation of increased occurrence of congenital limb reduction abnormalities in Hungary, 1975-1978. *Int J Epidemiol* 1983;12:445-449.
- Dhadiyal RK, Machin AM, Tait SM. Chromosomal anomalies in spontaneously aborted human fetuses. *Lancet* 1970; 2:7662;20-21.
- Doring GK, Fresenius KJ. Further results about pregnancy and childbirth after use of oral contraceptives. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1979;39:369- 371.
- Ericson A, Kullander B, Lindsten J. Lack of correlation between contraceptive pills and Down's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:511-514.
- Haller J. Hormonal therapy during pregnancy. *Deutsches Arzteblatt* 1974; 71:14;1013-1015.
- Harlap S, Davies AM. The pill and births: the Jerusalem study. Bethesda, MD, Center for Population. Research, NICHD, 1978.
- Harlap S, Eldor J. Birth following oral contraceptive failures. *Obstet Gynecol* 1980;55:447-452.
- Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S. Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. *International Journal of Fertility* 1985;30:2;39-47.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, Publishing Sciences Group, 1977.
- Jacobson BD. Hazards of norethindrone therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:962-968.
- Janerich DT, Flink EM, Keogh MD. Down's syndrome and oral contraceptive usage. *Br Med J*

Obstet Gynaecol 1976;83:617-620.

- Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and birth defects. *Am J Epidemiol* 1980;112:73-79.
- Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and congenital limb reduction defects. *N Engl J Med* 1974;291:697-700.
- Janerich DT, Piper JM. Epidemiologic studies on the effect of oral contraceptives on subsequent pregnancies. In "Risks, Benefits and Controversies in Fertility Control". Harper & Row, Hagerstown Md, 1978.
- Kallen B, Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17:255-261.
- Kallen B. Maternal drug use and infant cleft /palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:624-628.
- Kasan PN, Andrews J. Oral contraception and congenital abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:545-551.
- Klinger H, Glasser M, Kava W. Contraceptives and conceptus. Chromosome abnormalities of the fetus and neonate related to maternal contraceptive history. *Obstet Gynecol* 1976; 48:40-48.
- Krickler A, Elliott JW, Forrest JM, McCredie J. Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1072-1078.
- Lauritsen JG. The significance of oral contraceptives in causing chromosome anomalies in spontaneous abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975;54: 261- 264.
- Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology* 1995;51:30-36.
- Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR et al. Lack of association between contraceptives usage and congenital malformations in offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:923-928.
- McCredie J, Krickler A, Elliot J et al: Congenital limb defects and the pill. *Lancet* 1983;2: 623.
- Nora JJ, Nora AH: Can the pill cause birth defects? *N Engl J Med* 1974;291:731-734.
- Olshan AF, Smith J, Cook MN, et al. Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Am J Epidemiol* 1999;150:930-938.
- Organisation Mondiale de la Sante': Serie de Rapports Techniques, No 657: Effect des hormones sexuelles sur le developpement du foetus et a la sante' de l'enfant. Geneve, 1981.
- Ortiz-Perez HE, Fuertes de la Haba A, Bangdiwala I, Roure CA. Abnormalities among offspring of oral and nonoral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1979 ;134:512.
- Otten T et al. Hepatoblastoma in an infant after contraceptive intake during pregnancy. *N Engl J Med* 1977 ;297:222.
- Peterson WF. Pregnancy following oral contraceptive therapy. *Obstet Gynecol* 1969;34:363-367.
- Robinson SC. Pregnancy outcome following oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:354-358.
- Royal College of General Practitioners. The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;83:608-616.
- Satterthwaite AP, Gamble CJ. *J Amer Med Wom Ass* 1962;17:797.
- Savolainen E, Saksela E, Saxen L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:521-524.
- Shaw GM, Malcoe LH, Shan SH et al. Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. *Eur J Epidemiol* 1992;8:757-760.
- Shiono Ph, Harlap S, Ramcharan S, et al. Use of contraceptives prior to and after conception and exposure to other fetal hazards. *Contraception* 1979;20:105-120.
- Smith ESO, Dafoe CS, Miller JR, Banister P. An epidemiological study of congenital reduction deformities of the limbs. *Br J Prev Soc Med* 1977;31:39-41.
- Werler MA, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992;45:361-367.
- Winship KA, Cahal DA, Weber JCP, Griffin JP. Maternal drug histories and central nervous system anomalies. *Arch Dis Child* 1984;59:1052-1060.
- Yasuda M, Miller JR. Prenatal exposure to oral contraceptives and trasposition of the great

vessels in man. *Teratology* 1975;12:239-244.

Rivisto – gennaio 2005