

Gli estrogeni naturali

Giovanni Grandi, Fabio Facchinetti

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

L'invenzione della contraccezione ormonale combinata è stata senza dubbio una delle più grandi rivoluzioni che sono successe, e forse mai succederanno, in tema di pianificazione familiare. L'idea della pillola contraccettiva nacque durante una cena a New York nel gennaio del 1951 dall'incontro fra una delle più grandi attiviste in tema di educazione sessuale del novecento, la scrittrice Margaret Sanger, ed un volenteroso biologo che stava studiando gli steroidi sessuali, Gregory Pincus. La Sanger decise di finanziare i suoi studi embrionari alla Worcester Foundation. Furono poi i successivi incontri di Pincus con l'industria farmaceutica G. D. Searle di Chicago che investì nei suoi studi e con il ginecologo John Rock di Harvard che già usava i progestinici nel trattamento dell'infertilità che diedero il via a tutta la fase di sperimentazione (1). Forse non tutti sanno che all'inizio le pillole che Pincus e Rock testavano erano a base di solo progestinici, poi un giorno la casa farmaceutica inviò una partita di farmaci fallata che però sembrava controllare meglio il ciclo delle pazienti: gli studiosi si resero conto che queste pillole contenevano residui di una componente estrogenica, il mestranolo, e capirono per caso che la combinazione fra estrogeni e progestinici era la soluzione su

cui investire per le successive sperimentazioni. Fu, inoltre, proprio Pincus che convinse Rock a puntare sui regimi 21 pillole con 7 giorni di sospensione per mimare la mestruazione perché il "ciclo" sembrasse più "naturale", retaggio quanto mai all'ordine del giorno ai giorni nostri. Forse non tutti sanno neppure che ancor prima che la pillola venisse approvata dalla Food and Drug Administration statunitense a scopo contraccettivo nel 1960, veniva già usata "off-label" da circa 3 anni come trattamento delle irregolarità del ciclo. Enovid® era a base di mestranolo 75 µg e di noretinodrel, un progestinico di prima generazione (Figura 1). Questi accenni storici sono fondamentali per comprendere come le tematiche calde della contraccezione ormonale oggi, quali l'effettivo ruolo dell'estrogeno, la tipologia di estrogeni e progestinici utilizzati, il tanto dibattuto "sanguinamento da sospensione", i diversi regimi di somministrazione ed i riconosciuti benefici extra-contraccettivi, erano già all'ordine del giorno dalla fase embrionaria della sua storia. Da allora iniziò l'evoluzione dei preparati estro-progestinici che continua tutt'oggi: tante differenti generazioni di progestinici sempre meno androgenici ed anche anti-androgenici derivati dal testosterone (19-nortestosterone

e spironolattone derivati) o dal progesterone (17α-idrossiprogesterone e 19-norprogesterone derivati) sono state sperimentate, mentre il mestranolo fu ben presto sostituito dall'etinil-estradiolo (EE), dapprima ad alti dosaggi via via in diminuzione fino ai 15 µg, dose minima per garantire alle donne un accettabile controllo del ciclo (2). A questo punto, sul versante estrogenico, l'evoluzione sembrava essersi conclusa, fino a quando sono incominciate le sperimentazioni con il 17β-estradiolo (E2), l'ormone prodotto naturalmente dalle ovaie femminili (3). L'utilizzo di E2 per via orale è stato possibile da quando si hanno avuto a



Figura 1. La prima pillola approvata dalla Food and Drug Administration statunitense e messa in commercio nel 1960, Enovid®, frutto degli studi pionieristici di Gregory Pincus e John Rock, prodotta dall'industria farmaceutica G. D. Searle di Chicago: in essa erano già contenuti i maggiori dilemmi della contraccezione orale combinata oggi.

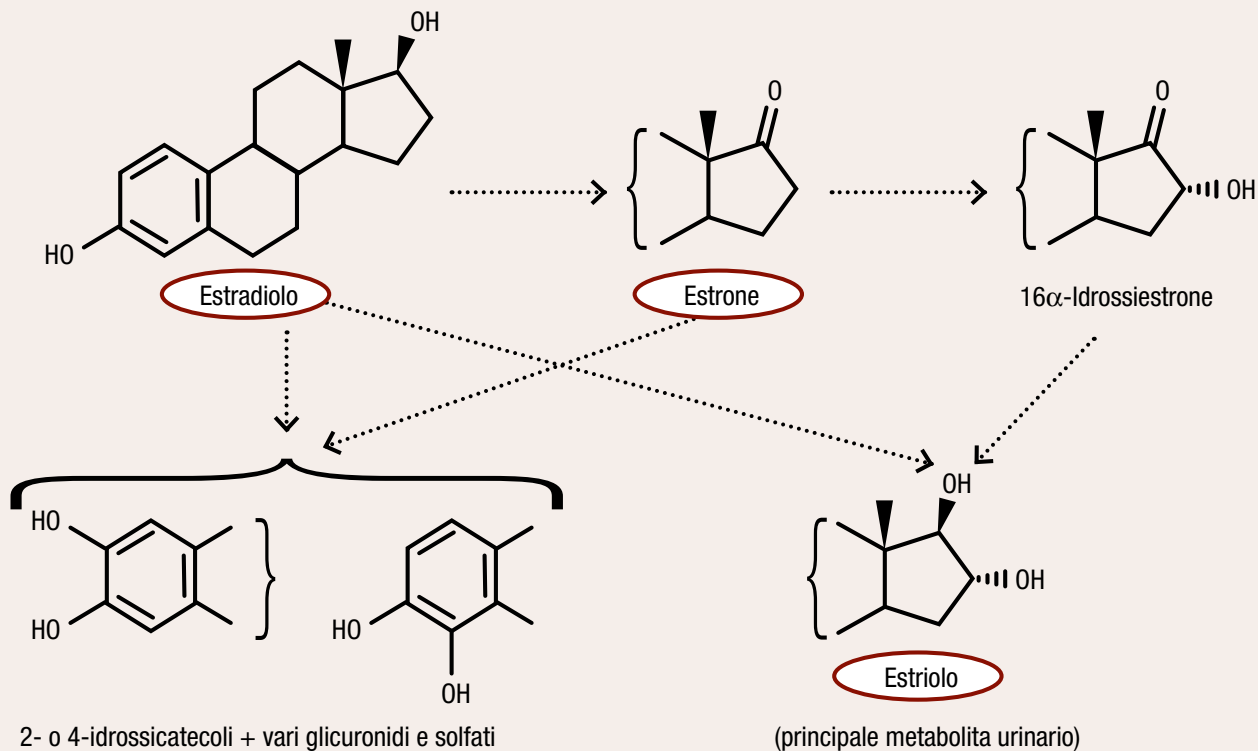


Figura 2. Il fisiologico metabolismo dell'estradiolo (E2).

disposizione dei progestinici dotati di importante efficacia endometriale ed importante agonismo progestazionale, quali il nomegestrolo acetato (NOMAc) ed il dienogest (DNG). In realtà però questi due progestinici sono molto differenti fra di loro, sia come derivazione (il NOMAc è un derivato dal 19-norprogesterone mentre il DNG è un estrano derivato dal 19-nortestosterone) sia come comportamento farmacocinetico (basti pensare ad esempio all'emivita del NOMAc che è circa 5 volte maggiore del DNG, 50 vs 11 ore). Non è quindi un caso che sia stato possibile associare il NOMAc all'E2 direttamente in un regime monofasico 24+4, mentre per il DNG l'unica possibilità di associazione è stata in un regime quadrefasico con l'estere dell'E2, l'estradiolo valerato (E2V). Dopo l'assorbimento, indipendentemente dalla via di somministrazione, l'E2V si comporta come un profarmaco, venendo scisso dalle esterasi nel fegato ed in circolo in E2 ed acido valerico.

E2V è virtualmente identico all'E2 nella farmacocinetica ed esattamente identico da un punto di vista farmacodinamico e di pratica clinica. Un mg di E2V è equivalente a 0.76 mg di E2, come dimostrano i diversi dosaggi usati nelle formulazioni in commercio (E2 1.5 mg vs E2V 2-3 mg) (3). L'E2 è dotato rispetto all'EE di molteplici vantaggi in termini sia metabolici che prettamente di rispetto della biologia della donna. Infatti se da una parte l'EE è un ottimo inibitore della funzione ipotalamo-ipofisaria e agisce bene in concerto col progestinico sulla stabilizzazione dell'endometrio, dall'altra ha il grande problema che non rispetta fino in fondo la biologia della donna perché circola e ricircola fino a che non viene degradato ed eliminato, non andando incontro ad alcun processo metabolico: l'organismo non lo riconosce come steroide fisiologico e non lo riesce a metabolizzare ad altri steroidi. Discorso molto differente si può fare per l'E2 che viene invece catabolizzato nel fegato

a molecole fisiologiche ad azione estrogenica come l'estrone (E1) e l'estriolo (E3) (Figura 2), che saranno percepiti anch'essi come estrogeni ed usati come tali dall'organismo, da tutti gli organi sensibili agli estrogeni, in primo luogo dal cervello. I targets estrogenici encefalici infatti sono molto delicati in particolare nella donna che più si avvicina alla menopausa, soprattutto quella stessa donna che poi svilupperà un'intensa sintomatologia climaterica. In questa donna è normale osservare cefalea o vere e proprie vampate di calore nei giorni di sospensione della pillola a base di EE, proprio per questo brusco calo estrogenico in mancanza di metaboliti estrogenici deboli, a fronte di un ovaio perimenopausale che fatica a ripartire prontamente nella biosintesi steroidea. Ma anche la paziente più giovane può essere più vulnerabile alla mancanza di estrogeni, magari dopo un uso pluriennale del contraccettivo e può andare incontro a cefalea premenstruale che può durare fino alla ripresa del blister successivo. La pillola a base di E2 può essere

un toccasana per questo tipo di pazienti perché lascia in circolo metaboliti estrogenici tanto deboli quanto preziosi. Dal punto di vista più squisitamente metabolico, l'importante vantaggio dell'E2 rispetto all'EE è la mancanza del radicale etinilico: a causa di questo radicale l'EE compie molti passaggi epatici stimolando la sintesi di alcune proteine fino a 500-600 volte di più rispetto all'E2 (3). Fra queste ad esempio l'angiotensinogeno, che poi trasformandosi in angiotensina I e II nei capillari polmonare stimola la produzione di aldosterone che favorisce il riassorbimento di sodio, aumentando la pressione arteriosa (4). Le pillole ed anche l'anello vaginale a base di EE tendono per questo ad aumentare la pressione arteriosa soprattutto se non contengono progestinici anti-mineralocorticoidi, in maniera proporzionale alla dose (5, 6): è stato invece dimostrato che le pillole con E2 non vanno ad alterare questo importante parametro di rischio cardiovascolare, indipendentemente dal progestinico associato (7) (**Figura 3**). Il potente effetto dell'EE sul fegato è evidente anche nella produzione di lipidi plasmatici e se associato ad un progestinico con proprietà androgeniche, esso porta ad un aumento del colesterolo LDL (il colesterolo "cattivo") ed un calo delle HDL (il colesterolo "buono"): miglior bilanciamento si ottiene invece se si associa l'EE con un progestinico anti-androgenico che porta alle modificazioni contrarie (aumento delle HDL e dei trigliceridi, calo delle LDL) (8). I preparati a base di E2 non alterano invece, in generale, la produzione lipidica quando associati a qualsiasi tipo di progestinico (9-12), risultando più indicati nelle situazioni in cui la lipidemia basale è borderline. La dislipidemia è molto prevalente

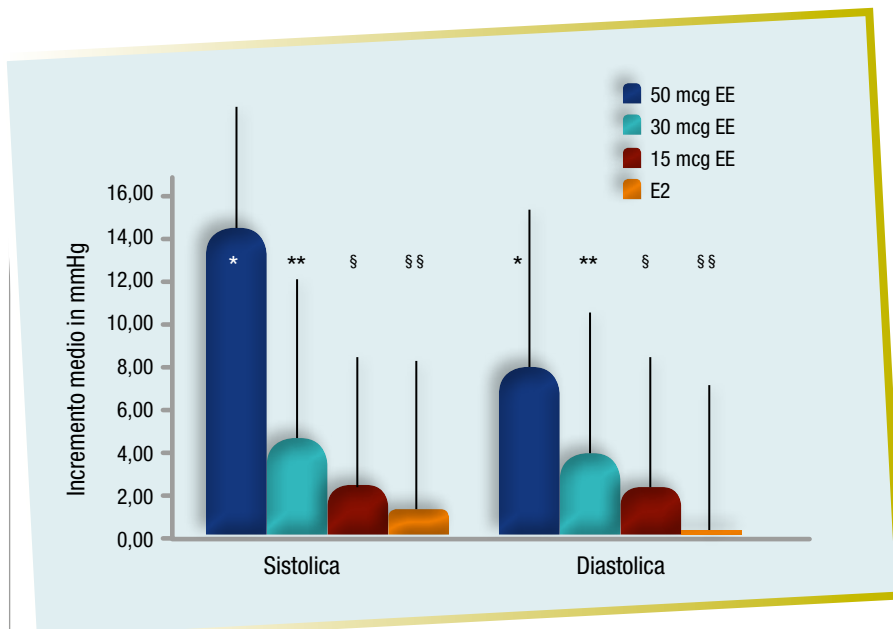


Figura 3. Aumento della pressione arteriosa media sistolica e diastolica misurata nelle 24 ore prima e dopo l'inizio di pillole combinate a base di differenti dosaggi di etinil-estradiolo (EE) e di estradiolo (E2). Dati disponibili da *(4), **(5), §(6) e §§(7).

nel mondo industrializzato (circa il 33% della popolazione), anche se la misurazione di routine della lipidemia non è richiesta prima della prescrizione di un contraccettivo combinato secondo le più importanti linee guida internazionali (13). Tale effetto, se associato a quello neutrale sulla pressione arteriosa e sul metabolismo glucidico (14), potrebbe dare a lungo termine vantaggi dal punto di vista di rischio arterioso dei contraccettivi con E2 rispetto ai preparati a base di EE, evento raro ma quanto mai importante in contraccezione ormonale. Discorso più complicato riguarda il tanto dibattuto rischio di tromboembolismo venoso. La variazione dei parametri dei fattori emostatici, pro-coagulativi quali il fattore 1 e 2 della protrombina ed anti-coagulativi quali la resistenza alla proteina C attivata, sembrerebbe più favorevole in corso di trattamento con E2/NOMAc rispetto alla pillola "gold-standard" in questo campo a base di EE/levonorgestrel (LNG) (15). Lo stesso non si è dimostrato per la pillola a base di E2V/DNG e questo stesso preparato non sembra essere associato ad un significativo calo di eventi

di trombosi venosa profonda se comparata a EE/LNG in ampi studi epidemiologici post-marketing ancora in corso, anche se in questo campo la numerosità del campione non consente ancora conclusioni definitive.

Gli estrogeni nella donna sono uno dei più importanti fattori implicati nel rimodellamento osseo. L'effetto a breve termine dei contraccettivi ormonali combinati a base di E2 sull'osso sembra non differente da quello dei contraccettivi a base di EE sia sulla densità di massa minerale ossea (16), sia sui biomarkers di formazione e riassorbimento osseo (10,17), anche se mancano ancora i dati sul rischio di fratture in donne in postmenopausa che abbiano usato l'uno o l'altro preparato durante la vita riproduttiva.

Le due preparazioni contenenti E2 presenti in commercio hanno quindi molte similarità ma anche peculiarità specifiche, riassunte in **Tabella 1**. Per esempio se si considera l'efficacia contraccettiva (il Pearl Index) le 2 formulazioni sembrerebbero ugualmente efficaci: tuttavia questo dato si riferisce all'uso "corretto". Chi prescrive contraccettivi combinati quotidianamente sa come l'uso "corretto" dei contraccettivi ormonali, soprattutto se orali,

corrisponda raramente al loro uso "reale": più di un terzo delle donne che assume un contraccettivo orale dimentica almeno 1 pillola per blister. Questo potrebbe essere un problema durante un regime quadrifasico con un progestinico con emivita di mezza giornata, molto meno durante un regime monofasico col progestinico con la più lunga emivita e più spiccato effetto anti-gonadotropinico. Durante l'utilizzo di E2/NOMAc anche se una pillola viene dimenticata o anche se ne vengono dimenticate 2 fra l'ottava e la diciottesima non si verifica una diminuzione dell'efficacia contraccettiva (18). Si sa poi davvero poco inoltre su come questi preparati agiscano in maniera diversa nel trattamento dei comuni disordini dell'età riproduttiva, quali la dismenorrea, l'endometriosi, i cicli mestruali abbondanti o la sindrome dell'ovaio policistico (19).

Lo studio dell'E2 in contraccezione ormonale si sta ora concentrando anche su possibili vie alternative di somministrazione: in particolare quella transdermica e quella transvaginale. L'utilizzo dell'E2 per via parenterale è stato possibile da quando si è provato ad associarlo col nestorone (NST) (20), un potente derivato del 19-norprogesterone, non attivo per via orale ma solo per quella parenterale, il progestinico dotato

Tabella 1. Similarità e differenze dal punto di vista clinico dei contraccettivi a base di estradiolo (E2) o del suo estere estradiolo valerato (E2V) presenti in commercio. + vantaggio (considerando i dati esistenti in letteratura e la plausibilità farmacologica); - nessun vantaggio, non dati positivi.

	E2/NOMAc (monofasico)	E2/DNG (quadrifasico)
Effetto neutro su lipidi, glucidi ed SHBG	+++	+++
Rischio di accumulo (in caso di ridotta eliminazione)	+++	+
Attività progestazionale	+++	+++
Attività anti-gonadotropinica	+++	+
Attività glucorticoide	-	-
Attività mineralocorticoide	-	-
Attività anti-androgenica	+	+++
Efficacia contraccettiva in caso di compresse dimenticate	+++	-
Possibilità di regimi continuativi	+++	+
Possibilità di non avere sanguinamento da sospensione	+	+

della più efficace attività anti-ovulatoria associata ad un profilo metabolico neutrale. L'impatto dell'E2 per via transdermica ha un effetto ancora più limitato sui fattori della coagulazione e sulle proteine epatiche e nelle donne in post-menopausa si è dimostrato che gli estrogeni transdermici sono a minor rischio di trombosi venosa profonda (21). In particolare un gel transdermico e un anello vaginale composti di E2 e NES sono in fase di studio avanzato (22), promettendo un

ennesimo passo avanti importante nell'evoluzione dei contraccettivi ormonali combinati. In conclusione, non esisterà mai la pillola perfetta per tutte le donne: ogni contraccettivo ormonale può essere perfetto per la specifica donna che lo usa. La contraccezione a base di E2 andrà quindi nei prossimi anni ad affiancare sempre di più senza mai sostituire quella "tradizionale" a base di EE, dando al clinico la possibilità di una sempre migliore personalizzazione della contraccezione ormonale. ◀

BIBLIOGRAFIA

- Pincus G et al. Effectiveness of an oral contraceptive. *Science* 1959;30:81-3.
- Grandi G et al. Pharmacokinetic evaluation of desogestrel as a female contraceptive. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:1-10.
- Fruzzetti F & Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010;81:8-15.
- Weir RJ et al. Blood pressure in women taking oral contraceptives. *BMJ*. 1974;1:533-535.
- Godsland IF, Crook D, Devenport M, et al. Relationships between blood pressure, oral contraceptive use and metabolic risk markers for cardiovascular disease. *Contraception* 1995;52:143-149.
- Cagnacci A et al. Modification of 24-h ambulatory blood pressure and heart rate during contraception with the vaginal ring: a prospective study. *Contraception* 2013;88:539-543.
- Grandi G et al. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24 h in women using combined oral contraceptives with estradiol. *Contraception* 2014;90:529-34.
- Cagnacci A et al. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. *Contraception* 2009;79:111-116.
- Junge W et al. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2011;31:573-584.
- Grandi G et al. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing nonandrogenic progestins in association with estradiol or ethinyl-estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:676-680.
- Ågren UM et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:444-457.
- Grandi G et al. Effect of oral contraceptives containing estradiol and nomegestrol acetate or ethinyl-estradiol and chlormadinone acetate on primary dysmenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:774-778.
- World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva (Switzerland): WHO; 2015.
- De Leo V et al. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2013;88:364-368.
- Lete I et al. Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20:329-43.
- Sørđal T et al. Effects on bone mineral density of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate/17 β -estradiol in comparison to levonorgestrel/ethinylestradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1279-85.
- Di Carlo C et al. Short-term effects of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest on bone metabolism and bone mineral density: an observational, preliminary study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18:388-93.
- Mansour D et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:430-443.
- Grandi G et al. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(7):779-87.
- Kumar N et al. Nestorone[®]: a progestin with a unique pharmacological profile. *Steroids* 2000;65:629-636.
- Scarabin PY et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32.
- Brache V et al. A dose-finding, cross-over study to evaluate the effect of a Nestorone[®]/Estradiol transdermal gel delivery on ovulation suppression in normal ovulating women. *Contraception* 2015;92:289-297.