

La nuova generazione della contraccezione combinata con estradiolo:

riusciremo mai ad annullare il rischio cardiovascolare durante la pillola?



Giovanni Grandi

AOU Policlinico di Modena

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

La pillola combinata ideale, ancora nel 2019, sarebbe quella contenente 17β estradiolo e progesterone, gli steroidi fisiologicamente prodotti rispettivamente dalle cellule della granulosa e dal corpo luteo nel ciclo mestruale e veramente riconosciuti come biologicamente "naturali" dall'organismo della donna.

Tuttavia, dopo la loro scoperta e sintesi negli anni '30 del novecento, il ginecologo John Rock ed il biologo Gregory Pincus, gli inventori della prima pillola contraccettiva, capirono fin da subito che non erano facili alleati per sintetizzare uno strumento potente per inibire temporaneamente la fertilità femminile: la pillola estro-progestinica sembrava dover essere composta per forza da ormoni sintetici! Il loro utilizzo sembrava impossibile perchè da una parte l'estradiolo era una molecola debole sull'endometrio non stabilizzandolo e se era assunta a dosaggi fisiologici faceva avere alla paziente una mestruazione pressochè costante, mentre dall'altra di progesterone ne servivano circa 300 mg per inibire l'ovulazione e più di 4 g per trasformare l'endometrio, quando si ottenevano risultati molto simili con molecole facilmente derivate dal testosterone a dosi di pochissimi mg (1).

Per il progesterone la sfida rimane tutt'oggi impossibile ed è definitivamente persa, anche se usiamo in contraccezione ormonale anche molecole che lo ricordano maggiormente come struttura molecolare essendo da lui

direttamente derivate, come ad esempio il nomegestrolo acetato derivato dal 19-norprogesterone o il clormadinone acetato derivato dal 17α idrossiprogesterone.

Da un decennio l'estradiolo è diventato un rivoluzionario alleato in contraccezione ormonale, dapprima associato ad una molecola derivata dal 19-nortestosterone (dienogest) in regime quadrifasico, poi come ultima evoluzione a una molecola derivata appunto dal 19-norprogesterone (nomegestrolo acetato) in regime monofasico

Al contrario, per l'estradiolo la sfida è stata finalmente vinta e da un decennio esso è diventato un rivoluzionario alleato in contraccezione ormonale, dapprima associato ad una molecola derivata dal 19-nortestosterone (dienogest) in regime quadrifasico, poi come ultima evoluzione a una molecola derivata appunto dal 19-norprogesterone (nomegestrolo acetato) in regime monofasico.

Tuttavia anche con la pillola a base di estradiolo non ci siamo completamente tolti di mezzo l'evento avverso che più ancora ci spaventa quando prescriviamo la pillola: la trombosi venosa.

I dati più recenti sono molto incoraggianti e hanno dimostrato che questo rischio si è molto ridotto di circa il 60% con

l'estradiolo valerato (2) rispetto alla molecola tradizionale, l'etinil-estradiolo: riusciremo dunque mai a liberarcene definitivamente? Probabilmente no, perché esso dipende non solo dalla molecola utilizzata (estrogeno naturale vs. sintetico), ma anche dalla sua via di somministrazione.

I dati più recenti hanno dimostrato che il rischio TEV si è ridotto di circa il 60% con l'estradiolo valerato rispetto alla molecola tradizionale, l'etinil-estradiolo

È noto infatti da tanto tempo ad esempio che l'estradiolo transdermico in postmenopausa è più sicuro di quello orale in termini di rischio tromboembolico (3), perché la via orale non è comunque una via naturale di somministrazione degli estrogeni, che derivano nella donna in natura solo dal circolo ovarico, e che una minima attivazione delle proteine del fegato, attraverso il circolo entero-epatico non potrà mai venire completamente annullata in corso di assunzione di una pillola (4).

D'altra parte la molecola estrogenica, qualunque essa sia, aumenta intrinsecamente il rischio di trombosi. Infatti in generale gli estrogeni aumentano i procoagulanti e diminuiscono gli anticoagulanti. Al contrario, l'assunzione di soli progestinici ha dimostrato di aumentare entrambi, garantendo un loro bilanciamento ed un effetto molto più neutrale sul sistema della coagulazione.

I contraccettivi orali combinati, anche quelli a base di estradiolo, aumentano l'attività di alcuni fattori della coagulazione [fattori I (fibrinogeno), II, VII, VIII, IX, X e XI di circa il 30-50%] e diminuiscono l'attività di anticoagulanti naturali, come la proteina S di circa dal 30 al 40%.

A causa della diminuzione dell'attività della proteina S, un importante effetto della pillola è lo sviluppo di una resistenza acquisita alla proteina C attivata, un fenotipo protrombotico, lo stesso che hanno naturalmente i portatori di mutazione del fattore V di Leiden. Per bilanciare questa ipercoagulabilità, si verifica una concomitante sovraregolazione della fibrinolisi, come evidenziato dai livelli più alti di d-dimero e i frammenti della protrombina.

Sono proprio questi 4 markers, i frammenti della protrombina 1 e 2 e la resistenza alla proteina C attivata (procoagulazione), la diminuzione della proteina S (anticoagulazione) ed il d-dimero (profibrinolisi) (**Figura 1**), che sono stati scelti da eminenti autorità ematologiche quali i più attendibili nel suggerire l'effettivo rischio trombotico di un farmaco *in vivo* (5, 6). Considerando questi 4 importanti markers, l'effetto della pillola quadrifasica con estradiolo valerato e dienogest si è dimostrata significativamente meno impattante sul d-dimero rispetto alla gold standard con etinilestradiolo e levonorgestrel (7). Ancora meglio ha fatto l'ultima nata in tema di contraccezione con estradiolo, la pillola monofasica con nomegestrolo acetato: essa ha dimostrato un effetto significativamente minore non

Considerando 4 importanti markers dell'emostasi, l'effetto della pillola quadrifasica con estradiolo valerato e dienogest si è dimostrata meno impattante. Ancora meglio ha fatto l'ultima nata in tema di contraccezione con estradiolo, la pillola monofasica con nomegestrolo acetato

solo sul d-dimero, ma anche sulla resistenza alla proteina C attivata e sui frammenti della protrombina 1 e 2 rispetto allo stesso comparatore (8, 9) (**Figura 1**), in aggiunta ad una ancora più spiccata neutralità sul metabolismo lipidico e glucidico (6).



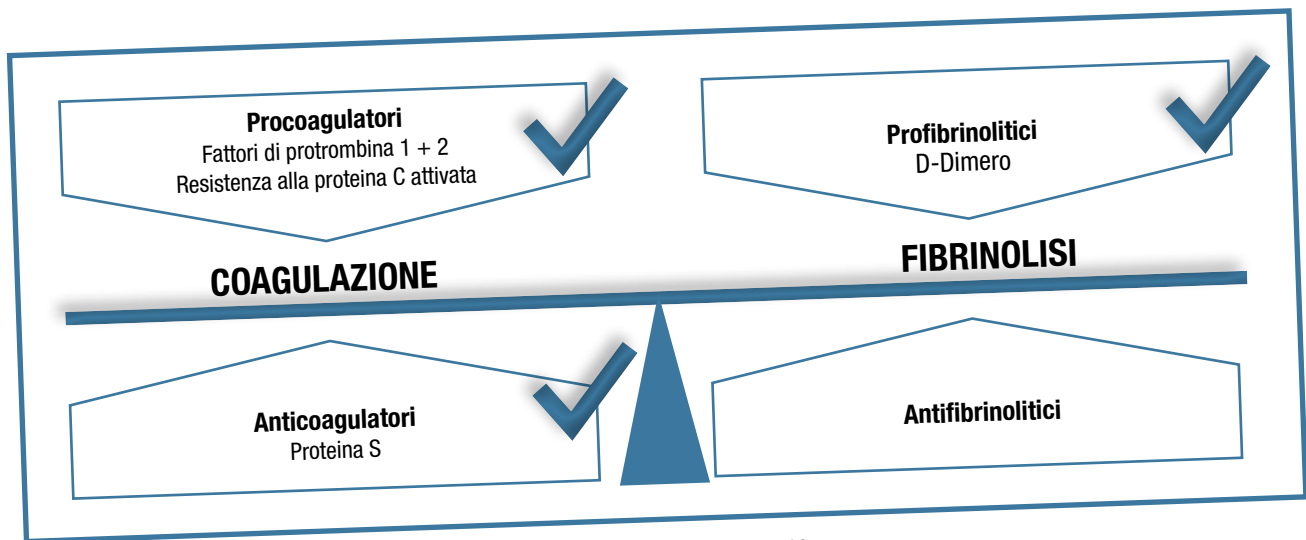


Figura 1. Effetto significativamente migliore di E2/NOMAc rispetto a EE/LNG.

Per questo motivo la comunità scientifica, dopo gli incoraggianti risultati dell'importante studio postmarketing International Active Surveillance study "Safety of Contraceptives: Role of Estrogens" (INAS-SCORE) (10) con il regime quadrifasico estradiolo valerato dienogest recentemente divulgati, è in

fervente attesa dei risultati (forse ancora più incoraggianti?) degli studi postmarketing della pillola monofasica composta parimenti da estradiolo ma in associazione ad un progestinico derivato dal progesterone naturale: suggeriranno un ennesimo passo in avanti per la sicurezza delle nostre pazienti? <

La comunità scientifica è in fervente attesa dei risultati (forse ancora più incoraggianti?) degli studi postmarketing della pillola monofasica composta parimenti da estradiolo ma in associazione ad un progestinico derivato dal progesterone naturale

Bibliografia

1. Schindler AE et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003; 46 Suppl 1:S7-S16.
2. Grandi G et al. Estradiol in hormonal contraception: real evolution or just same old wine in a new bottle? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017; 22:245-246.
3. Scarabin PY et al. Estrogen and thromboembolism risk study group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003; 362:428-432.
4. Grandi G et al. Estradiol in non-oral hormonal contraception: a "long and winding road". *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14:153-155.
5. Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. London: European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1.
6. 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.
7. Klipping C et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: An openlabel, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D* 2011; 11:159-70.
8. Ågren UM et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel 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; 16:444-57.
9. Gaussem P et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, norgestrel acetate/17 β -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinylestradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost* 2011; 105:560-7.
10. Dinger J et al. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016; 94:328-39.