

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2023 • Volume 22 • N. 3 (Estratto)

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.  
DI BIAGIO A.  
FERRARA P.

MARZETTI A.  
PACE F.  
SCAGLIONE F.

VAIRA D.  
VERALDI S.

## Estrogeni nei contraccettivi: tra il “vecchio e il nuovo”

**Francesco Scaglione**

*Professore ordinario di Farmacologia,  
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia  
Università degli Studi di Milano*

MEDIZIONI

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2023 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 05/23  
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
Tel. 06.31050390 - 06.31050602  
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohtpec.it

Vol. 22 - n. 3/2023 - settembre-dicembre  
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002  
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie),  
senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: GESCOM S.p.A. Strada Teverina km 7 (via pian di Giorgio 27/29)  
Loc. Acquarossa - 01100 Viterbo - Italia

Finito di stampare nel mese di ottobre 2023

# Estrogeni nei contraccettivi: tra il “vecchio e il nuovo”

Francesco Scaglione

Professore ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia  
Università degli Studi di Milano

Lo sviluppo della contraccezione orale combinata estrogeno-progestinica (COC) ha rappresentato un passo essenziale per le donne, consentendo loro di controllare la propria capacità riproduttiva in modo affidabile, semplice e relativamente sicuro. Questo tipo di contraccezione si basa sull'associazione di un estrogeno e un progestinico poiché, seppure l'inibizione dell'ovulazione potrebbe essere ottenuta con il solo progestinico, l'associazione con un estrogeno permette di amplificarne l'efficacia e di garantire un buon controllo del ciclo.

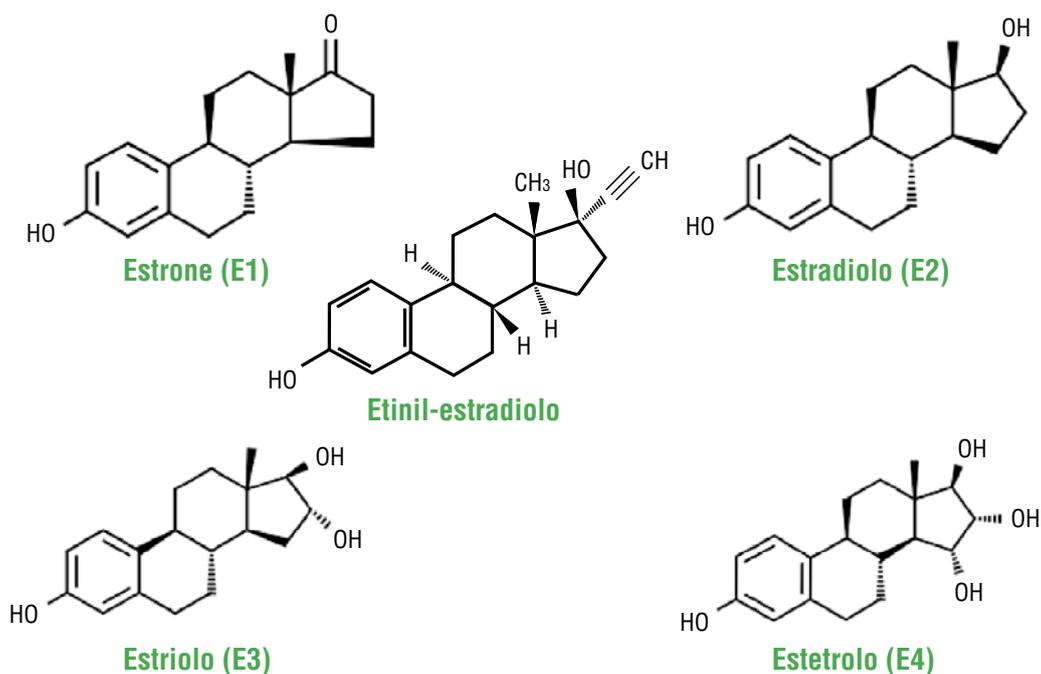
Mentre per la componente progestinica il noretinodrel è stato abbandonato a favore di nuovi composti come levonorgestrel, desogestrel, il gestodene, il norgestimate, drospirenone e dienogest, per la componente estrogenica dopo l'abbandono del mestranolo, sostituito dal suo metabolita attivo etinilestradiolo, si sono avute per moltissimo tempo poche novità.

Accanto all'estrogeno sintetico etinilestradiolo, attualmente il  $17\beta$ -estradiolo (E2) come tale o come E2-valerato (E2V), sono gli estrogeni naturali più utilizzati nei contraccettivi orali combinati (COC). Recentemente è stato ammesso l'uso anche dell'estetrolo (E4) un estrogeno naturale d'origine fetale (Fig. 1).

Vista la recente introduzione dell'estetrolo nei COC appare interessante fare una breve revisione degli estrogeni presenti nei COC in uso in Italia.

Tutte le combinazioni estrogeno-progestiniche orali esistenti, inclusa l'ultima combinazione contenente estetrolo, non differiscono in modo significativo per la loro attività contraccettiva, se assunte regolarmente, ci sono però delle importanti differenze rispetto agli effetti metabolici extra-contraccettivi. In questa revisione verranno analizzati tali effetti relativi al confronto tra etinilestradiolo, estradiolo ed estetrolo.

Figura 1. Struttura chimica degli estrogeni naturali in confronto con l'etinil-estradiolo.



Prima di esaminare le differenti attività metaboliche facciamo una breve descrizione delle varie molecole.

L'etinilestradiolo (EE) è stato il primo estrogeno attivo per via orale, fu sintetizzato nel 1938 dagli Schering Laboratories di Berlino e per circa 50 anni è stato anche il solo estrogeno presente nei COC sia nelle formulazioni per via orale e vaginale che transdermica.

È un derivato dell'estradiolo caratterizzato dalla sostituzione di un atomo di idrogeno con un gruppo etinilico in posizione 17- $\alpha$  (Fig. 1), che gli conferisce maggiore resistenza al metabolismo intestinale ed epatico. Viene rapidamente assorbito nell'intestino tenue con un picco plasmatico circa 2 ore dopo l'assunzione orale, nel plasma sanguigno si lega quasi interamente all'albumina, il che spiega la sua elevatissima biodisponibilità che, secondo gli studi, varia dal 55% a oltre l'80% (1,2). A livello epatico, la presenza del gruppo etinilico interferisce con i processi di idrossilazione e ossidazione del nucleo aromatico rallentando il metabolismo ed aumentando l'esposizione nei tessuti, contribuendo a un ciclo enteroepatico prolungato e permettendo un'emivita dell'ordine di 36 ore. Queste caratteristiche farmacocinetiche di EE comportano un accumulo con il raddoppio delle concentrazioni plasmatiche alla fine del ciclo di somministrazione (3), l'EE viene infine escreto sia nelle feci che nelle urine sotto forma di coniugati glucuronide e solfato.

L'affinità recettoriale per il recettore degli estrogeni ER di etinilestradiolo è circa 100 volte più elevata rispetto a quella espressa dall'estradiolo, infatti, sono necessarie dosi molto più elevate di E2 per ottenere lo stesso grado di effetto biologico di EE nella somministrazione orale (4).

L'EE per queste caratteristiche esercita un effetto più forte rispetto all'estradiolo naturale sui marcatori estrogeno-dipendenti del fegato, infatti dopo la somministrazione di EE viene stimolata la produzione di globuline epatiche, quali la Sex-Hormone-Binding Globulin (SHBG), la Thyroxine-Binding Globulin (TBG), la Corticosteroid-Binding Globulin (CBG) e le lipoproteine, fino a 5-6 volte di più rispetto all'E2, a parità di dosaggi utilizzati in contraccezione orale (20-30 mcg di EE vs. 1.5 mg di E2 o 2-3 mg di E2V) (5).

## Estradiolo ed estradiolo valerato

Recentemente, l'introduzione dell'estradiolo ha consentito l'uso dell'estrogeno naturale nella contraccezione combinata.

L'estradiolo (17 $\beta$ -estradiolo) è il più attivo degli estrogeni naturali. L'innovazione delle nuove preparazioni contraccettive risiede

infatti nell'introduzione degli estrogeni naturali, quali l'estradiolo valerato (E2V) e l'estradiolo micronizzato (E2), con lo scopo di aumentare la sicurezza del preparato.

L'estradiolo valerato è l'estere valerato del 17 $\beta$ -estradiolo naturale umano (1 mg di estradiolo valerato corrisponde a 0,76 mg di 17 $\beta$ -estradiolo). In seguito a somministrazione orale, l'estradiolo-valerato è rapidamente idrolizzato come risultato di processi metabolici nel tratto gastrointestinale, nella parete intestinale e nel fegato, liberando in modo regolare 17 $\beta$ -estradiolo (6).

L'emivita plasmatica dell'estradiolo è breve, circa 90 minuti, ma a causa della grande quantità di estradiolo circolante sotto forma di derivati solfati e glucuronidi, oltre che del ricircolo enteroepatico, l'emivita finale dell'estradiolo è un parametro composto che dipende da tutti questi processi e varia tra le 13 e le 20 ore dopo la somministrazione orale (7).

La farmacocinetica dell'estradiolo è influenzata dai livelli di proteine specifiche di trasporto (SHBG).

Nel corso del ciclo di 28 giorni, le concentrazioni di estradiolo (somma di quello endogeno e di quello esogeno) variano da 33,6 a 64,7 pg/ml, contrariamente all'EE non si assiste ad alcun accumulo. L'estradiolo e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente con le urine e in minima parte (10%) con le feci (6).

Esiste una sostanziale differenza tra etinilestradiolo ed estradiolo in termini strutturali, farmacocinetici e metabolici che si possono tradurre in effetti farmacodinamici diversi (5).

## Estetrolo (E4)

L'E4 è stato di recente approvato dalla Food and Drugs Administration statunitense e dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) come componente estrogenico in un contraccettivo orale combinato con drospirenone. Ci soffermeremo qui sulle caratteristiche biologiche di questo estrogeno.

L'estetrolo è stato scoperto intorno alla metà degli anni '60, durante delle ricerche sul metabolismo di E2 in gravidanza. È una molecola steroidea caratterizzata da quattro gruppi idrossilici, sintetizzata esclusivamente nel fegato fetale, unico organo che possiede gli enzimi 15 $\alpha$ - e 16 $\alpha$ -idrossilasi, che sono in grado di idrossilare E2 ed E3 in estetrolo (8).

L'estetrolo è rilevabile nel sangue e nelle urine materne a partire dalla 9<sup>a</sup> settimana di gestazione, e scompare alla nascita (8).

È interessante ricordare che nonostante le varie ipotesi sulla sua funzione, il ruolo fisiologico dell'E4 durante la gravidanza, ad oggi, non è ancora del tutto chiaro.

L'E4 ha una buona biodisponibilità orale, non viene metabolizzato in metaboliti attivi ed ha un'emivita plasmatica di circa 28 ore, presenta un'alta affinità per i recettori degli estrogeni, soprattutto per ER $\alpha$ , ma nessuna interazione sui recettori per i glucocorticoidi del progesterone e del testosterone (8).

È importante fare un breve riepilogo delle vie di segnale degli estrogeni, per capire meglio le differenze tra EE, E2 ed E4, soprattutto in termini di attività biologica.

I recettori degli estrogeni (ER) sono membri di una superfamiglia di recettori nucleari, e si dividono in Estrogeno recettore  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) ed Estrogeno recettore  $\beta$  (ER $\beta$ ), e si possono trovare in una grande varietà di tessuti nei quali però vengono espressi in modo diverso a seconda della localizzazione. ER $\alpha$ , per esempio, è espresso principalmente nell'utero, prostata, ovaio, testicoli, epididimo, osso, seno, varie regioni del cervello, tessuto adiposo bianco e fegato, mentre ER $\beta$  è espresso maggiormente nel colon, nella prostata, nei testicoli, ovaio, midollo osseo, ghiandola salivare, endotelio vascolare e alcune regioni del cervello (9).

Sia E2 che EE esercitano i loro effetti biologici attraverso le interazioni con gli ER, sia  $\alpha$  che  $\beta$ , con lo stesso meccanismo di azione e con un'affinità 1:1 per entrambe le forme recettoriali.

Al contrario E4 interagisce con i recettori per gli estrogeni attraverso due meccanismi differenti e soprattutto con affinità diversa, infatti è molto più selettivo per ER $\alpha$  con un rapporto di 5:1 rispetto a ER $\beta$  (10).

Il recettore per gli estrogeni ER $\alpha$ , con il quale E4 ha il maggior numero di interazioni, si trova all'interno della cellula in due forme distinte, una a livello nucleare che attiva segnali di trascrizione genica (trascrizione di proteine), e uno a livello della membrana plasmatica che invece attiva dei segnali più veloci (attivazione di canali ionici, attivazione della proteina Kinasi, attivazione AMP ciclico sintasi etc.), che vengono chiamati MISS (segnali steroidei indotti dalla membrana) (11). Come è noto, l'estradiolo e l'EE attivano il recettore ER $\alpha$  in entrambe le sue forme, al contrario l'E4 ha un'attività agonista sulla forma nucleare dell'ER $\alpha$  e un'attività antagonista sulla forma di membrana, quindi di fatto l'E4 blocca i segnali MISS, antagonizzando anche gli effetti che l'E2 potrebbe esprimere sul recettore. Per questo motivo l'E4 viene definito un NEST (estrogeno Nativo con attività Selettiva sui Tessuti), perché al contrario degli altri estrogeni quali E2 e EE, che sono sempre agonisti per i recettori ER, ha un'attività sia agonista che antagonista su ER manifestando quindi degli effetti differenti nei vari tessuti cellulari (11).

Queste azioni rapide/non genomiche/MISS sono state infatti caratterizzate in diverse linee cellulari, soprattutto nelle cellule

tumorali e nelle cellule endoteliali dei vasi dove i recettori ER $\alpha$  di membrana sono maggiormente espressi.

Studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato che l'E4 si comporta da agonista, ad esempio, nel cervello, nell'utero e nelle ovaie promuovendo inibizione dell'ovulazione e inibendo le vampate di calore, al contrario nelle cellule endoteliali dei vasi sanguigni dove agisce come antagonista delle vie MISS di ER $\alpha$  causa l'inibizione della NO sintasi e promuove un effetto vasodilatatorio (8).

Di fatto però il meccanismo di azione dell'E4 va ancora chiarito in maniera esaustiva e la differenza di azione a livello endoteliale rispetto all'E2 deve essere supportata da maggiori dati (8,11).

## Coagulazione e tromboembolismo

Un altro aspetto molto importante che va esaminato è il rapporto tra l'uso dei COC e i parametri emostatici. Questi effetti sembrano essere influenzati essenzialmente dalla componente estrogenica in una modalità dose-dipendente, mentre la componente progestinica del COC risulta avere un effetto più neutro, anche se in associazione con EE svolge un ruolo molto importante di ribilanciamento degli effetti sulla coagulazione.

Sebbene ci sia una grande attenzione al rischio cardiovascolare, la verità è che questi eventi si verificano assai di rado e si stima che l'incidenza sia di 3/10.000 donne-anno tra le donne in età riproduttiva (12), inoltre, bisogna considerare che talvolta si verificano in presenza di fattori di rischio per eventi trombotici o tromboembolici quali età, fumo, storia familiare positiva, genetica (ad esempio mutazione Fattore V di Leiden), obesità, dislipoproteinemia, ipertensione, cardiopatia valvolare, fibrillazione atriale, prolungata immobilizzazione, importanti interventi chirurgici, qualunque operazione alle gambe e grave trauma (13). L'induzione di eventi tromboembolici, anche se rari, ha comunque una plausibilità biologica, perché gli estrogeni possono indurre cambiamenti nella coagulazione e fibrinolisi.

La ricerca di dosaggi sempre più bassi di EE nei composti estroprogestinici, è stata fatta proprio per cercare di minimizzare il rischio trombotico ed aumentare la tollerabilità del composto (14), la conseguente diminuzione dell'incidenza di eventi trombo-embolici che si è verificata, passando da contraccettivi contenenti 50  $\mu$ g a contraccettivi contenenti meno di 35  $\mu$ g di etinilestradiolo, ha confermato un collegamento causa-effetto dose-dipendente (15,16). Oltre al dosaggio di etinilestradiolo è importante, come dicevamo, anche il tipo di progestinico che

lo accompagna in quanto potrebbe essere in grado di contro-bilanciare l'effetto pro-coagulativo. In alcuni studi infatti, i composti progestinici di seconda generazione con una più spiccata attività androgena (come il levonorgestrel), si sono dimostrati meno induttori di rischio rispetto ai progestinici di terza generazione (gestodene, desogestrel, drospirenone) (7,17).

La ricerca di composti sempre più sicuri non si è rivolta solo a dosaggi più bassi di EE ma anche all'utilizzo degli estrogeni naturali, e sono ormai più di 10 anni che abbiamo a disposizione anche composti con l'estradiolo valerato ed estradiolo micro-nizzato, che hanno dimostrato di avere un profilo di sicurezza molto rassicurante.

Ci sono diversi studi clinici che hanno valutato gli effetti della combinazione estradiolo valerato/dienogest in confronto con etinilestradiolo/levonorgestrel, considerato il gold standard di sicurezza dagli organi istituzionali di sanità, sulla produzione epatica delle proteine pro-coagulanti, concludendo che l'associazione con l'estradiolo (17,18), ha effetti simili o meno pronunciati di etinilestradiolo/levonorgestrel sui parametri emostatici. In particolare, nello studio di Junge et al. (19), emerge che tutti i parametri della coagulazione analizzati vengono modificati dalla somministrazione di estroprogestinici, rimanendo nei parametri di normalità; inoltre la combinazione contenente estradiolo valerato/dienogest determina effetti meno pronunciati di etinilestradiolo/levonorgestrel (Tab. I).

Questo risultato merita un approfondimento farmacologico. La combinazione etinilestradiolo/levonorgestrel sembra essere quella che determina le minori variazioni sui parametri coagulativi, perché, come detto prima, il LNG contrasta l'effetto dell'etinilestradiolo, mentre i progestinici di terza generazione esercitano questo effetto in maniera più attenuata. Considerando l'associazione E2V/DNG, contenente un progestinico

dotato di spiccata attività antiandrogena, si può affermare che gli effetti minori sulla coagulazione osservati sono attribuibili al minore impatto metabolico dell'estradiolo, indipendentemente dal progestinico. Da questo punto di vista quindi, la scelta operata di affiancare un progestinico antiandrogeno risulta di particolare interesse perché aumenta la tollerabilità senza la necessità di contrastare effetti metabolici dell'estrogeno.

Per quanto riguarda l'estetrolo, risultati sovrapponibili sono stati ottenuti da due piccoli studi che hanno valutato E4 in combinazione con il drospirenone (DRSP) a confronto con EE/LNG o EE/DRSP. Sono stati analizzati livelli plasmatici della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), dell'angiotensinogeno e di 12 marcatori dell'emostasi (20,21). I risultati dei parametri misurati hanno mostrato valori più bassi o simili a quelli osservati per EE/LNG e EE/DRSP. Tuttavia questi risultati devono essere considerati solo indicativi per la scarsa casistica utilizzata e per la giovane età delle donne arruolate. Gli Autori inoltre, concludono che per l'estetrolo ad oggi non esiste alcun dato di vita reale che dimostri come le minime variazioni dei parametri coagulativi, esercitate anche da E4, abbiano un ridotto impatto in termini di minor incidenza di eventi tromboembolici, e bisognerà quindi attendere anni prima di avere dati di real life pubblicati e poter fare qualche riflessione.

Al contrario per l'estradiolo valerato esistono studi anche molto recenti che confermano l'elevata efficacia contraccettiva (22) e sicurezza cardiovascolare (46). In particolare appare di elevato interesse uno studio di proteomica, randomizzato controllato di recente pubblicazione (23). Come è noto i contraccettivi a base di EE influenzano ampiamente il metabolismo, l'infiammazione, la sintesi proteica epatica e la coagulazione del sangue, tuttavia mancavano studi che confrontassero i proteomi sierici dopo l'uso di contraccettivi contenenti EE o estrogeni naturali, e grazie a questo studio di proteomica gli autori hanno colmato questa lacuna.

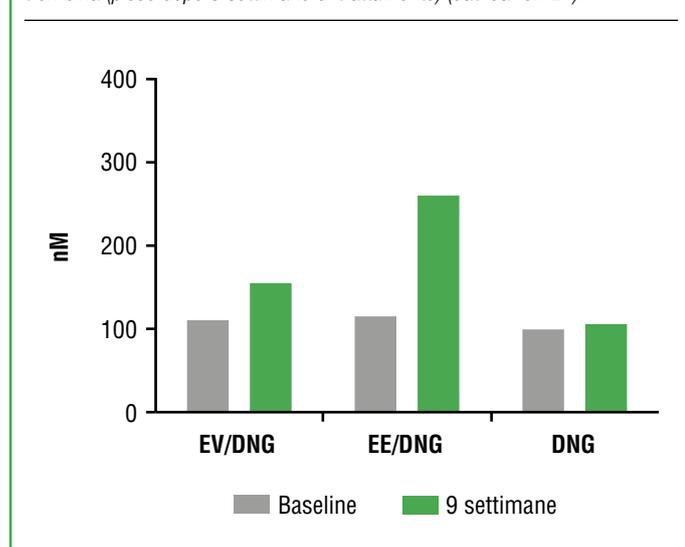
Complessivamente, sono state rilevate e quantificate 446 proteine/famiglie proteiche con due o più peptidi unici. Il numero di proteine/famiglie che si sono modificate durante il periodo di 9 settimane di trattamento all'interno dei gruppi di studio era 121 per EE/DNG e 5 per EV/DNG, mentre non sono state rilevate modifiche nel gruppo trattato solo con DNG. Le funzioni più colpite durante l'uso di EE/DNG sono state il sistema del complemento, l'attivazione della risposta di fase acuta e il sistema della coagulazione. Un altro studio a sostegno del buon profilo coagulativo dell'estradiolo valerato, e soprattutto a testimonianza del fatto che il rischio cardiovascolare sia legato es-

**Tabella I.** Variazione assoluta dal basale al ciclo 7 di alcuni parametri emostatici nelle donne trattate con estradiolo valerato/dienogest (E2V/DNG) o etinilestradiolo/levonorgestrel (EE/LNG).

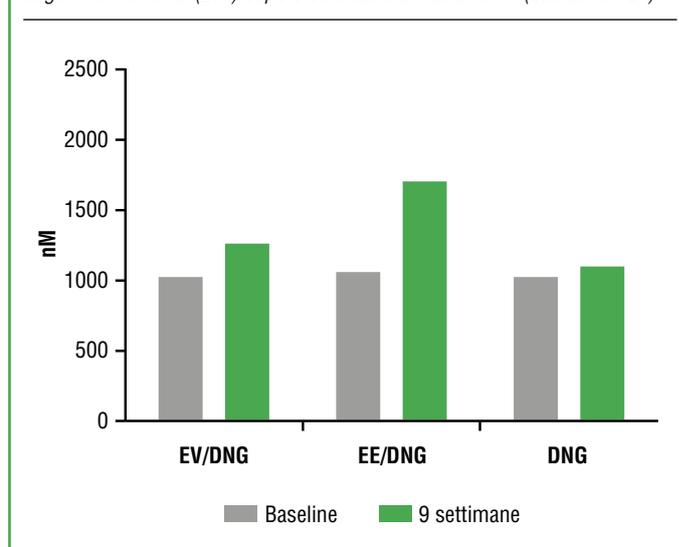
	E2V/DNG	EE/LNG
D-dimero	-18.7 ± 65.0	81.0 ± 152.1
Fibrinogeno	0.2 ± 0.3	0.7 ± 0.7
Attività Fattore VII	12.4 ± 12.9	20.9 ± 18.3
Attività Fattore VIII	5.3 ± 14.2	5.6 ± 13.1
Attività Antitrombina III	0.6 ± 6.2	- 2.9 ± 7.4

senzialmente all'attività esercitata dalla componente estrogenica indipendentemente dal progestinico usato, è stato di recente pubblicato da un gruppo di ricercatori finlandesi che ha confrontato gli effetti di E2V/DNG, EE/DNG e DNG da solo (incluso come controllo attivo) sulla produzione dei parametri surrogati della coagulazione, in particolare la produzione di trombina (24). Questo studio esplora le possibili differenze tra questi preparati, analizzando la generazione di trombina (tramite Calibrated Automated Thrombogram, CAT) in condizioni sperimentali sensibili per la rilevazione dell'ipercoagulabilità indotta dall'uso dei COC. L'analisi è stata condotta su un gruppo di donne sane tra i 18-35 anni che hanno assunto il trattamento per 9 settimane in continuo. Sono stati valutati i principali parametri legati all'ipercoagulazione quali la protrombina, il frammento 1-2 e il D-dimero. La generazione di trombina al basale non differiva nei due gruppi con EE/DNG e E2V/DNG. Dopo 9 settimane i dati di confronto dei parametri legati alla produzione di trombina tra EE/DNG e E2V/DNG erano significativi, ed erano maggiori per il gruppo con EE (Figg. 2,3). La mediana dei valori dei livelli dei frammenti 1 e 2 è rimasta invariata nel gruppo con E2V/DNG, mentre è aumentata nel gruppo EE/DNG seppur rimanendo nei range fisiologici. I valori del D-dimero non sono stati significativi. Nel gruppo con il DNG da solo invece, tutti i parametri sono rimasti invariati rispetto al basale, a conferma del fatto che il progestinico non esercita alcun effetto sui biomarker della coagulazione.

**Figura 2.** Effetti di EV + DNG, EE + DNG e DNG da solo sulla generazione di trombina (picco dopo 9 settimane di trattamento) (dati da ref. 24).



**Figura 3.** Effetti di EV + DNG, EE + DNG e DNG da solo sul potenziale endogeno di trombina (ETP) dopo 9 settimane di trattamento (dati da ref. 24).



La conclusione dell'analisi finlandese è che la sostituzione di etinil-estradiolo con estradiolo valerato nei preparati estroprogestinici ad uso contraccettivo, comporta una riduzione del potenziale rischio coagulativo, quindi l'estradiolo valerato ha di fatto un profilo coagulativo più favorevole di EE a parità di progestinico.

## Pressione arteriosa e frequenza cardiaca

Da più di 60 anni è noto che i contraccettivi orali estro-progestinici sono capaci di determinare un innalzamento della pressione arteriosa anche con preparazioni contenenti dosi di etinilestradiolo inferiori a 50 µg (25,26). Segnalazioni sull'aumento della frequenza cardiaca sono invece abbastanza recenti (27). C'è da rilevare che l'aumento di questi parametri è minimo e l'implicazione clinica in donne normotese non è stabilita. Tuttavia, essendo l'ipertensione arteriosa e la frequenza cardiaca fattori di rischio per danno cardiovascolare, ci sembra interessante un breve approfondimento. È possibile desumere che questi effetti cardiovascolari siano da addebitare alla componente estrogenica dei contraccettivi, ed in particolare all'attivazione epatica del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) indotta dalla componente estrogenica, in modo dose-dipendente (28), anche con l'uso di contraccettivi vaginali (29). Nell'attivazione di tale sistema sembra prevalere l'attivazione mineralcorticoide che provoca ritenzione di sodio, aumento del volume del plasma e aumento

pressorio. Infatti, quando etinilestradiolo viene somministrato in formulazioni contenenti drospirenone, un progestinico con proprietà anti-mineralcorticoidi, il suo effetto sulla ritenzione di sodio viene contrastata e la pressione arteriosa non aumenta (22).

Tuttavia, esiste un contrasto tra l'attivazione del RAAS ed i modesti rialzi pressori osservati in seguito all'uso dei contraccettivi orali. È stato dimostrato che in donne che assumono contraccettivi orali a base di etinilestradiolo, i livelli di angiotensina II sono notevolmente aumentati (30), ma i cambiamenti renali e sistemici sono minimi (31). Inoltre, è stato evidenziato che la somministrazione del contraccettivo orale a base di estradiolo valerato non aumenta la pressione arteriosa né la frequenza cardiaca (32). Questo non è spiegabile con la semplice differenza di potenza di estradiolo verso etinil-estradiolo nell'attivazione epatica, perché anche estradiolo attiva il RAAS (22). Per comprendere il fenomeno e capire perché etinil-estradiolo aumenta la pressione e l'estradiolo no, bisogna definire bene il sistema RAAS. Questo sistema si compone degli elementi circolanti e tissutali renina, angiotensina I (ANG I), enzima di conversione di ANG I (ACE), angiotensina II (ANG II), e recettori di ANG II tipo 1 (AT1R) e di tipo 2 (AT2R). L'attivazione di AT1R da ANG II media gli effetti fisiologici del RAAS, tra cui la regolazione dell'acqua e l'omeostasi degli elettroliti, e la resistenza vascolare sistemica che sono i due principali determinanti dell'output cardiaco e della pressione arteriosa. L'attivazione cronica dell'AT1R è anche associata a disfunzione vascolare, infiammazione vascolare, ispessimento della parete arteriosa, fibrosi miocardica e stati di malattia come l'ipertensione, l'aterosclerosi, e l'insufficienza cardiaca (33). Al contrario, il legame di ANG II su AT2R ha azioni opposte a quelle di AT1R, suscitando vasodilatazione, attività anti-proliferativa, ed effetti anti fibrotici sulle cellule muscolari lisce vascolari e del cuore, e migliorando la natriuresi.

Gli estrogeni influenzano il RAAS alterando l'equilibrio tra vaso-costrizione e vasodilatazione. È possibile che l'effetto dell'etinilestradiolo alteri il RAAS sbilanciandolo lievemente verso la vaso-costrizione ed aumentando quindi la pressione arteriosa, mentre estradiolo altera il RAAS, favorendo la vasodilatazione. A supporto della vasodilatazione ci sono varie osservazioni: la somministrazione di estradiolo aumenta i livelli circolanti di angiotensina ma contemporaneamente aumenta l'espressione renale di AT2R, e diminuisce l'espressione renale AT1R (34), inoltre, l'ipo-estrogenemia in menopausa aumenta la componente vaso-costrittiva del RAAS che viene riequilibrata dalla terapia sostitutiva con estradiolo, il quale aumenta anche i livelli circolanti del peptide cardiaco natriuretico atriale (ANP), un potente vasodilatatore che regola an-

che il bilancio dei fluido, e l'omeostasi sodio-potassio (35).

Allo stato attuale non ci sono studi specifici che abbiano indagato l'effetto di estetrolo sul sistema RAAS. Un solo studio effettuato con la combinazione E4/DRSP ha mostrato che i livelli di aldosterone aumentano in modo sovrapponibile alla combinazione EE/DRSP (36). Pertanto, c'è da ritenere che il comportamento di E4/DRSP a livello del sistema RAAS sia sovrapponibile a quello di EE/DRSP.

Un ultimo elemento influenzato dagli estrogeni è il sistema dell'ossido nitrico (NO). Livelli fisiologici di estrogeni provocano un rapido rilascio di NO e migliorarono la vasodilatazione endotelio-dipendente, in quanto determinano un aumento della trascrizione di NO sintasi endoteliale (eNOS), e aumentano l'attività di Akt-dipendente della eNOS (37,38). Gli estrogeni inoltre possono aumentare la reattività vascolare all'NO, possibilmente attraverso meccanismi antiossidanti (39). È molto verosimile che NO sia un importante modulatore degli effetti emodinamici indotti dagli estrogeni.

In questo contesto l'estetrolo potrebbe avere un effetto diverso dall'estradiolo.

Al contrario di E2, E4 non migliora l'attivazione dell'ossido nitrico sintasi (eNOS) endoteliale *ex vivo*; infatti questa è un'azione che dipende dal percorso MISS di ER $\alpha$  (40), del quale estetrolo ha un effetto antagonista. Inoltre, E4 inibisce l'azione di E2 sull'attivazione di eNOS, suggerendo che E4 antagonizza la via MISS indotta da E2 di ER $\alpha$  (41). Questi risultati supportano l'ipotesi che nell'endotelio, E4 agisca da agonista della via genomica-ER $\alpha$ , ma da antagonista della via MISS potendo esitare in un effetto vaso-costrittore piuttosto che vasodilatatorio. Allo stato attuale non ci sono studi clinici che abbiano valutato l'effetto di estetrolo sulla pressione arteriosa, e pertanto, visto che l'ipertensione è un fattore di rischio cardiovascolare, credo che sia un elemento che vada valutato con attenzione.

In questo complesso gioco degli estrogeni sul sistema vascolare fatto di effetti genomici e non genomici, si configura la differenza di effetto di estradiolo, estetrolo ed etinilestradiolo. L'aumento in circolazione di componenti classici del RAAS, potenzialmente deleteri, possono essere controbilanciati da ridotta espressione di AT1R, e dall'aumentata espressione di AT2R e da vasodilatatori come ANP ed NO. I meccanismi che portano a questa differente azione vascolare (ma probabilmente anche altre azioni metaboliche) dei tre estrogeni sono sia di tipo genomico sia di tipo non genomico.

Pertanto si può concludere che nella bilancia vaso-costrittiva/vasodilatatrice, l'estradiolo favorisce la vasodilatazione, mentre

l'estetrolo sia per l'effetto inibitorio su NO sia per la stimolazione di aldosterone potrebbe non favorirla.

## Metabolismo glucidico e lipidico

In generale, gli estrogeni tendono ad avere un effetto benefico sia sul profilo glucidico sia sul profilo lipidico, che teoricamente dovrebbe offrire protezione da sviluppo di malattie cardiovascolari; i progestinici invece possono avere un effetto opposto. Bisogna comunque ricordare che gli effetti metabolici dei progestinici sembrano essere legati alle loro proprietà androgene. Progestinici non androgenici o antiandrogeni esercitano minima influenza sul profilo lipidico e glucidico.

L'impatto sul profilo lipidico della combinazione estradiolo valerato/dienogest risulta minore di quella determinata dalla combinazione etinil-estradiolo/levonorgestrel anche se i livelli dei parametri studiati rimangono nel range di normalità (19). Il fenomeno è legato al minore impatto che estradiolo determina a livello epatico.

Anche per quanto concerne il metabolismo glucidico, i vari autori concludono che gli effetti metabolici finali dipendono dalla somma degli effetti dei due componenti. Ad esempio la combinazione di etinil-estradiolo che induce insulino-resistenza e progestinici che aumentano il tempo di dimezzamento dell'insulina come desogestrel sono stati associati con profili più favorevoli (42). Allo stesso modo altri studi che hanno valutato l'estradiolo valerato in combinazione con dienogest non hanno evidenziato modifiche delle caratteristiche del metabolismo dei carboidrati (43).

Per quanto riguarda le combinazioni contenenti E4, si è visto che hanno un effetto limitato sul metabolismo lipidico e sui parametri endocrini (44).

## Conclusioni

Gli estro-progestinici orali combinati sono stati utilizzati da milioni di donne con elevata efficacia contraccettiva.

La sicurezza dei contraccettivi ormonali è stata documentata da anni di follow-up, e gli eventi avversi gravi che possono essere conseguenti al loro impiego sono rari, soprattutto nelle giovani esposte a questi farmaci. Il bilancio tra i benefici e i rischi è generalmente considerato a favore dei benefici.

Le differenze osservate tra EE, E2 e E4 vanno interpretate con cautela ma non sottovalutate. Anche se gli studi valutano gli effetti dei diversi contraccettivi sui lipidi, parametri emostatici, e globuline leganti gli ormoni, nessuno di questi parametri è predittivo del verificarsi di eventi clinici sicuri, come gli eventi cardiovascolari.

Per quanto riguarda E4 i dati preliminari sulla sicurezza sono promettenti; tuttavia, allo stato attuale sono scarsi e si rendono necessari ulteriori dati per trarre conclusioni definitive, soprattutto per quanto riguarda i meccanismi d'azione di questo estrogeno sulla ghiandola mammaria e sul cancro al seno (45), nonché l'impatto che E4 esercita su endotelio e aldosterone ancora non del tutto chiaro.

Per quanto riguarda EE e E2 invece, è rassicurante la mole di dati che ci permette di poter affermare che E2 ha un profilo di sicurezza metabolica e cardiovascolare migliore di EE.

Infine il profilo di sicurezza degli estrogeni naturali, E2V e E2 micronizzato, sono stati valutati in due ampi studi di sorveglianza post marketing pubblicati di recente che hanno permesso di convalidare con dati di vita reale quanto già determinato dagli studi clinici, in merito alla neutralità metabolica e alla bassa incidenza sul rischio cardiovascolare sia venoso che arterioso, considerando una vasta popolazione di donne e un periodo di osservazione notevole (46,47).

## Bibliografia

1. Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996;54:59–60.
2. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8:3–63.
3. Endrikat J, Blode H, Gerlinger C, Rosenbaum P, Kuhn W. A pharmacokinetic study with a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol plus 100 microg levonorgestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002 Jun;7(2):79–90.
4. Dickson RB, Eisenfeld AJ. 17 Alpha-ethinyl estradiol is more potent than estradiol in receptor interactions with isolated hepatic parenchymal cells. *Endocrinology* 1981;108:1511–8.
5. Sitruk-Ware R., Nath A., Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;27(1):13–24.
6. Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Scala M, Fernandez LM, Nappi C. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/estradiol valerate contraceptive pill. *Int J Womens Health*. 2010 Aug 24;2:279–90.
7. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131–4.
8. Morimont et al.; December 2021; *frontiers endocrinology*.
9. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58:773–81.
10. Escande A et al. *Biochem Pharmacol* 2006; 71:1459–1469.
11. J. M. Foidart et al.; International Society of Gynecological Endocrinology 2019.
12. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692–9.
13. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol* 2008; 140 (5): 488–95.
14. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187–96.
15. Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thromboembolism and the pill. The WHO technical report on cardiovascular disease and steroid hormone contraception: state-of-the-art. *Hum Reprod* 1998;13:2981–3.
16. Sabra A, Bonnar J. Hemostatic changes induced by 50 g and 30 g estrogen/progestin oral contraceptives. Modification of estrogen effects by levonorgestrel. *J Reprod Med* 1983;28(Suppl):85–91.
17. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
18. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D*. 2011;11(2): 159–70.
19. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(8): 573–584.
20. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, Jost M, Rosing J, Foidart JM. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020 Dec;102(6):396–402.
21. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJM, Neuteboom J, Foidart JM, Bennink HC. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017 Feb;95(2):140–147.
22. Barnett C, Dinger J, Minh TD, Heinemann K. Unintended pregnancy rates differ according to combined oral contraceptive - results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019 Aug;24(4):247–250.
23. Kangasniemi MH, Arffman RK, Joenväärä S, Haverinen A, Luiro K, Tohmola T, Renkonen R, Heikinheimo O, Tapanainen JS, Piltonen TT. Ethinylestradiol in combined hormonal contraceptive has a broader effect on serum proteome compared with estradiol valerate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2023 Jan 5;38(1):89–102.
24. Haverinen AH, Luiro KM, Szanto T, Kangasniemi MH, Hiltunen L, Sainio S, Piltonen TT, Lassila R, Tapanainen JS, Heikinheimo O. Combined oral contraceptives containing estradiol valerate vs ethinylestradiol on coagulation: A randomized clinical trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Oct;101(10):1102–1111.
25. Kunin CM, McCormack, Abernathy JR. Oral contraceptives and blood pressure. *Arch Int Med* 1969; 123:363–S.
26. Laragh JH, Sealey JE, Ledingham JGG, Newton MA. Oral contraceptives: Renin, aldosterone and high blood pressure. *JAMA* 1967; 201:918–22.
27. Cagnacci A, Ferrari S, Napolitano A, Piacenti I, Arangino S, Volpe A. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study. *Contraception*. 2013 Sep;88(3):413–7.
28. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angio-

- tensin aldosterone system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 307: R498–R500, 2014.
29. Cagnacci A, Zanin R, Napolitano A, Arangino S, Volpe A. Modification of 24-h ambulatory blood pressure and heart rate during contraception with the vaginal ring: a prospective study. *Contraception*. 2013 Oct;88(4):539–43.
30. Kang AK, Miller JA. Effects of gender on the renin-angiotensin system, blood pressure, and renal function. *Curr Hypertens Rep* 4: 143–151, 2002.
31. Kang AK, Duncan JA, Cattran DC, Floras JS, Lai V, Scholey JW, Miller JA. Effect of oral contraceptives on the renin angiotensin system and renal function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280: R807– R813, 2001.
32. Grandi G, Xholli A, Napolitano A, Piacenti I, Bellafronte M, Cagnacci A. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24 h in women using combined oral contraceptives with estradiol. *Contraception*. 2014 Nov;90(5):529–34.
33. Zimmerman MA, Sullivan JC. Hypertension: what's sex got to do with it? *Physiology* 28: 234–244, 2013.
34. Hilliard LM, Sampson AK, Brown RD, Denton KM. The “his and hers” of the renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Reports* 15: 71–79, 2013.
35. Maffei S, Del Ry S, Prontera C, Clerico A. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)* 101: 447–453, 2000.
36. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al., Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 103(4): 213–221. 2021.
37. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 399: 601–605, 1999.
38. Simoncini T., Mannella P., Fornari L., Caruso A., Varone G., Genazzani A. R. Genomic and non-genomic effects of estrogens on endothelial cells. *Steroids* 69 (2004) 537–542.
39. Barbacanne MA, Rami J, Michel JB, Souchard JP, Philippe M, Besombes JP, Bayard F, Arnal JF. Estradiol increases rat aorta endothelium-derived relaxing factor (EDRF) activity without changes in endothelial NO synthase gene expression: possible role of decreased endothelium-derived superoxide anion production. *Cardiovasc Res* 41: 672–681, 1999.
40. Korach KS, et al. Non-nuclear estrogen receptor  $\alpha$  signaling promotes cardiovascular protection but not uterine or breast cancer growth in mice. *J Clin Invest*. 2010;120:2319–30.
41. Abot A, Fontaine C, Buscato M, Solinhac R, Flouriot G, Fabre A, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor  $\alpha$  modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med*. 2014;6:1328–46.
42. Sitruk-Ware R. & Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord* (2011) 12:63–75.
43. Jensen J. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1147–57.
44. Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):463–75.
45. Gagniac L, Rusidzé M, Boudou F, Cagnet S, Adlanmerini M, Jeannot P, Gaide N, Giton F, et al. Membrane expression of the estrogen receptor ER $\alpha$  is required for intercellular communications in the mammary epithelium. *Development*. 2020;147:1–15.
46. Dinger et al; *Front Womens Health*, 2020.
47. Reed et al; *The european journal of contraception & reproductive health care* <https://doi.org/10.1080/13625187.2021.1987410>.

Consulta RCP Klaira:  
[go.bayer.com/RCP\\_Klaira](http://go.bayer.com/RCP_Klaira)  
1x28 compresse  
Classe C RR - € 20,90  
3x28 compresse  
Classe C RNR - € 52,80

