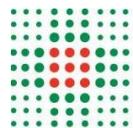


# Contracezione con estrogeno naturale e dati di real life

Dr. Lorenzo Sabbioni



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE**  
**EMILIA-ROMAGNA**  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna



Perché la contraccezione con  
ESTROGENO NATURALE ?

# Quali estrogeni in contracccezione?

1957: Enovid® con 150 mcg di mestranolo 9,85 mg di noretinodrel



EE

1932: isolato l'estradiolo (E2)



2009: Estradiolo (E2)

2021: Estetrolo (E4)

1938: sviluppato Etinilestradiolo (EE)

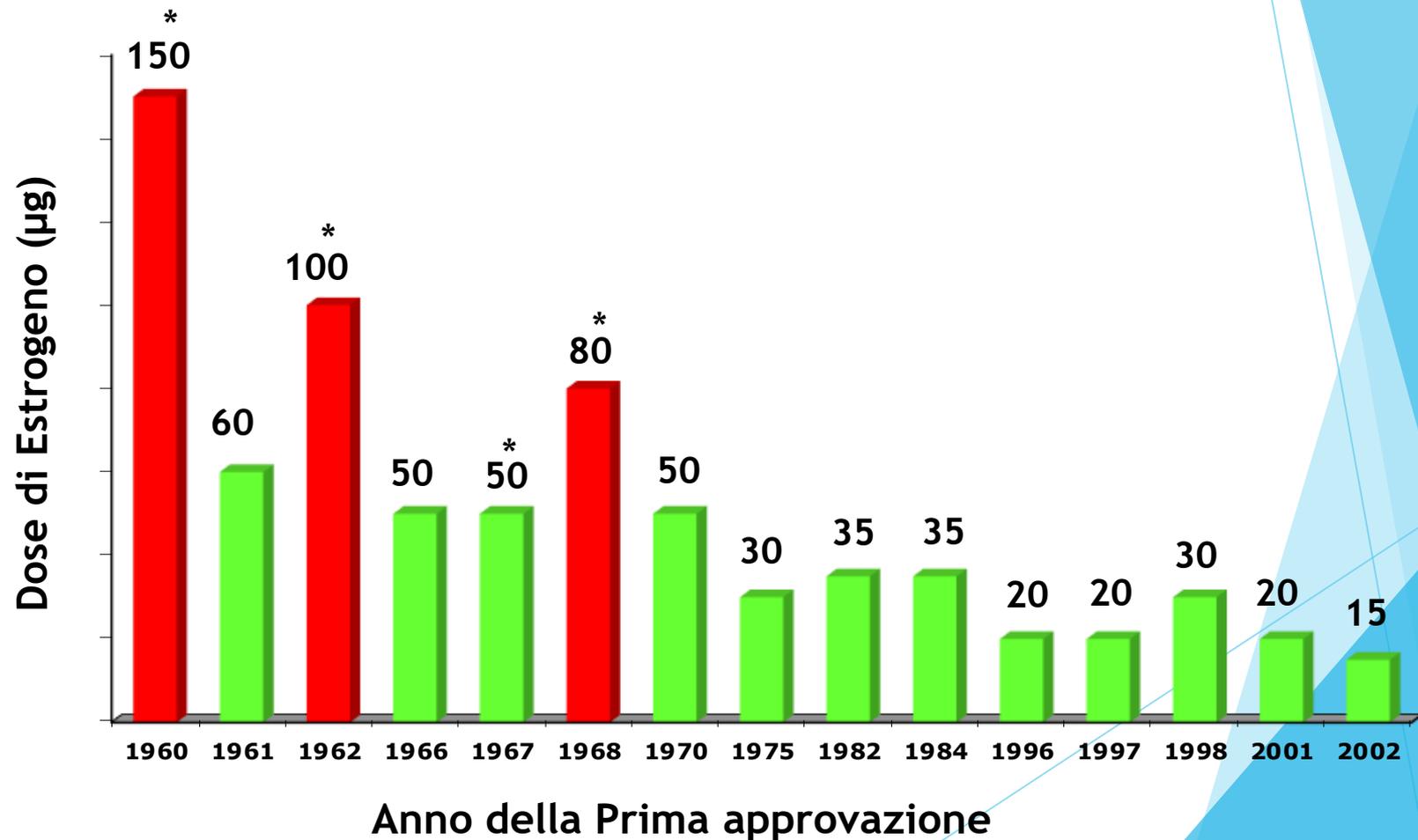


1961: Anovlar® EE 50 mcg + NETA 4mg



Unica indicazione: "trattamento disturbi mestruali"

# Etinilestradiolo... quale dosaggio?





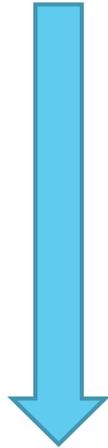
## Pillole a basso dosaggio

- ▶ 35 mcg
- ▶ 30 mcg
- ▶ 20 mcg
- ▶ 15 mcg

# Pillole a basso dosaggio

- ▶ Buona tollerabilità
- ▶ Buon profilo di sicurezza
- ▶ Ridotti effetti collaterali estrogeno-correlati
- ▶ Ridotto impatto sul fegato
- ▶ Ridotta attivazione della coagulazione

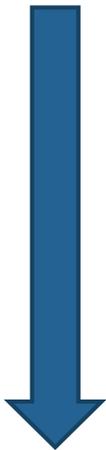




DOSE ETINILESTRADIOLO	RR (95% CI)
> 50 mcg	3,62 (2,2-5,9)
30-40 mcg	1,97 (1,43-2,71)
20 mcg	0,92

Lidegaard et al. 2002

**Etinilestradiolo: rischio di  
infarto miocardico acuto**



DOSE ETINILESTRADIOLO	OR (95% CI)
> 50 mcg	1,60 (0,9-2,8)
30-40 mcg	1,0 (Ref.)
20 mcg	0,60 (0,4-0,9)

Lidegaard et al. 2002

**Etinilestradiolo: rischio di  
trombosi venosa profonda**

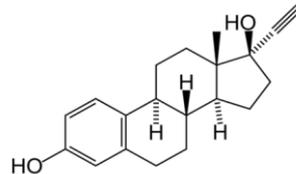
# Etinilestradiolo: forte impatto epatico

## Risvolti positivi

- ▶ Aumento SHBG (acne)
- ▶ AUMENTO HDL

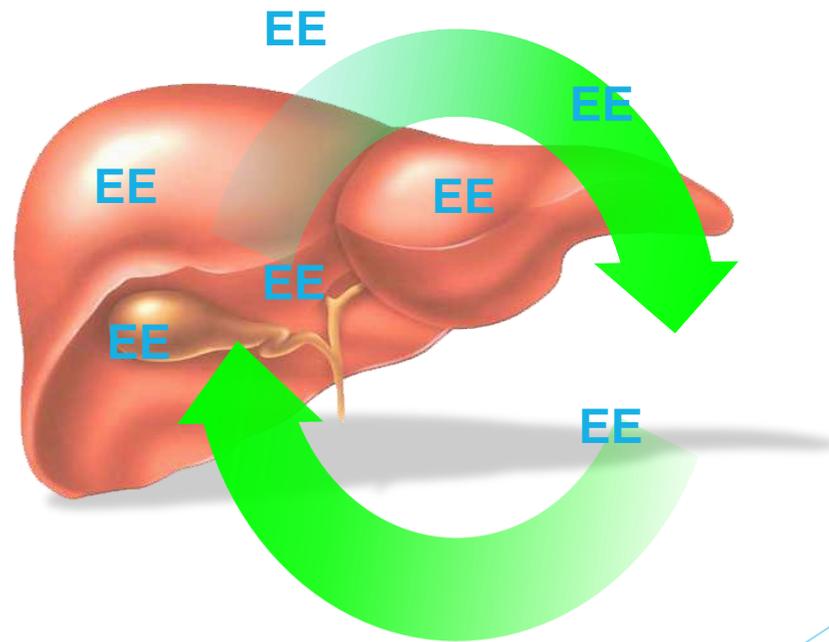
## Risvolti negativi

- ▶ Aumento angiotensinogeno
- ▶ Aumento markers della coagulazione



# Etinilestradiolo

- ▶ Etinilestradiolo: molecola molto stabile, occorrono **multi passaggi epatici** prima della sua completa inattivazione

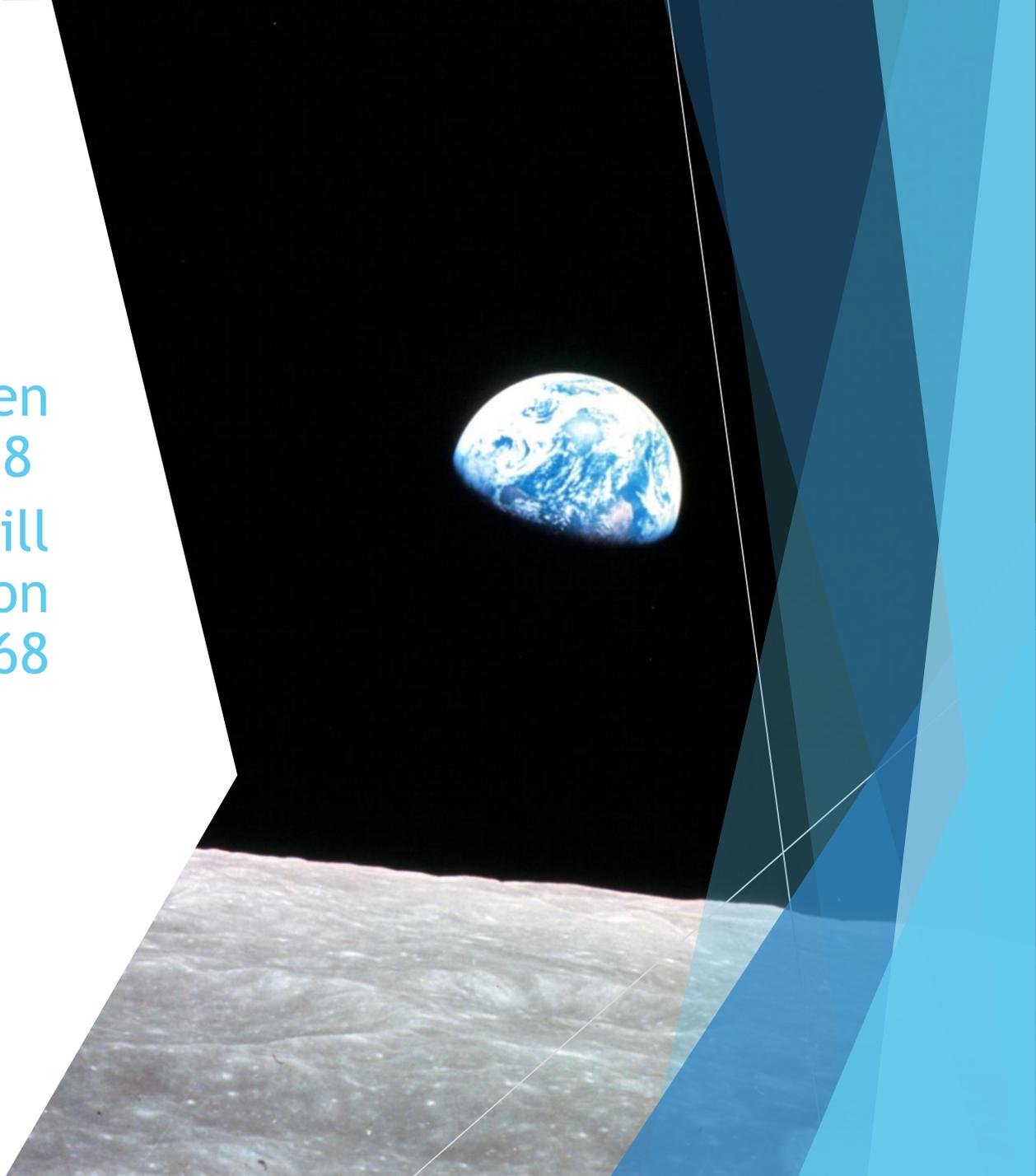


# Etinilestradiolo

- ▶ Sono necessari almeno 20 passaggi epatici per ridurre i livelli di EE a <1-4 pg/ml (dose inattiva)
- ▶ Uso a dosaggi bassissimi:  $\mu\text{g}$



“Earthrise” taken  
by Apollo 8  
crewmember Bill  
Anders on  
December 24, 1968



# Estradiolo

- ▶ Molecola poco stabile
- ▶ Rapida inattivazione epatica
- ▶ Dopo il primo passaggio epatico ne resta attivo solo l' 8-10%
- ▶ Uso a dosaggi bassi ma non bassissimi: mg
- ▶ **Ridotto impatto sul fegato**

Maggiore sicurezza  
metabolica  
dell'estrogeno naturale

# La contraccezione orale con estrogeni naturali rispetto ad Etinilestradiolo (1)

Minore interazione con i recettori per gli estrogeni

Minore biodisponibilità plasmatica

Minori effetti su:

- ▶ Sintesi epatica SHBG
- ▶ Angiotensinogeno
- ▶ Fattori della coagulazione

# La contraccezione orale con estrogeni naturali rispetto ad Etinilestradiolo (2)

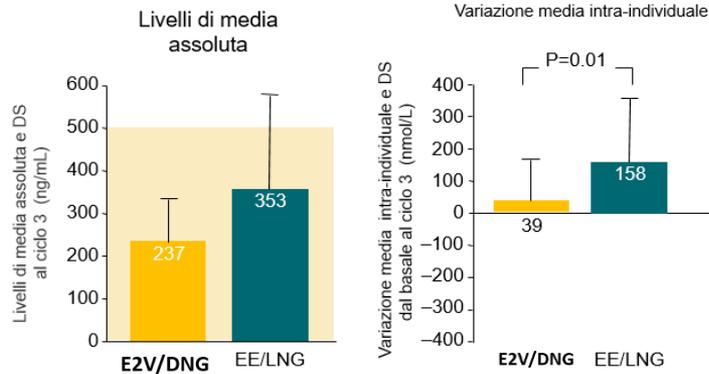
## Tutto ciò porta a

- Minori effetti collaterali
- Ridotto impatto epatico
- Ridotto rischio cardiovascolare
- Ridotti effetti estrogeno-dipendenti

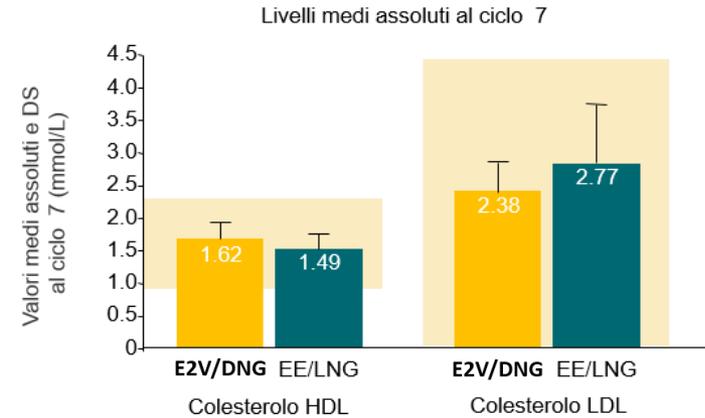
Sulla base dei dati che indicano il **minor impatto** dell'estradiolo rispetto all'etinil-estradiolo a livello metabolico ed epatico e conseguentemente sui parametri emostatici, si presume che un contraccettivo a base di estradiolo possa essere associato ad un **rischio simile o inferiore** di sviluppare eventi cardiovascolari come **TEV e TEA**

# Dagli studi clinici...

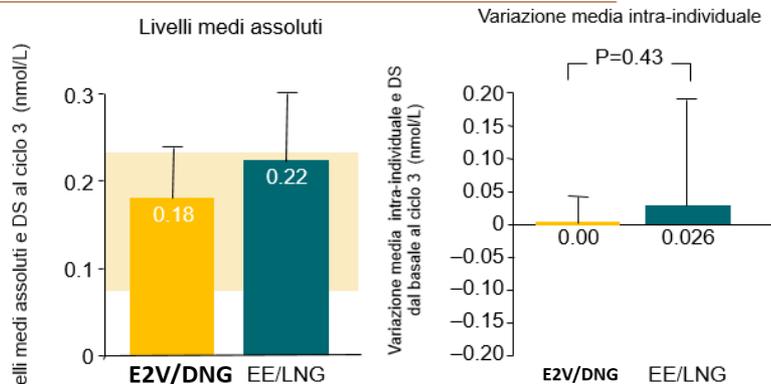
## Minor impatto sui livelli del D-Dimero



## Ridotto impatto sui livelli di Colesterolo

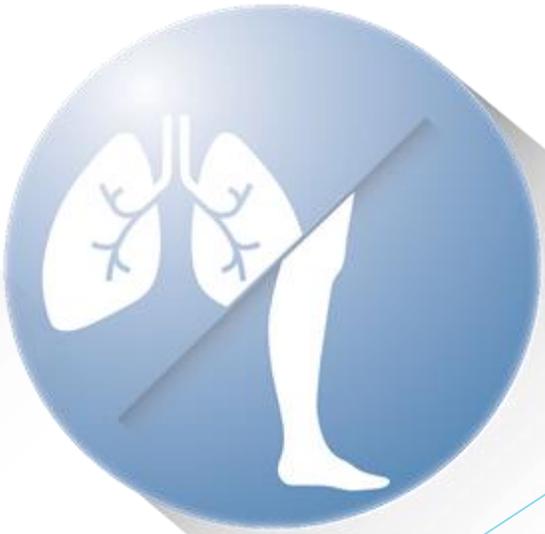
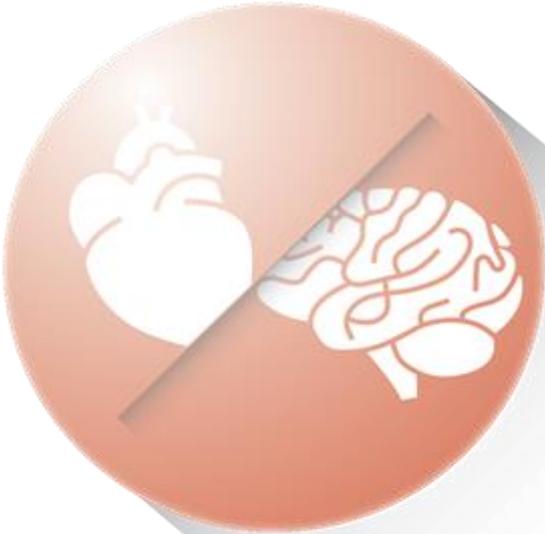


## Minor impatto sui livelli dei frammenti di protrombina 1+2



# Alla real world evidence

INAS SCORE



# Studi di Real World Evidence

Normale prescrizione secondo indicazioni

Nessun monitoraggio specifico definito da un protocollo di studio

Nessuna fascia di età predefinita

Nessun BMI prestabilito

Patologie (cancro, TEV) non escluse a priori

N >10,000 (contro N <1,000 in fase III degli studi clinici randomizzati)



**Dati raccolti da  
pazienti nel mondo  
reale**



**Follow-up più lunghi**



**Arruolamento di più  
pazienti**

# Sicurezza cardiovascolare

## Obiettivo primario

Valutare i rischi cardiovascolari con l'uso di **E2V/DNG** e di altri COC in una popolazione che sia rappresentativa **delle reali utilizzatrici**



### Tromboembolismo venoso:

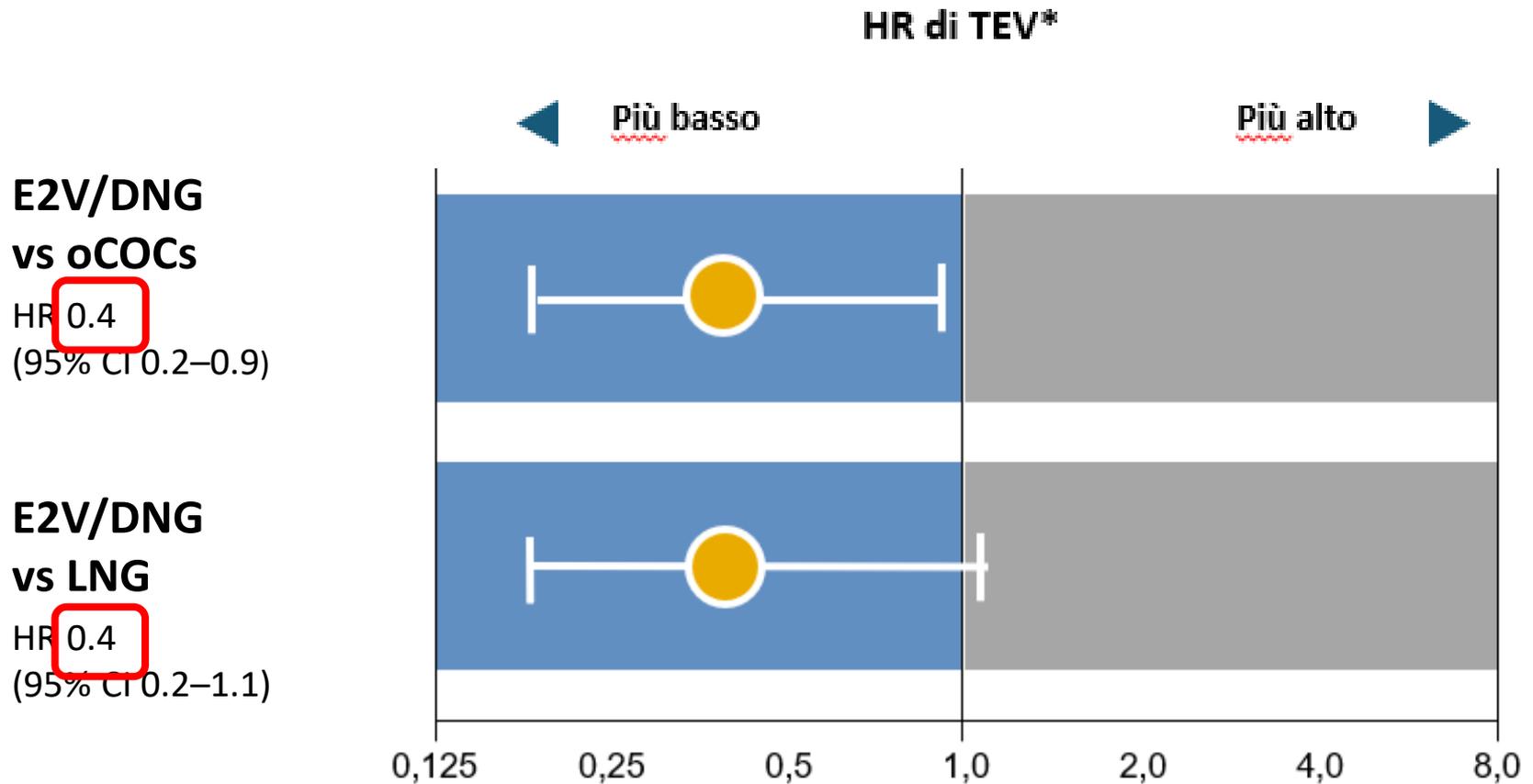
- Trombosi venosa profonda
- Embolia polmonare



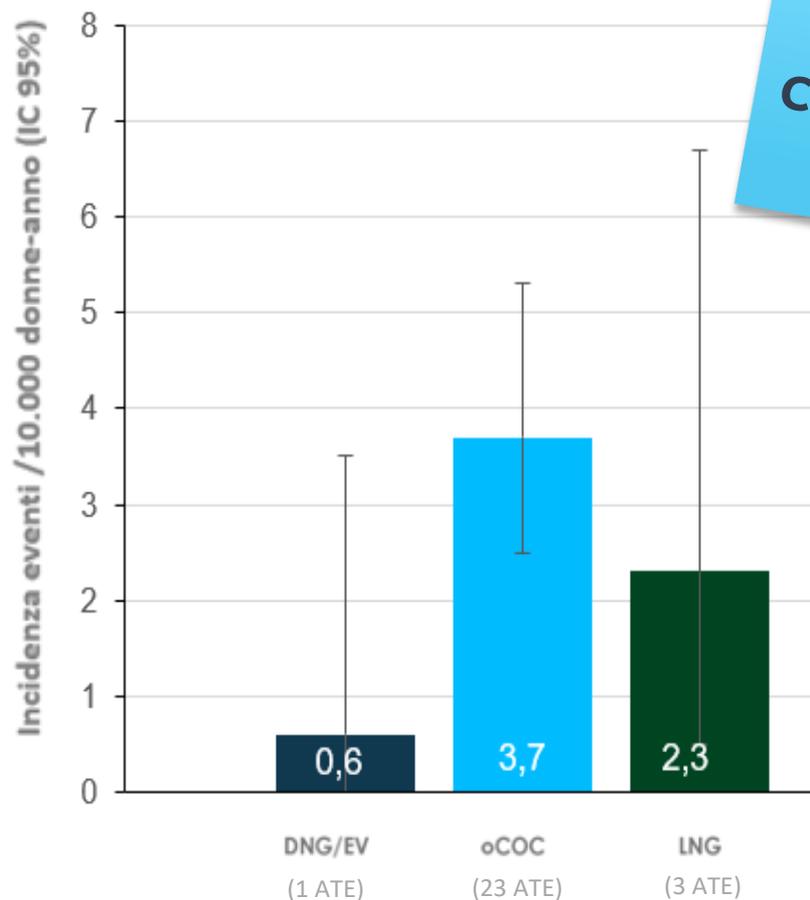
### Tromboembolismo arterioso :

- Infarto acuto del miocardio
- Eventi cerebrovascolari

# Rischio tromboembolismo venoso



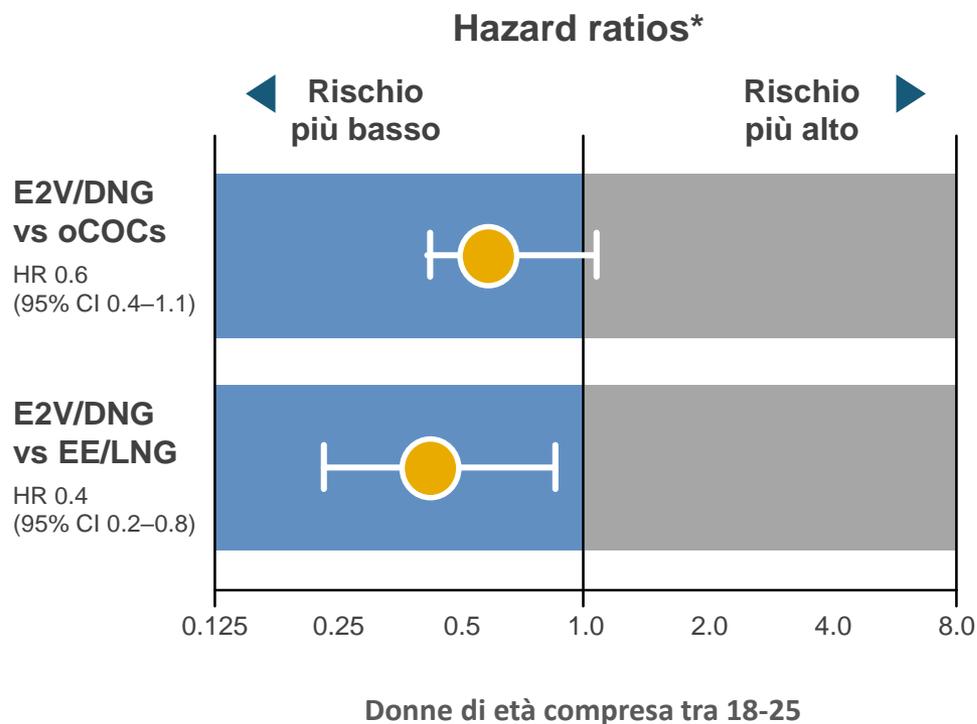
# Rischio tromboembolismo arterioso



**Ridotto impatto metabolico  
con conseguente minor rischio  
di eventi cardiovascolari**

# Efficacia contraccettiva

## Basso rischio di fallimento per E2V/DNG



Alta efficacia confermata nelle donne più giovani (<25 anni)

# VEHICLE



C.M.    S.M.    L.E.V.

## ESCAPE WEIGHTS L.O.R.



# MISSION

