



การประชุมวิชาการภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
Multidisciplinary Approaches to Excellence in OBGYN สูตินรีเวชกับยุค 2568 (OBGYN in Practice 2025)
ร่วมกับ บริษัท โอลิค (ประเทศไทย) จำกัด

เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

E4/DRSP : A New Frontier in Treatment for Endometriosis and Dysmenorrhea



วันที่ 2 เมษายน 2568

ณ ห้องประชุมตรีเพชร อาคาร 100 ปี สมเด็จพระศรีนครินทร์
ชั้น 15 โรงพยาบาลศิริราช

ผู้ดำเนินการบรรยายและผู้บรรยาย

รศ.อว. ประสงค์ ตันมหาสมุทร

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

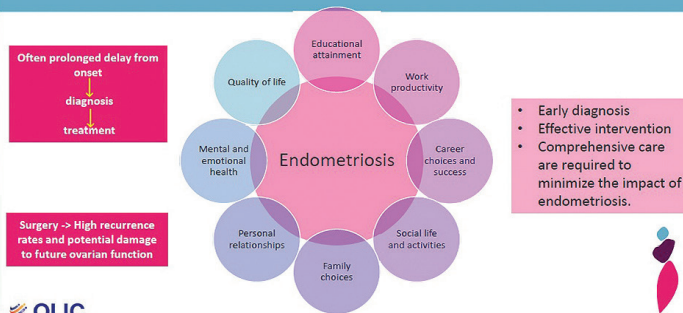


E4/DRSP: A New Frontier in Treatment of Endometriosis and Dysmenorrhea

E4 (Esetrol)/Drospirenone (DRSP) มีการใช้ในการรักษาโรคเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) และอาการปวดประจำเดือน (dysmenorrhea) โดย endometriosis เป็นโรคเรื้อรังในเพศหญิงที่มีการอักเสบในช่องท้องหรืออุ้งเชิงกราน และส่งผลให้เกิดอาการปวดซึ่งกระทบต่อคุณภาพชีวิต โรคนี้เกิดได้บ่อยในสตรีวัยเจริญพันธุ์ แนวทางการรักษาหรือ guideline ต่างๆ ก็แนะนำเช่นเดียวกันว่าให้ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (combined hormonal contraceptives) และโปรเจสตินเป็น first-line treatment รูปแบบยาคุมกำเนิดในท้องตลาดมักเป็น ethinyl estradiol (EE)-based oral contraceptives (OCs) เนื่องจาก EE ที่มีข้อดีคือ potency หรือความแรงสูงจะมีขนาดยาที่ใช้ในระดับไมโครกรัม ขณะที่ขนาดของ estradiol จะอยู่ในหน่วยมิลลิกรัม โดยข้อเสียของ EE คือมีผลกระทบตุนับ ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิด VTE (venous thromboembolism) มากกว่าเอสโตรเจนในรูปธรรมชาติ

ปัญหาของโรค endometriosis คือมักมี delayed diagnosis มีรายงานว่าตั้งแต่ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการจนถึงผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและการรักษาจะใช้เวลาโดยเฉลี่ยประมาณ 7 ปี นอกจากนี้ หากมีการผ่าตัดและไม่มีการให้ยาต่อหลังจากนั้น จะพบว่าเมื่ออัตราการกลับเป็นซ้ำสูง รวมถึงการผ่าตัดที่รังไข่จะพบว่าส่งผลต่อ fertility ในอนาคต โดย ovarian reserve ก็ลดลงไปเรื่อยๆ เนื่องจากโรคนี้มีผลกระทบรอบด้านในผู้หญิงทั้งวัยเรียนและวัยทำงาน ส่งผลต่อการเข้าสังคม ความสัมพันธ์กับคนรอบข้าง สุขภาพจิต และคุณภาพชีวิต ดังนั้น จึงควรมี early diagnosis และ effective intervention โดยมีการรักษาที่เหมาะสมกับแต่ละบุคคล

Impact of endometriosis



การรักษา endometriosis ด้วยฮอร์โมนมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวด ช่วยชะลอการดำเนินไปของโรคโดยจะมีการยับยั้งการตกไข่และลดระดับเอสโตรเจนลง และโรคนี้จำเป็นต้องใช้ lifelong management เนื่องจากเป็นโรคที่สามารถกลับเป็นซ้ำได้ถ้าหยุดการรักษา ซึ่งมีการรักษาผู้ป่วยไปจนถึงวัยหมดประจำเดือน (menopause)

เอสโตรเจนในรูป EE มีความแรงค่อนข้างสูง โดย EE ขนาด 5 μg จะเทียบเท่า micronized E2 ขนาด 1 μg และ EE ขนาด 20 μg จะมีความแรงสูงกว่า physiological estrogen ประมาณ 4 เท่า

ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกในประเทศญี่ปุ่นที่ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ E4/DRSP ทั้งการศึกษาในผู้ป่วย endometriosis และ dysmenorrhea ทั้งหมด 3 การศึกษา ดังนี้

- การศึกษา E4 15 mg/DRSP 3 mg เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่มีภาวะ endometriosis
- การศึกษา E4 15 mg/DRSP 3 mg เปรียบเทียบกับ EE 20 μg /DRSP 3 mg ในผู้ป่วยที่มีภาวะ endometriosis
- การศึกษา E4 15 mg/DRSP 3 mg เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่มีภาวะ dysmenorrhea

การศึกษาแรกเป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ E4/DRSP ในการรักษาภาวะ endometriosis-associated pain ในประเทศญี่ปุ่น โดยเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่กินระยะเวลา 1 ปี และตีพิมพ์ในวารสาร *Fertility and Sterility* โดย Harada และคณะ (2024)¹ การศึกษานี้ทำในรูปแบบ multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study และแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

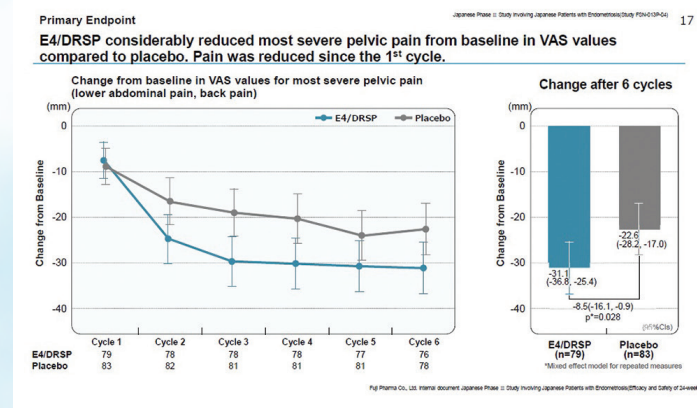
กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP แบบ 24/4 เป็นเวลา 13 cycles จำนวน 79 ราย และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 6 cycles จากนั้น เปลี่ยนมาได้รับยา E4/DRSP เป็นระยะเวลาอีก 7 Cycles

การพิจารณาผลลัพธ์ของการศึกษาหลัก (primary endpoint) คือ most severe pelvic pain เปรียบเทียบกับ baseline โดยประเมินจาก Visual Analog Scale (VAS) ที่เปลี่ยนแปลงไปที่ระยะเวลา 6 cycles และมีการประเมินด้วย Numeric Rating Scale (NRS)

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria) มีดังนี้คือ อายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป ที่ถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะ endometriosis pelvic pain โดยประเมินจาก VAS มีค่า ≥ 40 mm ก่อนกระบวนการสุ่มเข้าสู่การศึกษาเป็นเวลอย่างน้อย 2 cycle BMI < 30 kg/m²

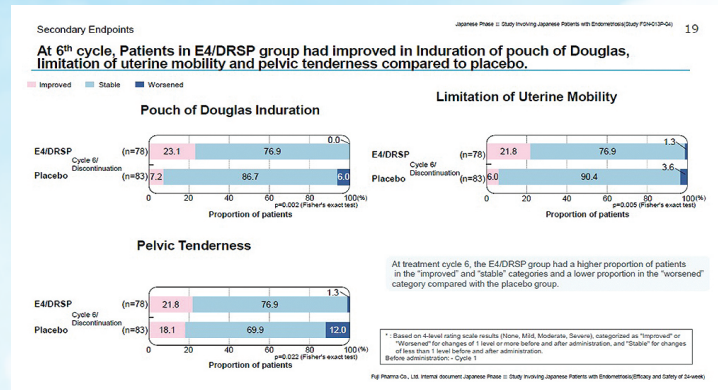
จากการวิเคราะห์ baseline characteristics พบว่าพารามิเตอร์ต่างๆ ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP และ pain score ของกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 80.0 ± 14.93 และ 76.4 ± 14.7 ตามลำดับ การศึกษานี้มีผู้ที่มีภาวะ adenomyosis ประมาณ 1 ใน 3 และ myoma ประมาณ 1 ใน 4 โดยพบว่าผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยการตรวจพบ chocolate cyst ประมาณร้อยละ 90 และพบผู้ที่ไม่มีทั้ง myoma และไม่มี adenomyosis ประมาณครึ่งหนึ่งของกลุ่มตัวอย่าง

ผลลัพธ์ของการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงของ VAS ที่ใช้ประเมิน most severe pelvic pain จาก baseline มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดย pain score ลดลงตั้งแต่แผงแรกหลังเริ่มใช้ยาและลดลงอย่างต่อเนื่อง เมื่อประเมินที่ cycle ที่ 6 ของการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงของ VAS จาก baseline ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญคือ เท่ากับ -31.1 ($-36.8, -25.4$) และ -22.6 ($-28.2, -17.0$) ตามลำดับ โดยผลต่างของระหว่างกลุ่มมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ -8.5 ($-16.1, -0.9$) ($p=0.028$)



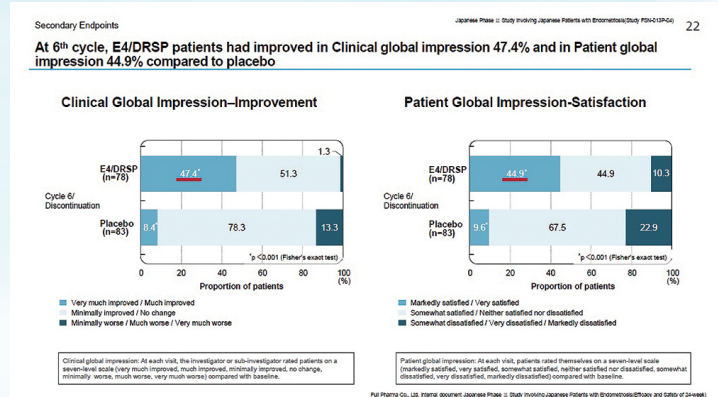
เมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะจำนวนผู้ที่ตอบสนอง (responder) ต่อการรักษาด้วยยา คือ เมื่อประเมินด้วย VAS ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30 เทียบกับ baseline พบว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีจำนวนร้อยละ 53.2 (41.5-64.7) ต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีจำนวนร้อยละ 29.6 (20.0-40.8) อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.004$) เมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะจำนวนผู้ที่ VAS ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 เทียบกับ baseline พบว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีจำนวนร้อยละ 36.4 (25.7-48.1) ต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีจำนวนร้อยละ 12.3 (6.1-21.5) อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) เมื่อใช้ NRS ในการประเมินก็ให้ผลลัพธ์ที่คล้ายคลึงกัน

เมื่อพิจารณาผลการตรวจภายในที่ cycle ที่ 6 ได้แก่ induration of pouch of Douglas กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีอาการดีขึ้นร้อยละ 23.1 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอาการดีขึ้นร้อยละ 7.2 ส่วนอาการ limitation of uterine mobility ในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกดีขึ้นร้อยละ 21.8 และ 6.0 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาอาการ pelvic tenderness พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีผู้มีอาการแย่ลงถึงร้อยละ 12.0 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.022$)



การศึกษานี้พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษากว่าร้อยละ 90 มี chocolate cyst เมื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงขนาดของ chocolate cyst ก็พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงของ chocolate cyst volume เท่ากับร้อยละ -39.56 ($-52.15, -26.98$) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมี volume มากขึ้นเท่ากับ 4.90 ($-10.60, 20.39$) คิดเป็นผลต่างเท่ากับประมาณร้อยละ 44.5

เมื่อพิจารณาผลของโรคต่อคุณภาพชีวิตในเรื่องการรบกวน daily activities และการนอน พบว่าหลังจาก cycle ที่ 6 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มี daily activities และการนอนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ คิดเป็นสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก รวมถึงเมื่อประเมินการใช้ยาโดยแพทย์ว่าดีขึ้นหรือไม่ (clinical global impression-improvement) และความพึงพอใจโดยผู้ไข้ยา (patient global impression-satisfaction) จากการให้ E4/DRSP ก็พบว่าสัดส่วนของแพทย์ที่ระบุว่าอาการของผู้ป่วยดีขึ้น และผู้ป่วยที่พึงพอใจในการใช้ยาสูงเท่ากับร้อยละ 47.4 และ 44.9 ตามลำดับ ซึ่งคิดเป็นสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 8.4 และร้อยละ 9.6 ตามลำดับ; $p<0.001$)



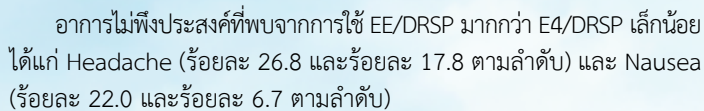
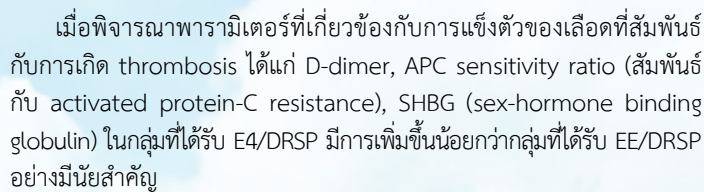
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ E4/DRSP ส่วนใหญ่ไม่แตกต่างจากการใช้ยาหลอก ผลข้างเคียงที่พบจากการใช้ E4/DRSP ที่แตกต่างกับยาหลอก คือ nausea, headache, somnolence ส่วน intermenstrual bleeding/heavy menstrual bleeding จะพบได้จากการใช้ E4/DRSP ใน cycle แรกๆ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในประเทศญี่ปุ่นที่ได้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ E4/DRSP เปรียบเทียบกับ EE/DRSP ในผู้ป่วย endometriosis โดย Kobayashi และคณะ (2024)² การศึกษานี้เป็นการศึกษาในรูปแบบ multicenter, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group study โดยแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษากออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP และกลุ่มที่ได้รับ EE/DRSP สามารถลด VAS จาก baseline ได้ไม่แตกต่างกันในช่วงระยะเวลาของการศึกษา

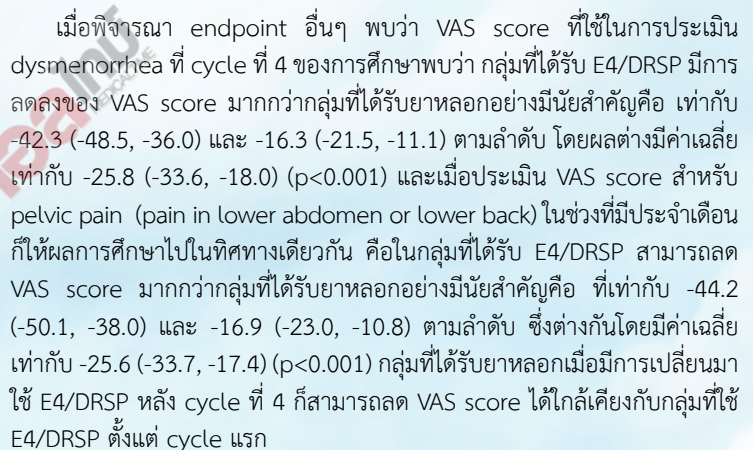
ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP และกลุ่มที่ได้รับ EE/DRSP สามารถลด VAS จาก baseline ได้ไม่แตกต่างกันในช่วงระยะเวลาของการศึกษา

ผลการศึกษาเมื่อประเมินที่ cycle ที่ 4 ของการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงของ dysmenorrhea score จาก baseline มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญคือ เท่ากับ -2.3 (-2.6, -1.9) และ -0.9 (-1.1, -0.6) ตามลำดับ โดยผลต่างมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ -1.4 (-1.8, -1.0) ($p < 0.001$) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเมื่อมีการเปลี่ยนมาใช้ E4/DRSP หลัง cycle ที่ 4 ก็สามารถลด dysmenorrhea score ได้ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ใช้ E4/DRSP ตั้งแต่ cycle แรก และการใช้ E4/DRSP ยังแสดงประสิทธิผลในการรักษาไปตลอดช่วงที่เข้ายาที่ทำการศึกษาถึง cycle 13

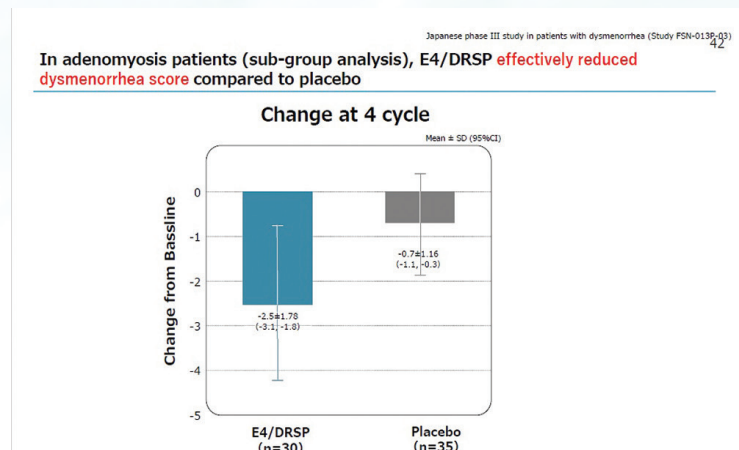


กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP แบบ 24/4 เป็นเวลา 13 cycles จำนวน 82 ราย และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 cycles จากนั้นเปลี่ยนมาได้รับ ยา E4/DRSP เป็นระยะเวลาอีก 9 cycles จำนวน 80 ราย

Primary endpoint ของการศึกษานี้คือ การเปลี่ยนแปลงของ dysmenorrhea score ที่ cycle ที่ 4 เปรียบเทียบกับ baseline ซึ่ง total dysmenorrhea score จะพิจารณาจากความรุนแรงของ dysmenorrhea และการใช้ยาแก้ปวด สำหรับ secondary endpoint มีการประเมิน pelvic pain score ซึ่งประเมินจากความรุนแรงของ pelvic pain และการใช้ยาแก้ปวด

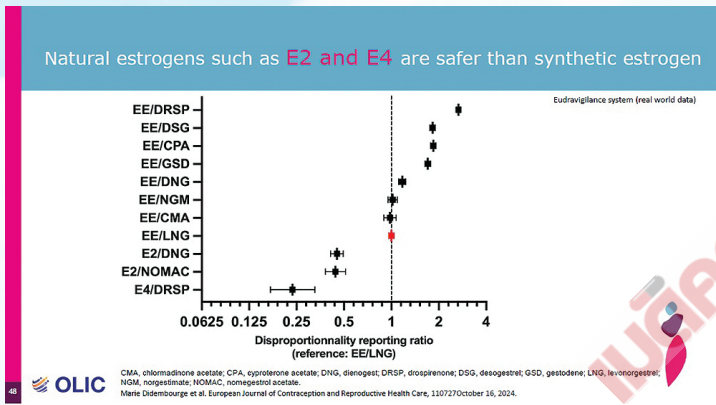


เมื่อทำการวิเคราะห์หัยย่อยในกลุ่มผู้ป่วย adenomyosis พบว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP สามารถลด dysmenorrhea score ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก หลัง cycle ที่ 4 โดยมีการลดลงจาก baseline เท่ากับ -2.5 (-3.1,-1.8) และ -0.7 (-1.1, -0.3) ตามลำดับ ดังนั้น ในผู้ที่มีการปวดจาก adenomyosis จึงอาจพิจารณาใช้ E4/DRSP ในการรักษาได้



จากผลการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่า E4/DRSP สามารถใช้ในการรักษา dysmenorrhea โดยมีผลลด dysmenorrhea score (ลดทั้งความปวดและการใช้ยาแก้ปวด), VAS score for dysmenorrhea และ VAS score for pelvic pain during menstruation ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงเมื่อทำการวิเคราะห์ย่อยพบว่า การใช้ E4/DRSP ในกลุ่มผู้ป่วย adenomyosis ให้ผลในการลด dysmenorrhea score ได้

เรื่องของความปลอดภัยจากการใช้ยาคุมกำเนิด จากการรวบรวมข้อมูล Eudravigilance database⁵ ของการเกิด venous thromboembolism (VTE) จากการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมในช่วงเดือนมกราคม ค.ศ. 2004 ถึง กรกฎาคม ค.ศ. 2024 ในสหภาพยุโรป โดยเปรียบเทียบระหว่างยาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของ natural estrogen และ ethinyl estradiol ซึ่งใช้ EE/LNG (levonorgestrel) เป็นยาที่ใช้เปรียบเทียบเนื่องจาก VTE risk ต่ำที่สุดในกลุ่ม EE-based OCs ผลการศึกษาพบว่ายาคุมกำเนิดที่มี natural estrogen ได้แก่ E2/DNG, E2/NOMAC, E4/DRSP ทั้ง 3 ชนิดมีสัดส่วนของรายงานการเกิด VTE ต่อรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดต่ำกว่ายาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของ EE โดย E4/DRSP มี disproportionality reporting ratio ต่ำที่สุด ซึ่งการใช้ DRSP เพียงอย่างเดียว มี reporting ratio (จำนวนการเกิด thrombotic event ที่ถูกรายงานต่อจำนวนของอาการไม่พึงประสงค์ที่ถูกรายงาน) เท่ากับ E4/DRSP คือ 0.07 ขณะที่ EE/DRSP มี reporting ratio สูงสุดคือ 0.76



โดยสรุป E4/DRSP มีประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษา endometriosis-associated pain โดยช่วยในเรื่องของ objective gynecological findings จากการตรวจภายในให้ดีขึ้น ได้แก่ induration of the pouch of Douglas, limitation of uterine mobility, pelvic tenderness รวมถึงเพิ่มคุณภาพชีวิต โดยแพทย์ประเมินผลจากการใช้ E4/DRSP ว่าช่วยให้อาการดีขึ้นและ

ผู้ป่วยมีความพึงพอใจในการใช้ยา การศึกษานี้มีผู้ที่มี endometriotic cyst ถึงร้อยละ 90 ทำให้ทราบว่า E4/DRSP สามารถช่วยลด volume ของ chocolate cyst ได้ประมาณร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก E4/DRSP ใน cyclic regimen มีประสิทธิภาพในการลดปวดเทียบเท่ากับ EE/DRSP ใน continuous regimen และ E4/DRSP สามารถลดอาการ dysmenorrhea ทั้งที่ไม่มีพยาธิสภาพและมีพยาธิสภาพซึ่งส่วนใหญ่เป็น adenomyosis โดย E4/DRSP ได้ถูกขึ้นทะเบียนในประเทศญี่ปุ่น (ค.ศ.2024) ในข้อบ่งใช้เป็นการรักษาทั้ง primary dysmenorrhea และ secondary dysmenorrhea ซึ่งในอนาคตอาจมีการขออนุญาตขึ้นทะเบียน E4/DRSP ในประเทศไทยสำหรับข้อบ่งใช้เช่นนี้เช่นกัน นอกจากนี้ การที่ยาคุมกำเนิดสูตร EE-based OCs ที่กระตุ้นต่ำได้มาก ทำให้ SHBG สูงขึ้น และจะจับกับ free androgen ซึ่งยังพบว่า SHBG สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิด VTE ด้วย ซึ่ง E4/DRSP มีผลกระทบตุน้อยกว่า EE จึงเหมาะกับผู้ที่ไม่มีปัญหาเรื่อง sexual desire และข้อมูลจาก Eudravigilance (real world data) ก็แสดงให้เห็นว่า E4/DRSP มีรายงานเรื่องของ VTE ต่ำเช่นเดียวกับผลการศึกษาที่มีรายงานจาก RCT ก่อนหน้า และ VTE risk ของการใช้ E4/DRSP ยังต่ำเท่ากับการใช้ DRSP ชนิดเดียวอีกด้วย

Q&A

Q: การใช้ E4/DRSP รักษา endometrioma มีข้อห้ามใช้หรือไม่ เช่น ขนาด cyst ห้ามเกินกี่ซม. ?

A: ใน trial ไม่ได้ระบุไว้ในงานวิจัยว่า cyst ขนาดเท่าใด จึงอาจต้องขอข้อมูลงานวิจัยเพิ่ม ซึ่งตอนนี้มีข้อมูลเฉพาะ inclusion criteria ตามที่กล่าวไปจึงยังไม่สามารถตอบได้ แต่กรณีผ่าตัด จะทำเมื่อ cyst ขนาดเกิน 3 ซม.ขึ้นไป หากขนาดน้อยกว่า 3 ซม. ก็ให้ยาในการรักษา หรือ ART

Q: กรณีให้ยา E4/DRSP แบบ continuous แล้วมี irregular bleeding เกิน 3 วันขึ้นไปแล้วให้หยุดยา หยุดนานเท่าใดจึงเริ่มรับประทานยาใหม่ ?

A: ใน trial ตั้งเกณฑ์ว่าหากมี irregular bleeding 4 วัน หยุด 4 วันแล้วเริ่มรับประทานยาใหม่แม้ว่าการเกิด bleeding ยังไม่หยุด ตาม pill-free interval ของยาคุมกำเนิดสูตร 24/4

Q: E4/DRSP มีผลในเรื่อง acne หรือผลอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับ free testosterone ที่เพิ่มขึ้นหรือไม่ ?

A: พบว่าอาจมีได้ อย่างไรก็ตาม DRSP มีฤทธิ์ antiandrogen และการที่ E4/DRSP มีผลต่อ sexual desire จาก free testosterone ยาคุมกำเนิดที่ไม่ใช่ second generation progesterone ก็ช่วยเรื่องสิวได้หมด

เอกสารอ้างอิง

1. Harada T, Kobayashi T, Hirakawa A, et al. Efficacy and safety of the combination of estetrol 15 mg/drospirenone 3 mg in a cyclic regimen for the treatment of endometriosis-associated pain and objective gynecological findings: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. Fertil Steril. 2024;122(5):894-901.
2. Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M, et al. Impact of Estetrol Combined with Drospirenone on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Endometriosis: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Study. Clin Appl Thromb Hemost. 2024; 30:10760296241286514.
3. Osuga Y, Kobayashi T, Hirakawa A, et al. Efficacy and safety of estetrol (E4) 15 mg/drospirenone (DRSP) 3 mg combination in a cyclic regimen for the treatment of primary and secondary dysmenorrhea: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. Fertil Steril. Published online November 7, 2024.
4. Caruso S, Caruso G, Iraci S, et al. Correlation of sexual desire with sexual hormone binding globulin and free androgen index in women using combined contraceptives. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2024;29(3):103-108.
5. Didembourg M, Locquet M, Raskin L, et al. Lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based combined oral contraceptives compared to ethinylestradiol-containing pills: A disproportionality analysis of the Eudravigilance database. Contraception. 2025;142:110727.