

*Estradiolo e Dienogest:
Quali altri Vantaggi oltre la
Contraccezione*

Prof. Angelo Cagnacci

Ginecologia e Ostetricia
Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena

L'evoluzione componente estrogenica nella contraccezione EP

Mestranolo

Etinilestradiolo : progressiva ↓ dosaggio
fino al limite necessario per ottimale risposta endometriale e per
adeguata estrogenizzazione (evitare rischio di osteopenia)



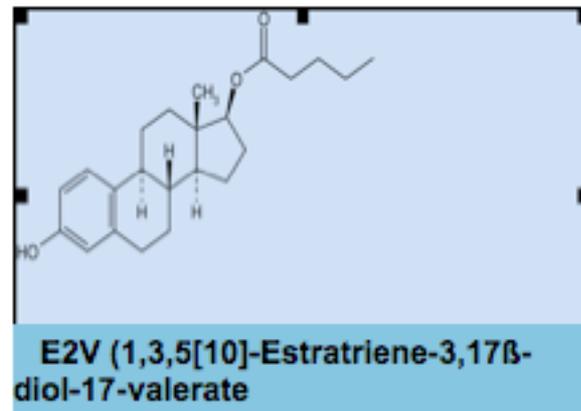
Valerato di estradiolo

in associazione quadrifasica con Dienogest

17 β estradiolo in associazione bifasica con
Nomegestrolo acetato

Estradiolo valerato (E2V): Biochimica

- E2V è l'estere del 17β -Estradiolo (E2)
- E2V viene rapidamente e completamente assorbito e idrolizzato a Estradiolo (E2) durante il primo passaggio epatico.
 - ➔ E2V è praticamente identico all' E2 in termini di farmacocinetica, ed esattamente identico in farmacodinamica e clinica
 - ➔ il monitoraggio della terapia con E2V è possibile grazie alla valutazione dei livelli di E2
- 1 mg E2V è equivalente a 0.76 mg E2



Effetti biologici di E2V vs. EE

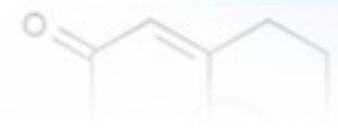
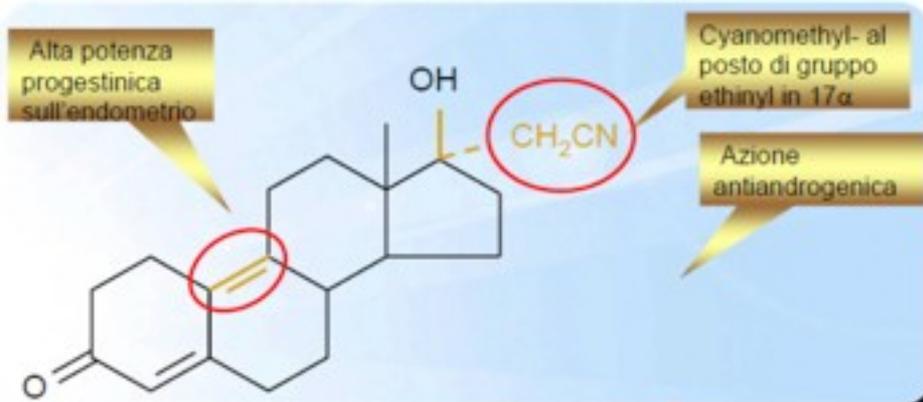
- Gli effetti biologici di E2V rispetto all'EE possono essere paragonati solo a livello di specifici organi-bersaglio

Effetto biologico	E2V versus EE
<ul style="list-style-type: none">■ Soppressione dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) ed inibizione dell'ovulazione	<ul style="list-style-type: none">■ L'effetto di E2V 2 mg è all'incirca uguale a quello di EE 20 μg^{1-3}
<ul style="list-style-type: none">■ Stimolazione endometriale	<ul style="list-style-type: none">■ L'effetto di E2V 2 mg è all'incirca uguale a quello di EE 20 μg^3
<ul style="list-style-type: none">■ Maturazione delle cellule della superficie vaginale	<ul style="list-style-type: none">■ L'effetto di E2V 2 mg è leggermente più marcato di quello di EE 20 μg^3
<ul style="list-style-type: none">■ Sintesi epatica delle proteine (globulina che lega gli ormoni sessuali [SHBG], ■ angiotensinogeno e ■ parametri dell'emostasi)	<ul style="list-style-type: none">■ L'effetto di E2V 2 mg è meno marcato di quello di EE 20 μg

¹Mashchak et al. Am J Obstet Gynecol 1982;144:511-8; ²Endrikat et al. Contraception 2008; 78(3): 218-25; ³Data on file(B709); ⁴Lindberg et al. Thromb Haemost 1989;61:65-9; ⁵Wiegratz et al. Contraception 2004;70:97-106; ⁶Helgason. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1982;107:1-29

Dienogest

Progestinico Ibrido



Foster and Wilde, Drugs 1998
Zimmermann et al, Drugs Today
1999

Derivati del progesterone

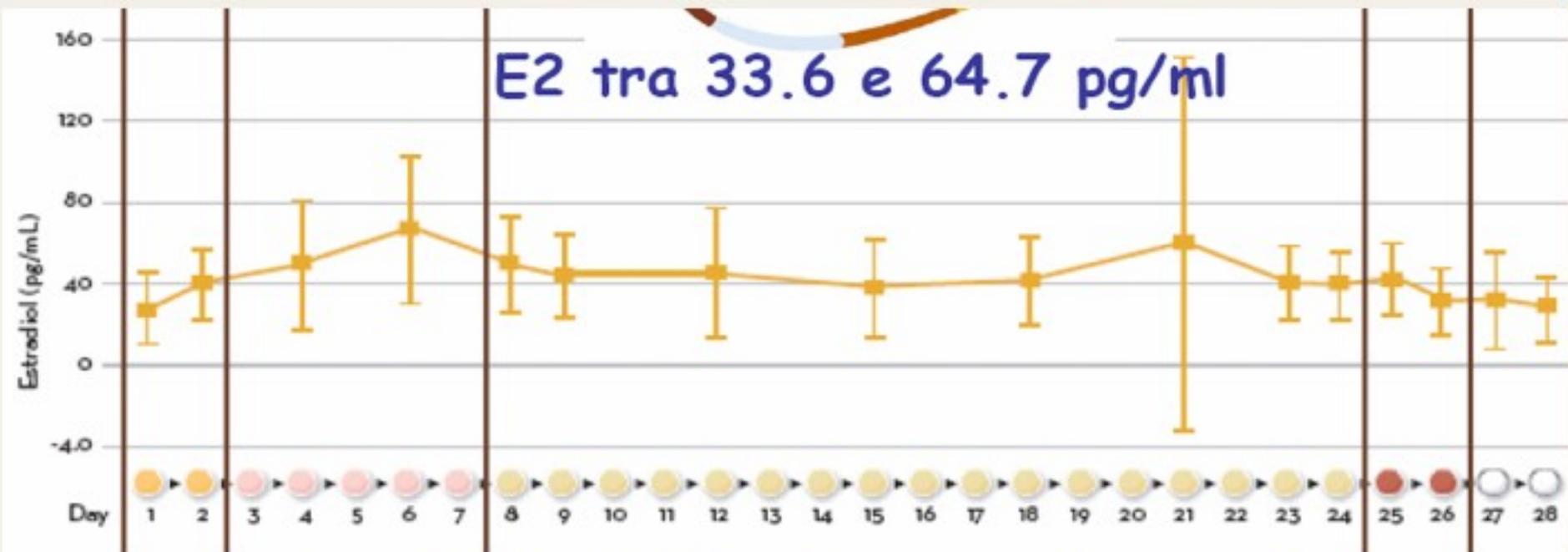
- Eccellente tollerabilità
- Azione anti-androgenica (40% CPA)
- ↓ Effetto anti-LH ed FSH
- Azione prevalentemente periferica

19-norprogestinici con gruppo 17 α -etinile

- Potente azione progestinica sull'endometrio
- Breve emivita (11 h)
- Alta biodisponibilità per OS >90%
- Impatto epato-metabolico limitato

Regime terapeutico

DNG			2mg															3mg										
Eval	3mg		2mg															1mg		Placebo								
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Phase	1		2a					2b															3		4			



Impatto metabolico

Due studi:

KLAIRA vs EE 30- 40 μ g e LNG 50/75/ 125 μ g (Triquilar) in 7 cicli

KLAIRA vs EE 30 μ g e LNG 150 μ g (Mycrogynon) su tre cicli

Lipid parameter [normal range and unit]	Absolute level at cycle 7 (mean ± SD)		Intra-individual relative change from baseline to cycle 7 (mean ± SD)	
	Klaira	Triphasic EE/LNG	Klaira	Triphasic EE/LNG
HDL cholesterol [0.91-2.33 mmol/L]	1.617 ± 0.241	1.493 ± 0.234	7.9 ± 21.8*	- 2.3 ± 14.4
LDL cholesterol [0-4.4 mmol/L]	2.375 ± 0.479	2.771 ± 0.770	- 6.5 ± 15.9**	- 3.0 ± 17.4
Total cholesterol [4.14-6.73 mmol/L]	4.401 ± 0.616	4.765 ± 0.870	5.1 ± 12.1	4.2 ± 11.1
Triglycerides [0.8-1.94 mmol/L]	0.899 ± 0.326	1.105 ± 0.439	31.4 ± 60.3	32.0 ± 46.7
HDL ₂ cholesterol [0.28-0.65 mmol/L]	0.259 ± 0.092	0.238 ± 0.098	6.4 ± 36.6	- 0.1 ± 46.6
VLDL cholesterol [0-0.88 mmol/L]	0.406 ± 0.147	0.501 ± 0.200	27.3 ± 49.0	48.5 ± 43.4
Lp(a) [0-0.3 g/L]	0.198 ± 0.178	0.203 ± 0.209	0.8 ± 21.1	-4.2 ± 22.2

Media della variazione individuale relativa (%) dal basale al Ciclo 7 ¹		Qlaira® (n=30)	Triquilar® (n=28)
Marker di attivazione	Frammento della protrombina 1+2	+0,6	+117
	Dimero D	+2	+63
Pro-coagulatori	Fibrinogeno	+8	+28
	Attività del Fattore VII	+14	+24
	Attività del Fattore VIII	+7	+8
Anticoagulatori	Antitrombina III	+0,8	-3
	Attività della Proteina C	+8	+15
	Attività della Proteina S	+2	-12
	Resistenza dell'APC	+5	-7
Antifibrinolitici	Antigene dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno	+11	-36
	Attività dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno	-4	-5

Rischio di Infarto Miocardico in relazione alla dose di estrogeni

RR (95% CI)

EE > 50 mcg

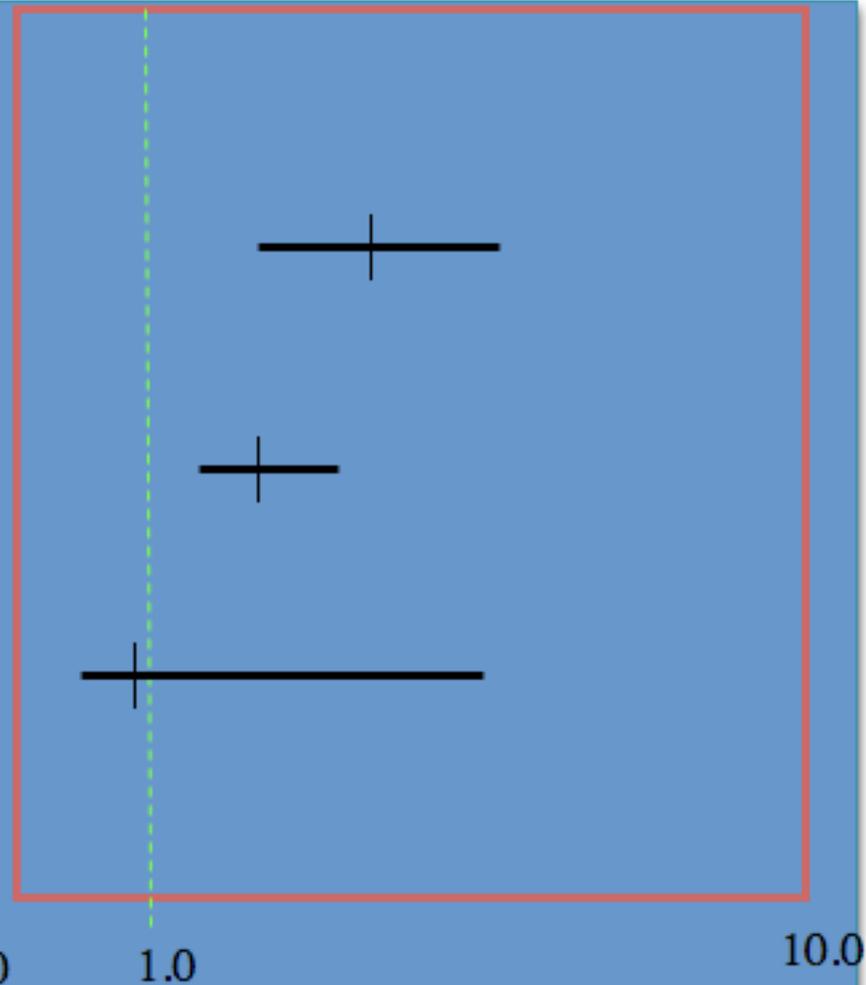
3.62 (2.22-5.90)

EE = 30-49mcg

1.97 (1.43-2.71)

EE = 20 mcg

0.92 (0.21-4.08)



Khader et al., Contraception 2003

- DNG è un 19-nor derivato del testosterone senza gruppo etinile ma con proprietà addizionali tipiche dei derivati del progesterone

Somiglianza con 19-nor derivati del testosterone

- breve $T_{1/2}$ plasmatico (11h)
- forte azione progestagena sull'endometrio
- alta biodisponibilità per via orale (> 90%)

Somiglianze con derivati del progesterone

- Relativamente bassa inibizione della secrezione delle Gn
- Dose in milligrammi
- Azione antiandrogenica (40% del ciproterone acetato [CPA])

Proprietà specifiche del DNG

- Nessuna interazione con proteine plasmatiche specifiche di trasporto (SHBG, CBG)
- Alta concentrazione di molecole plasmatiche libere: 10% libere, 90% legate ad albumina

- DNG è un 19-nor derivato del testosterone senza gruppo etinile ma con proprietà aggiuntive tipiche dei derivati del progesterone

Somiglianza con 19-nor derivati del testosterone

- breve $T_{1/2}$ plasmatico (11h)
- forte azione progestagena sull'endometrio
- alta biodisponibilità per via orale (> 90%)

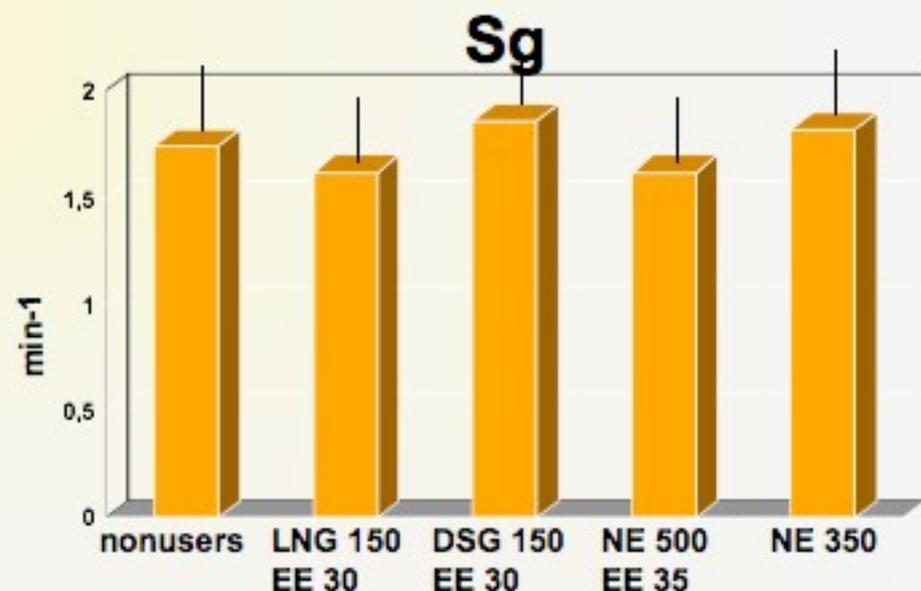
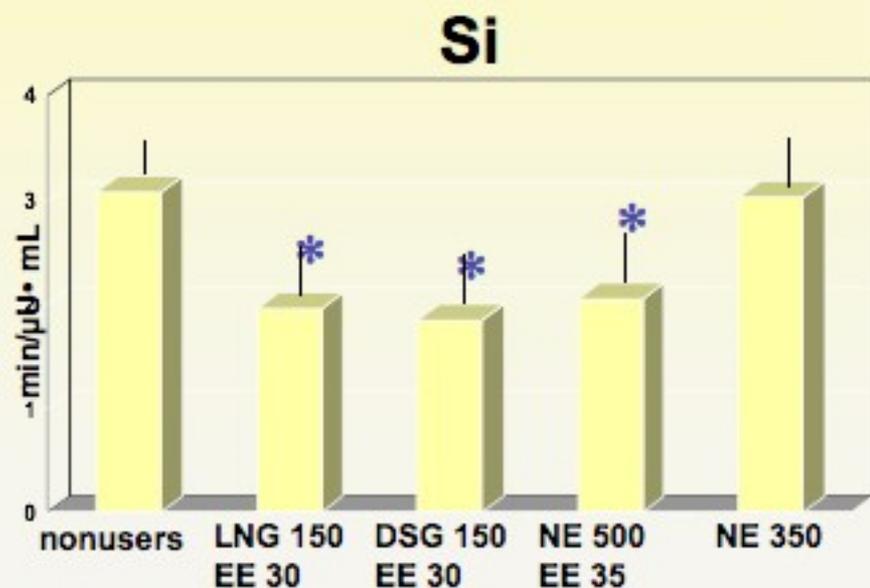
Somiglianze con derivati del progesterone

- Relativamente bassa inibizione della secrezione delle Gn
- Dose in milligrammi
- Azione antiandrogenica (40% del ciproterone acetato [CPA])

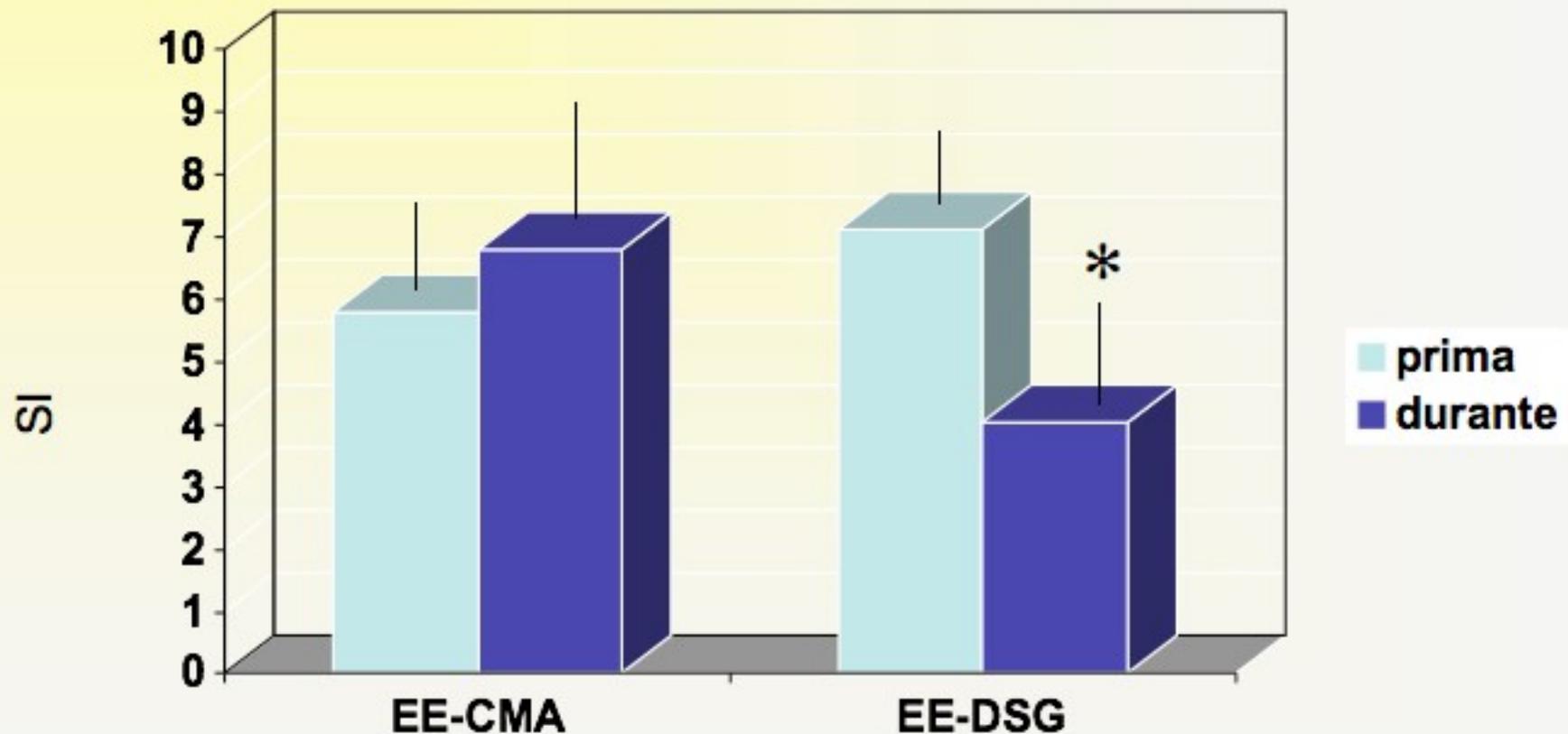
Proprietà specifiche del DNG

- Nessuna interazione con proteine plasmatiche specifiche di trasporto (SHBG, CBG)
- Alta concentrazione di molecole plasmatiche libere: 10% libere, 90% legate ad albumina

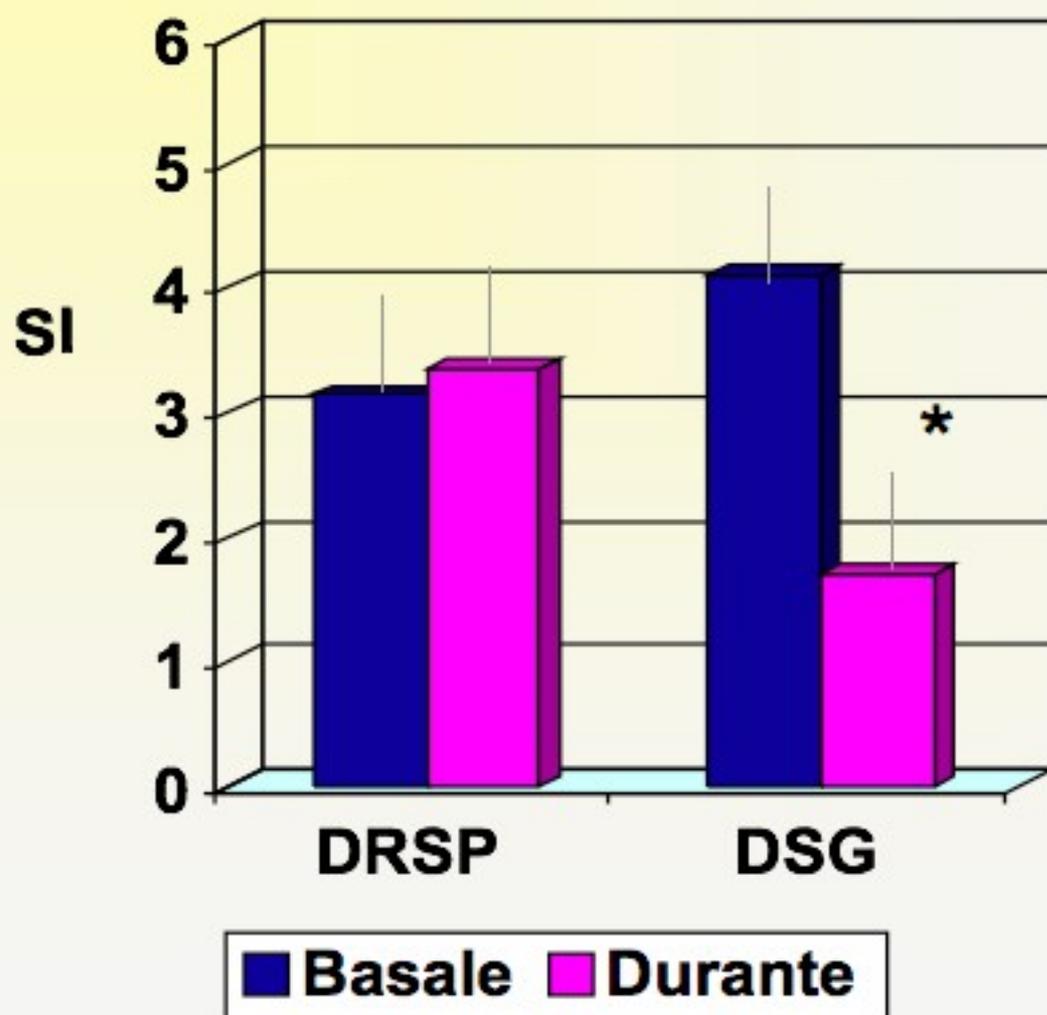
Sensibilità all'Insulina (Si) e utilizzazione del glucosio indipendente dall'Insulina (Sg) durante CO



Sensibilità all'Insulina in donne normali con CO contenenti CMA o DSG



Sensibilità all'Insulina dopo 6 mesi con EE/DRSP o EE/DSG



- DNG è un 19-nor derivato del testosterone senza gruppo etinile ma con proprietà aggiuntive tipiche dei derivati del progesterone

Somiglianza con 19-nor derivati del testosterone

- breve $T_{1/2}$ plasmatico (11h)
- forte azione progestagena sull'endometrio
- alta biodisponibilità per via orale (> 90%)

Somiglianze con derivati del progesterone

- Relativamente bassa inibizione della secrezione delle Gn
- Dose in milligrammi
- Azione antiandrogenica (40% del ciproterone acetato [CPA])

Proprietà specifiche del DNG

- Nessuna interazione con proteine plasmatiche specifiche di trasporto (SHBG, CBG)
- Alta concentrazione di molecole plasmatiche libere: 10% libere, 90% legate ad albumina

- DNG è un 19-nor derivato del testosterone senza gruppo etinile ma con proprietà aggiuntive tipiche dei derivati del progesterone

Somiglianza con 19-nor derivati del testosterone

- breve $T_{1/2}$ plasmatico (11h)
- forte azione progestagena sull'endometrio
- alta biodisponibilità per via orale (> 90%)

Somiglianze con derivati del progesterone

- Relativamente bassa inibizione della secrezione delle Gn
- Dose in milligrammi
- Azione antiandrogenica (40% del ciproterone acetato [CPA])

Proprietà specifiche del DNG

- Nessuna interazione con proteine plasmatiche specifiche di trasporto (SHBG, CBG)
- Alta concentrazione di molecole plasmatiche libere: 10% libere, 90% legate ad albumina

Pattern di sanguinamento con Klaira®

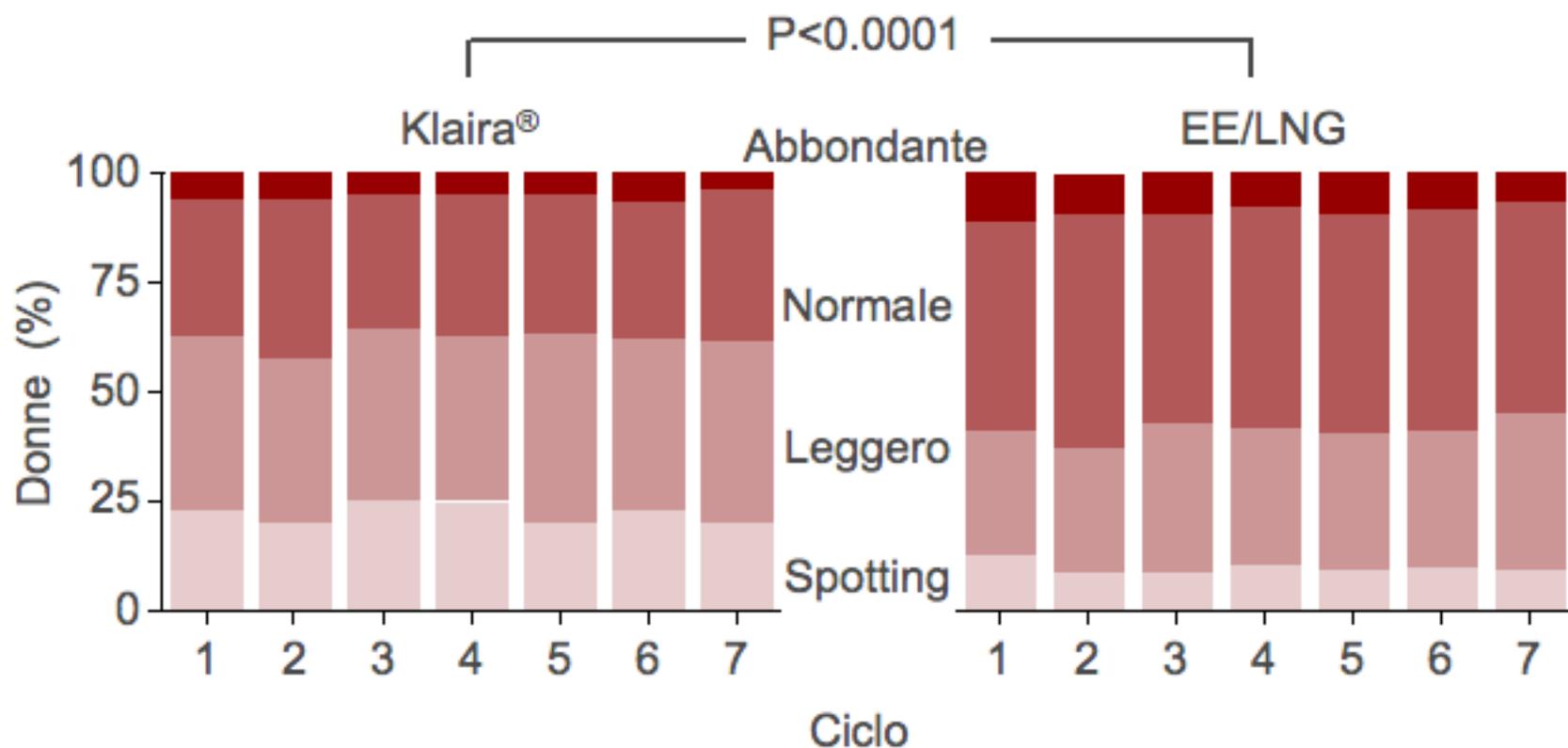
• Studio Europeo sul controllo del ciclo

1

- Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per 7-cicli
- Valutazione del controllo del ciclo, pattern di sanguinamento, sicurezza vs. EE/LNG
- N=798 pazienti randomizzate 1:1

Intensità dell'emorragia da sospensione

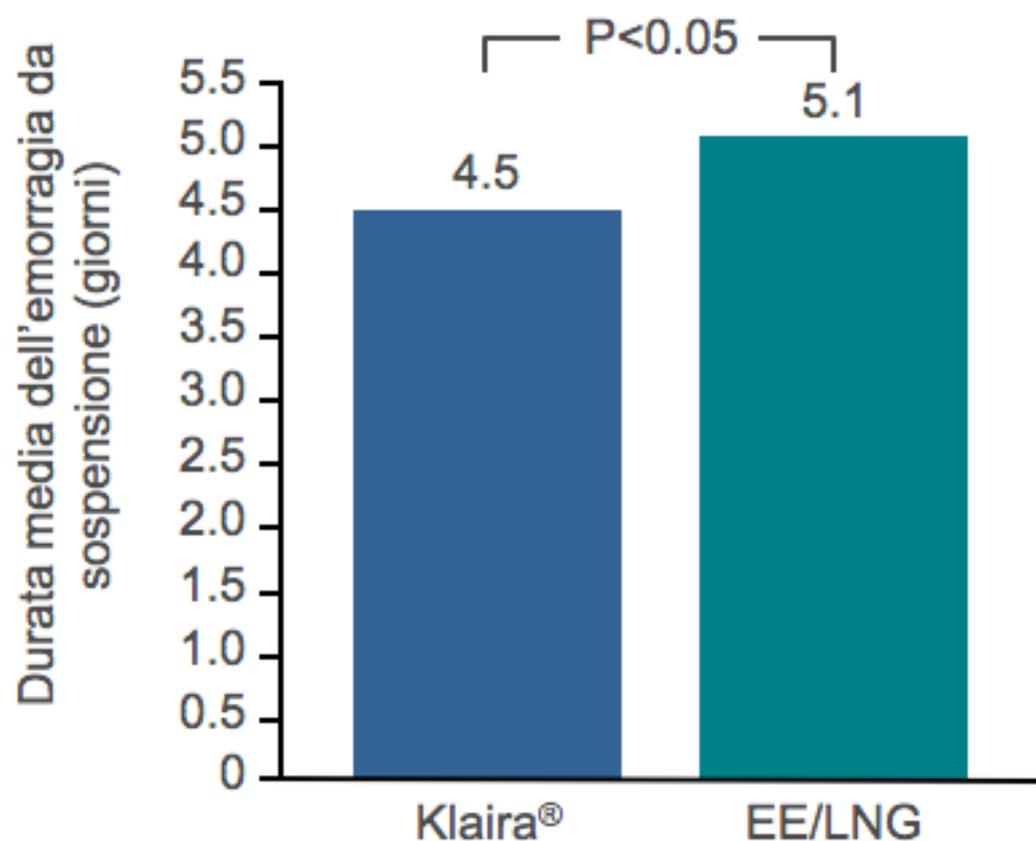
- Flusso significativamente più leggero con Klaira®



In donne con emorragia da sospensione. EE/LNG: Miranova® (21/7 EE 20 mcg/LNG 100 mcg). Ahrendt et al. Contraception 2009;80:436-44

Durata media dell'emorragia da sospensione

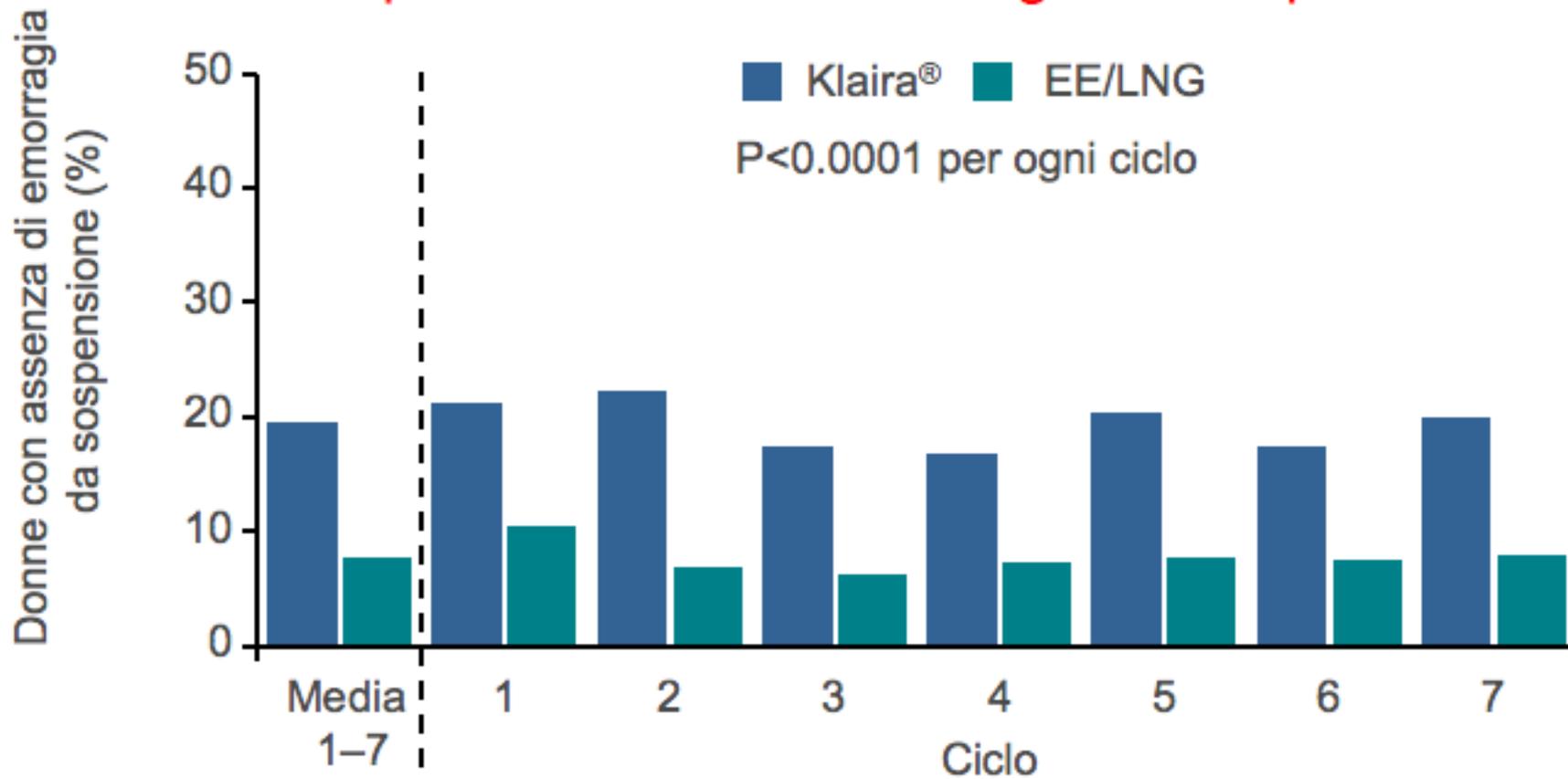
Emorragia da sospensione significativamente ridotta con Klaira®



In donne con emorragi da sospensione. EE/LNG: Miranova® (21/7 EE 20 mcg/LNG 100 mcg). Data on file; clinical study report A35644 (plus additional analyses), 2007.

Assenza di emorragia da sospensione

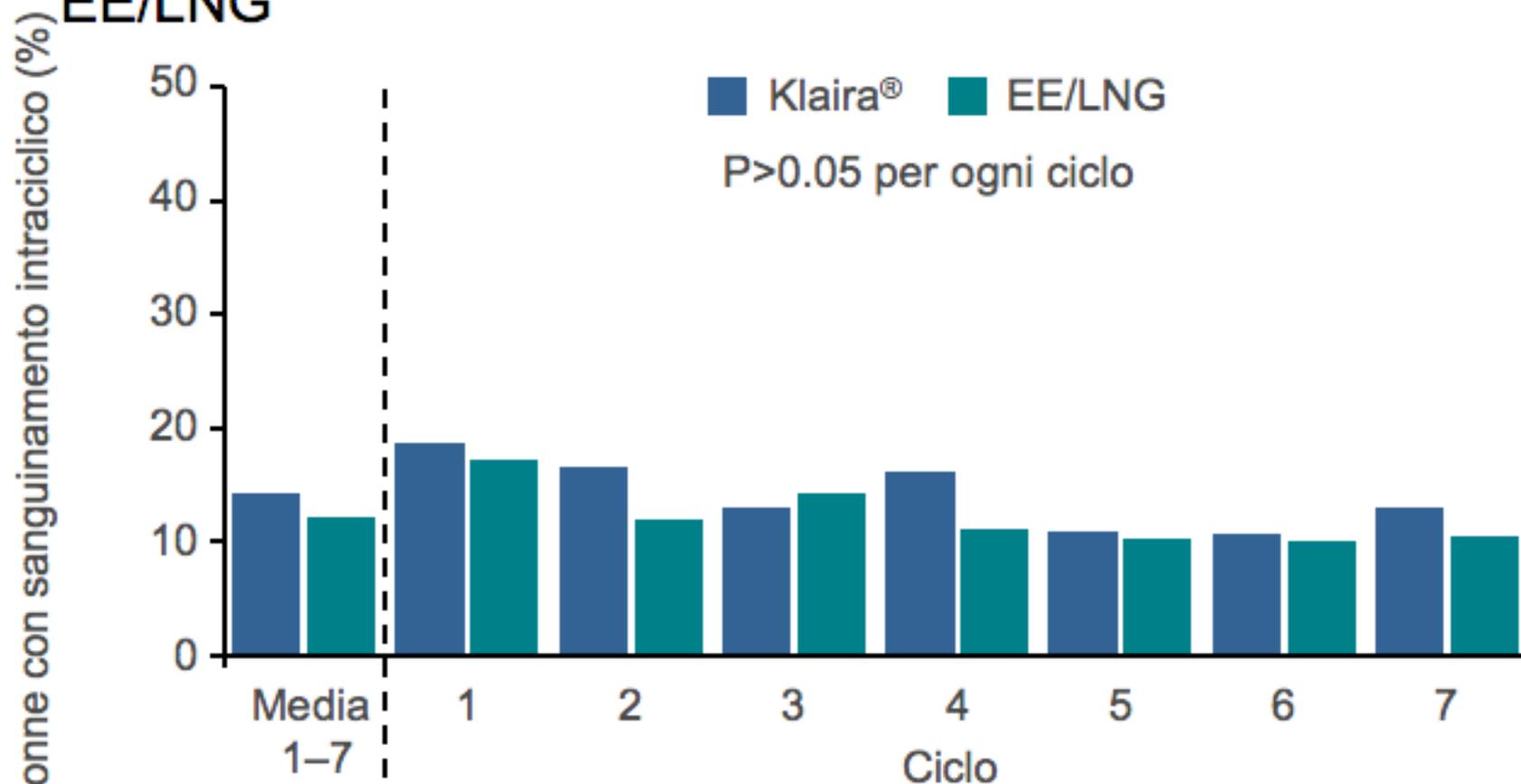
- Con Klaira® più donne senza emorragia da sospensione



Non necessariamente le stesse donne senza emorragia da sospensione in ogni ciclo. EE/LNG: Miranova® (21/7 EE 20 mcg/LNG 100 mcg). Ahrendt et al. Contraception 2009;80:436-44.

Frequenza di emorragia intraciclica

- Frequenza simile di emorragia intraciclica con Klaira[®] e EE/LNG



Non necessariamente la stessa donna con sanguinamento intraciclico. EE/LNG: Miranova[®] (21/7 EE 20 mcg/LNG 100 mcg). Ahrendt et al. Contraception 2009;80:436-44; Data on file; clinical study report A35644 (plus additional analyses).

Terapie di uso corrente per i flussi abbondanti

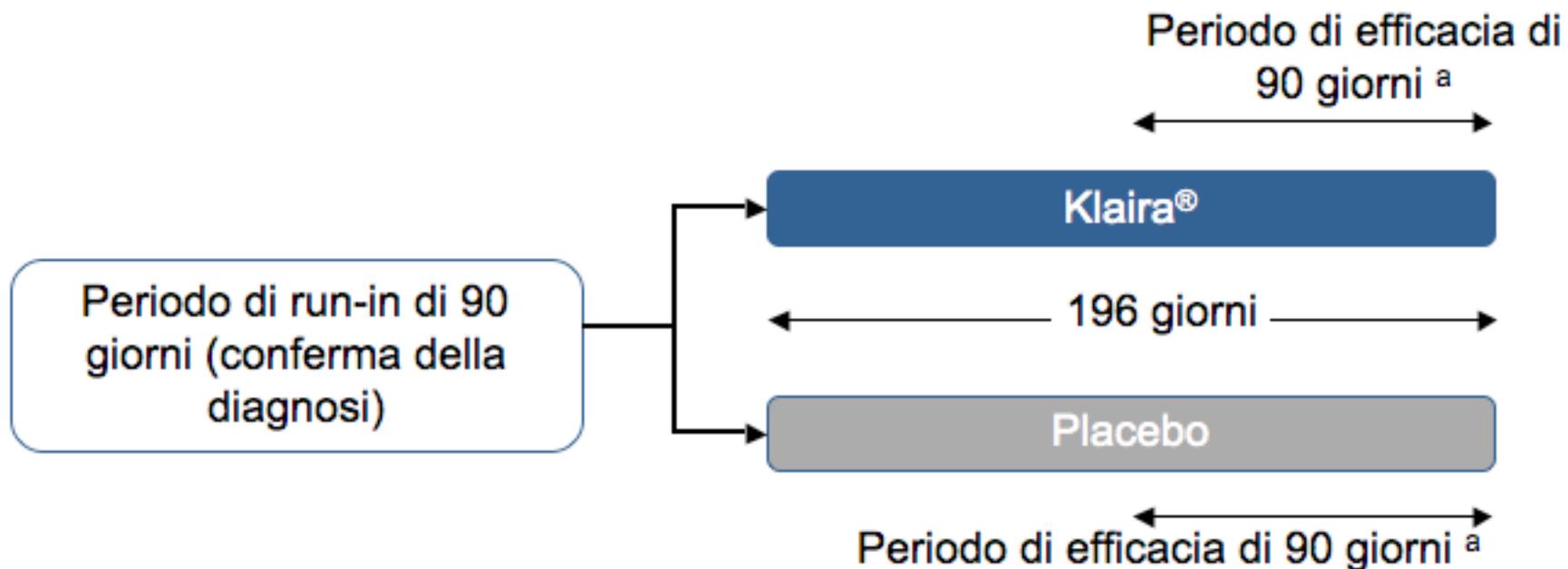
Non-ormonali	Ormonali	Chirurgiche
Acido tranexamico	Mirena®	Ablazione endometriale
FANS	COC	Resezione endometriale
	Progestinici	Isterectomia
	Terapia ormonale	

Studi clinici su Klaira® nei flussi abbondanti

- Due studi randomizzati, doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati vs placebo su 7 cicli di 28 giorni
 - Studio Nord americano, 47 centri (N=190)¹
 - Europa/Australia, 34 centri (N=231)²
- In ogni studio sono state randomizzate 2:1 pazienti con 1 o più dei seguenti sintomi:
 - Flusso abbondante
 - Flusso prolungato
 - Flusso frequente

¹Jensen et al. Fertil Steril 2009;92(3, Suppl.):S32; ²Fraser et al. Int J Gynaecol Obstet 2009;107(Suppl. 2):S183.

Disegno dello studio

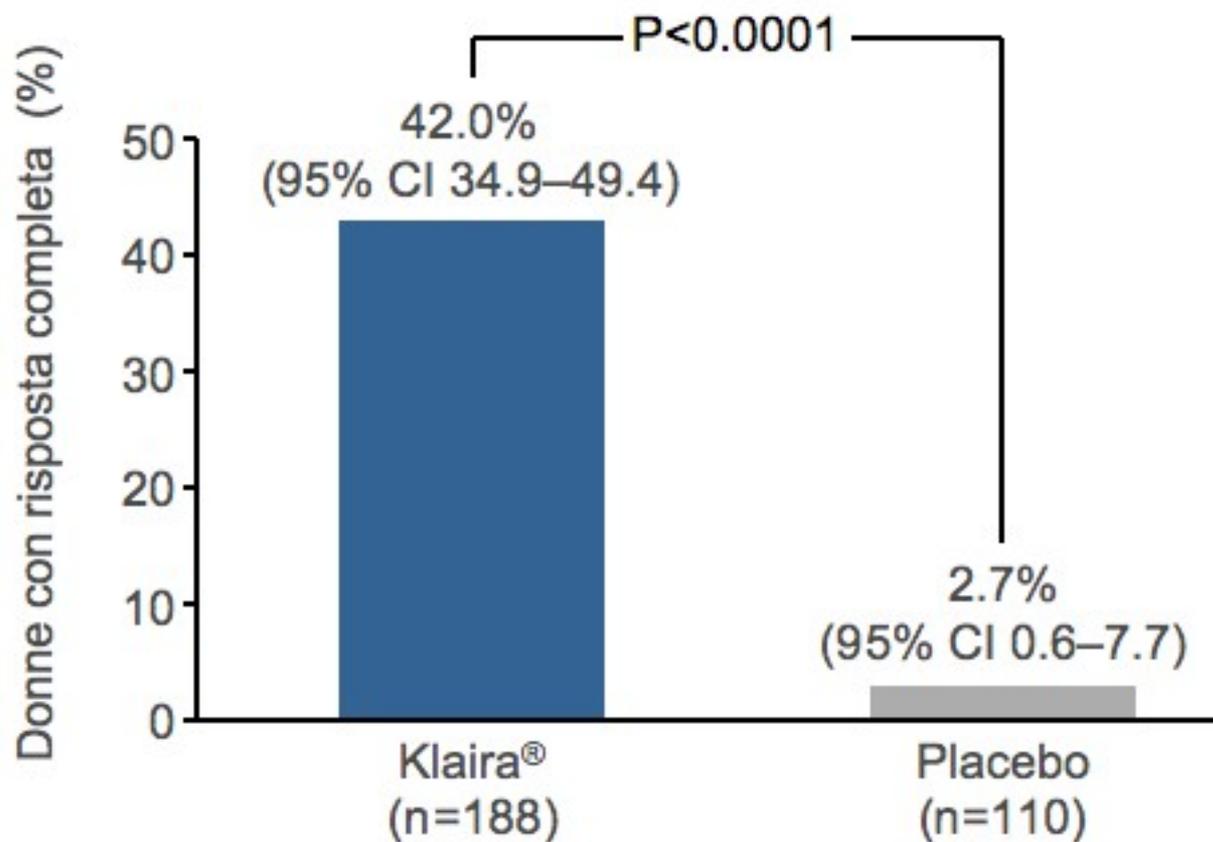


^aIl periodo di efficacia di 90 giorni iniziava il 1° giorno del ciclo .

Criteri per la risposta completa

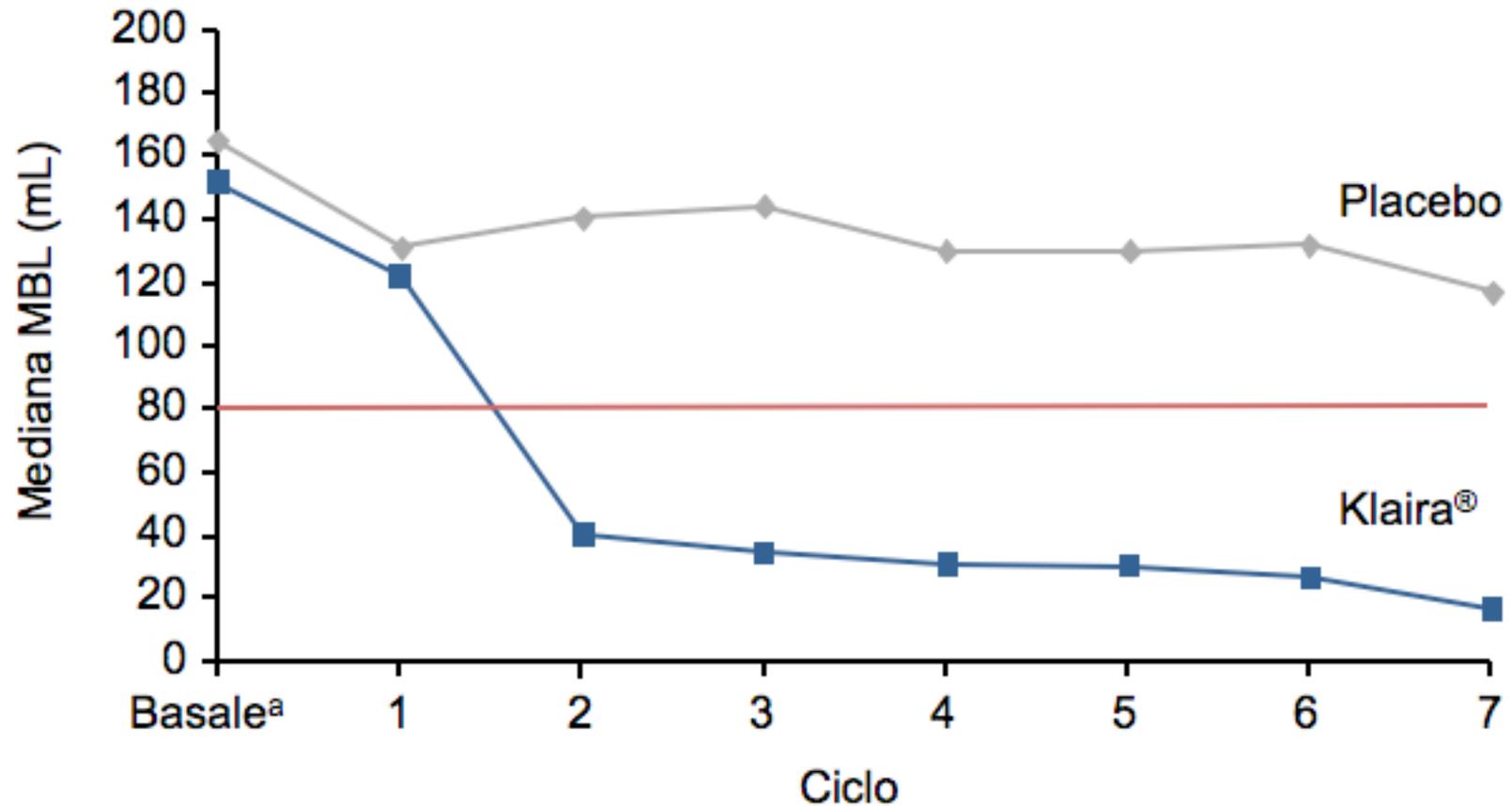
Condizioni di efficacia	Definizione
1	Nessun flusso mensile di durata > 7 giorni
2	Non più di 4 flussi nel periodo di efficacia di 90 giorni
3	Perdita ematica per ciascun ciclo ≤ 80 mL
4	Non più di un flusso in più rispetto al basale
5	Numero totale di giorni di sanguinamento non >24 nel periodo di efficacia di 90-day
6	Nessun aumento del N totale di giorni di sanguinamento rispetto al basale
7	Diminuzione di almeno 2 giorni di sanguinamento nella fase di efficacia di 90 gg rispetto alla fase di run-in (in caso di arruolamento per flussi di lunga durata).
8	Perdita ematica per ogni flusso <80 mL e diminuzione del 50% o più rispetto alla media calcolata per i flussi nel periodo di run-in (se l'arruolamento era stato per flussi abbondanti)

Tasso di risposta completa



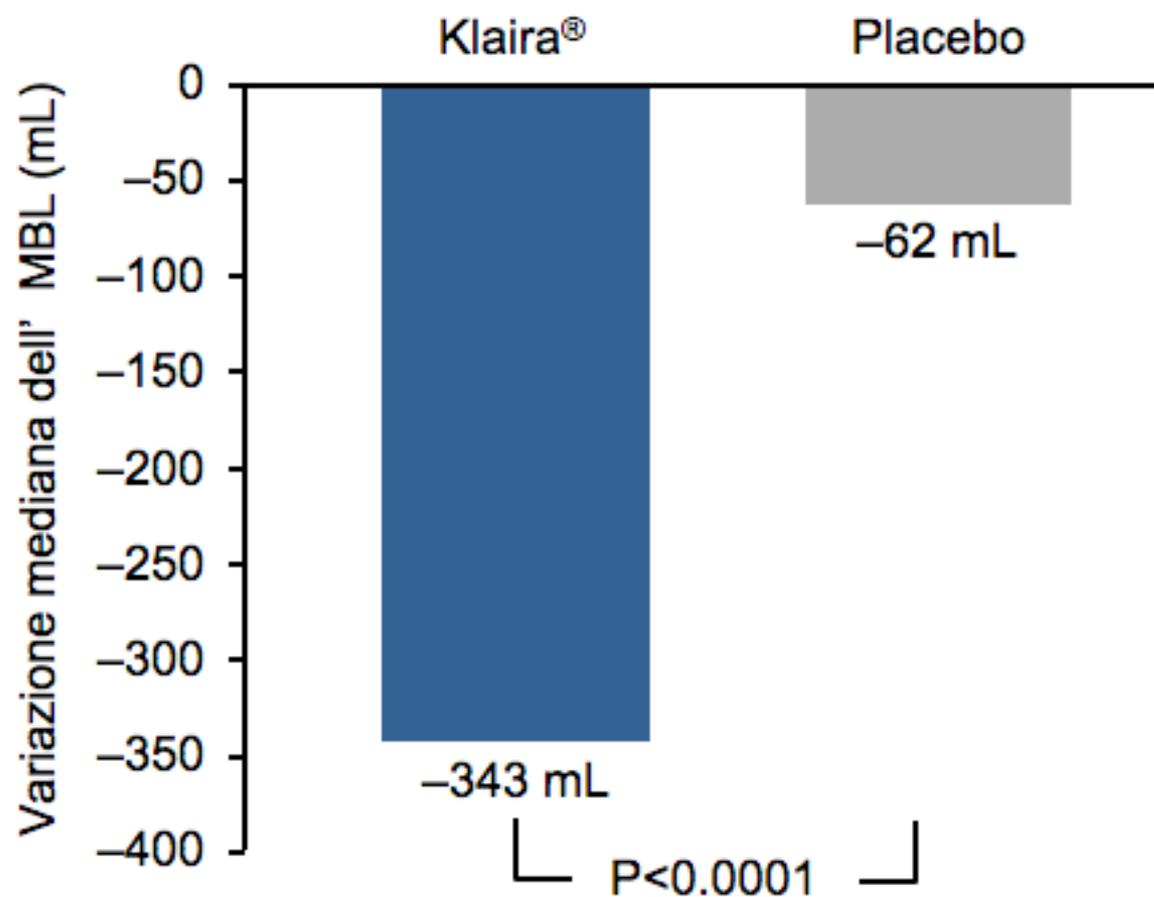
ITT population excluding missing data patients. Proportion of women meeting the response criteria for the 90-day efficacy period versus the 90-day run-in period; CI, confidence interval.

MBL : mediana per ciclo



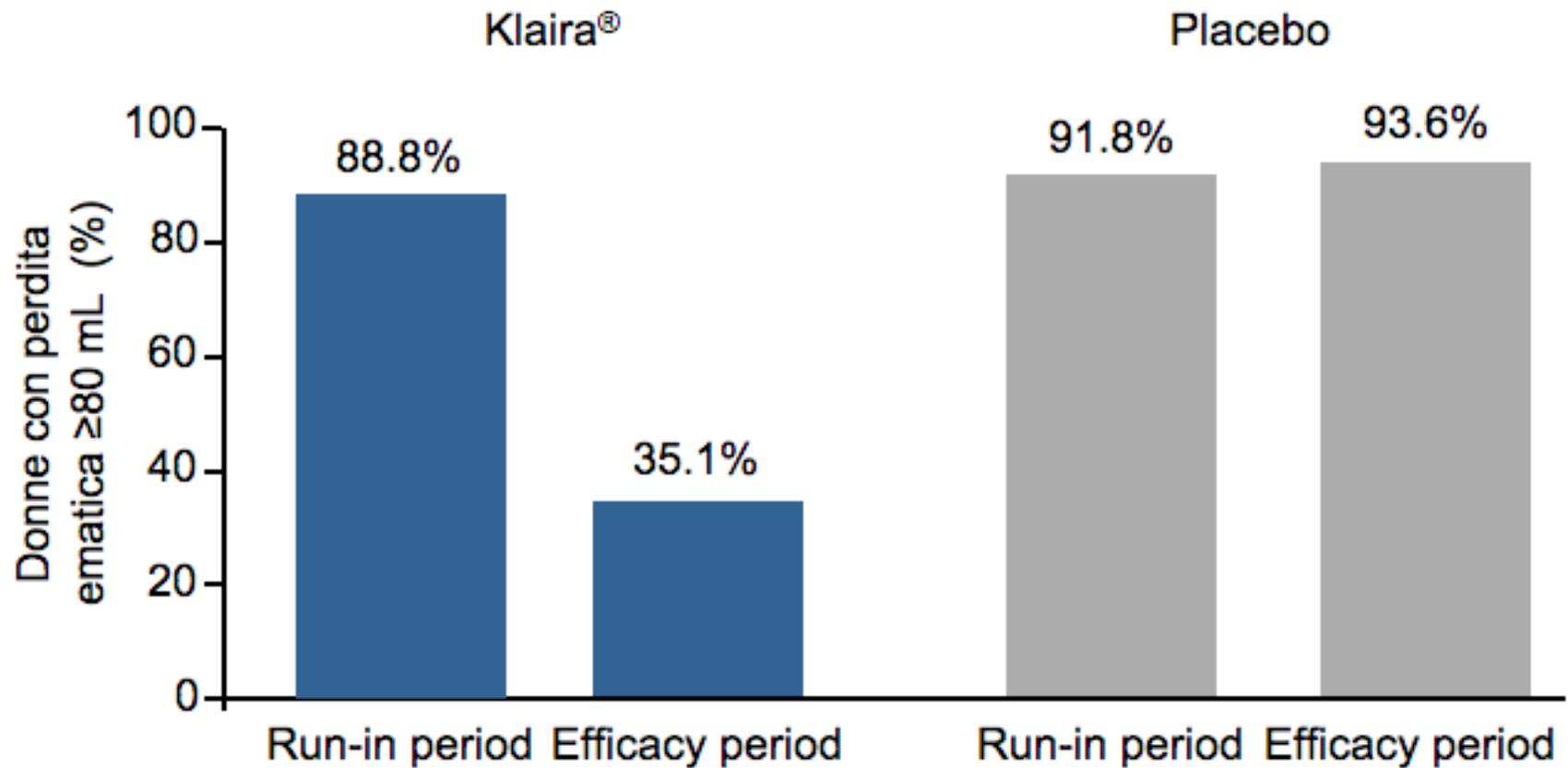
^aFor comparative purposes, baseline calculated as one-third of median MBL during 90-day run-in period. ITT population excluding missing data patients. $P < 0.0001$ for reduction in MBL between run-in and efficacy periods.

Variazione mediana nell' MBL



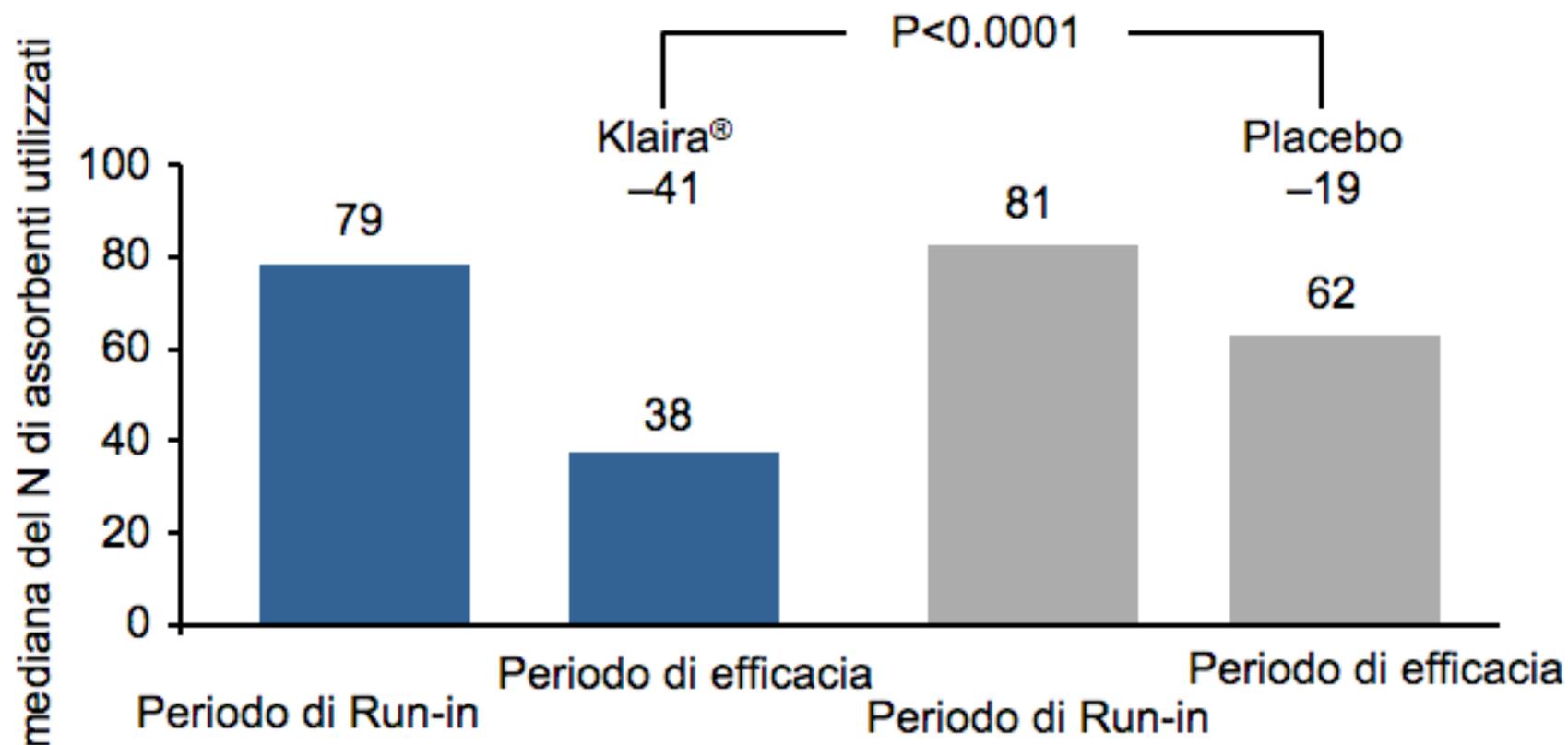
ITT population excluding missing data patients. MBL change (mL) from 90-day run-in period to 90-day efficacy period. Klaira® n=187; placebo n=106.

Donne con flussi abbondanti

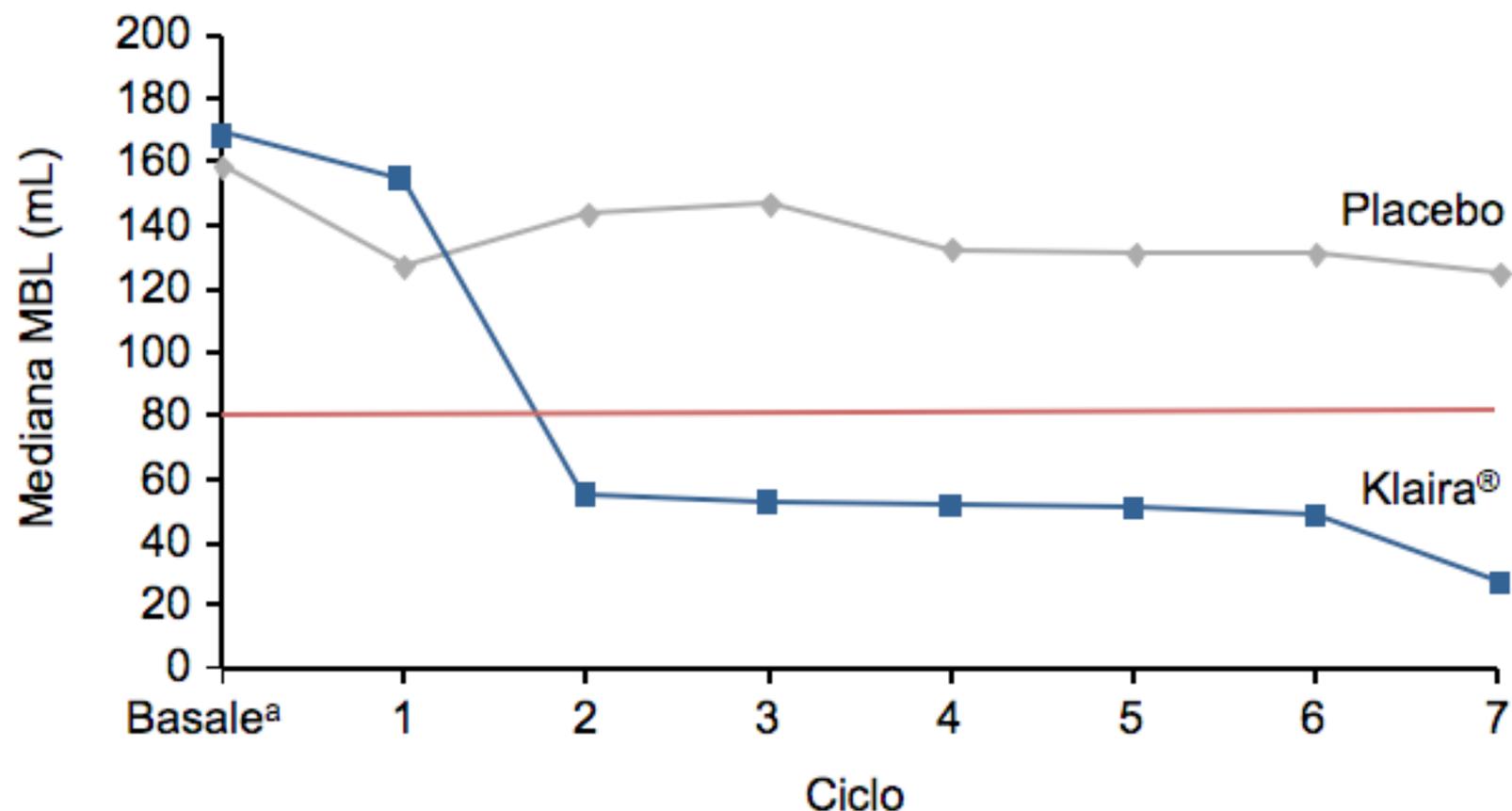


ITT population excluding missing data patients.

Assorbenti utilizzati



Valori mediani di MBL per Ciclo nei non-Responders



^aFor comparative purposes, baseline calculated as one-third of median MBL during 90-day run-in period.
Non-responders, women who did not fulfill all of the 8 criteria for complete response.

Klaira® nel trattamento dei cicli abbondanti

- Klaira® ha dimostrato di essere efficace nel trattamento dei cicli abbondanti ^{1,2}
 - Rapida riduzione della perdita ematica mestruale (MBL)
 - Miglioramento emocromo
 - Sicuro e Tollerabile
- Klaira® costituisce una nuova opzione terapeutica
 - Trattamento per os non-invasivo, reversibile, conservativo della fertilità, a breve durata di azione.
 - Solo Mirena® possiede un'efficacia sovrapponibile

Caratteristiche di donne con Dismenorrea

	All women (N:408)	Women with pain (N:343)	Women without pain (N:65)
Age	22.90±3.03	22.89±2.95	22.92±3.44
Births	0.03±0.24	0.03±0.25	0.03±0.17
Miscarriages	0.01±0.11	0.01±0.09	0.03±0.17
Abortions	0.01±0.14	0.02±0.15	0.00±0.00
Height (m)	1.66±0.06	1.66±0.06	1.66±0.06
Weight (Kg)	57.88±7.99	57.83±8.02	58.11±7.88
BMI (Kg/m ²)	20.94±2.77	20.89±2.81	21,17±2.56
Menarche (Age)	12.56±1.32	12.45±1.36	13.13±1.17*
Cycle lenght (Days)	28.91±4.12	28.97±4.40	28.62±2.03
Flow lenght (Days)	4.56±1.19	4.63±1.21	4.18±1.03**

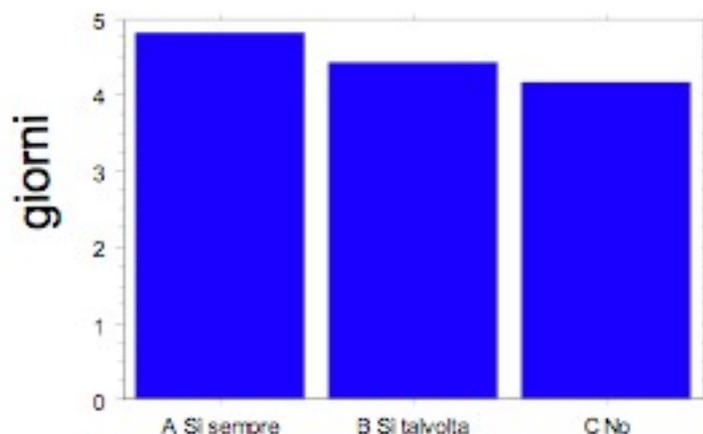
* p<0.001

** p=0.006

Grandi G, et al. 2011

Giorni di Flusso e Dismenorrea

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
A Si sempre	175	4,811	1,235	,093
B Si talvolta	162	4,432	1,150	,090
C No	62	4,177	1,033	,131



	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Value	
A Si sempre, B Si talvolta	,379	,251	,0031	S
A Si sempre, C No	,634	,340	,0003	S
B Si talvolta, C No	,255	,344	,1461	

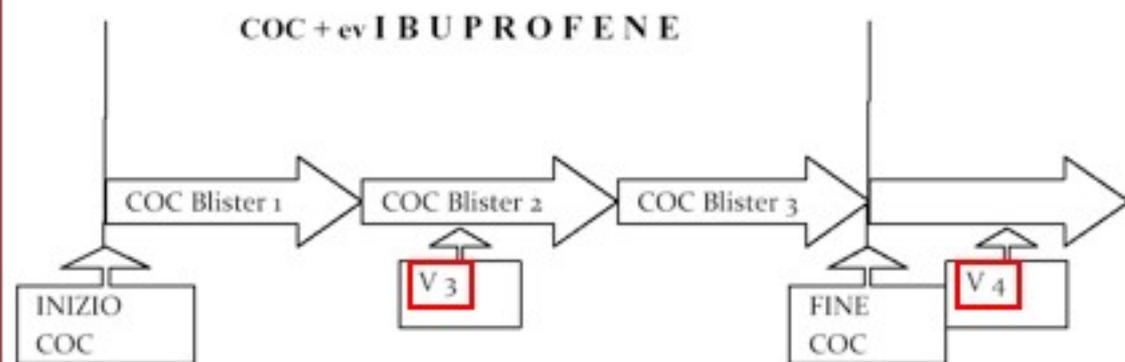
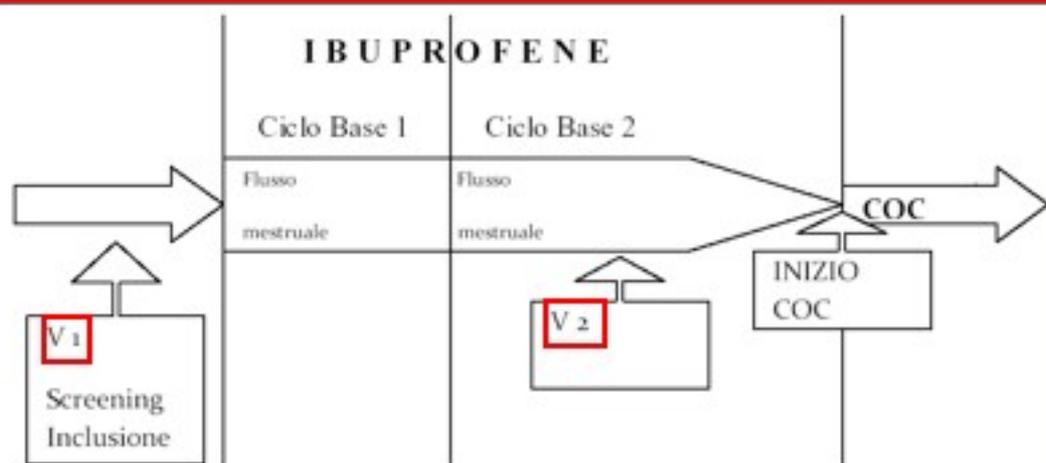


Test PLSD di Fisher

Grandi G, et al.2011

Materiali e Metodi

- 2 cicli con solo Ibuprofene al bisogno, 3 cicli di COC + eventuale Ibuprofene.
- 4 Visite, Diario giornaliero, ad ogni visita compilavano il questionario SF 36.
- Lo studio è stato portato a termine a V4 da 10 pazienti.



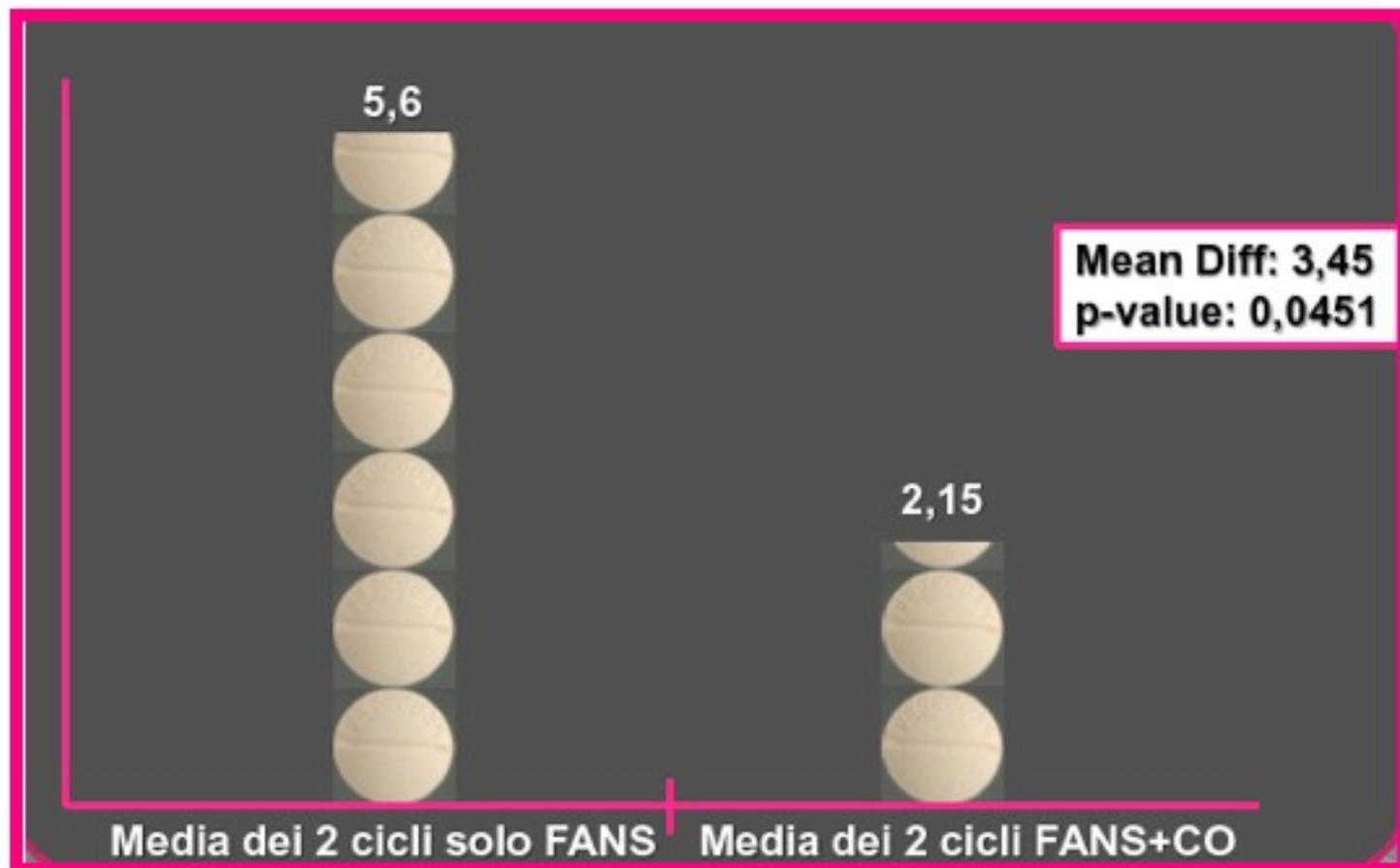
The image shows a grid representing a daily diary for the study. The grid has 31 columns, likely representing days of the month. The rows are organized into sections:

- Top Section:** Contains rows for "Mestruazioni" (menstruations) and "Flusso mestruale" (menstrual flow), with checkboxes for each day.
- Middle Section:** Contains rows for "COC" (Contraceptive Pills) and "Ibuprofene" (Ibuprofen), with checkboxes for each day.
- Bottom Section:** Contains rows for "Visite" (visits) and "Questionario SF 36" (SF 36 questionnaire), with checkboxes for each day.

The legend defines the symbols used in the diary grid:

- A box containing "2 giorni prima del flusso" (2 days before flow) is associated with a specific symbol.
- A box containing "1 giorno prima del flusso" (1 day before flow) is associated with another symbol.
- A box containing "Giorni di flusso mestruale" (Days of menstrual flow) is associated with a third symbol.

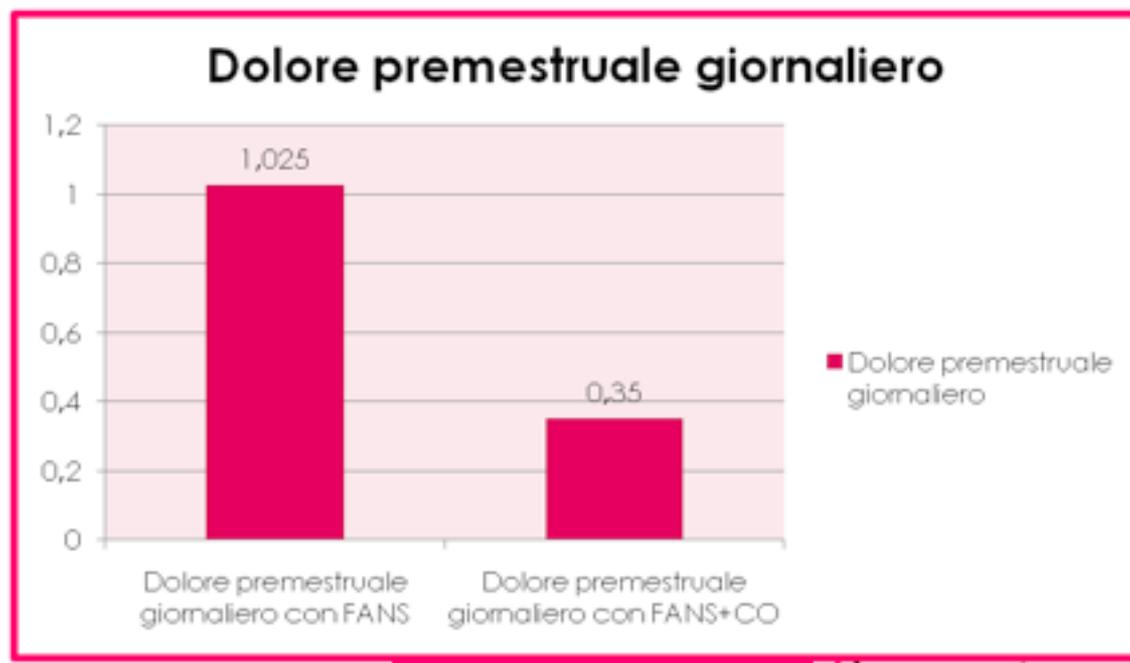
Risultati Ibuprofene



(compresse 2 gg premenstruali 1 + compresse mestruali 1 + compresse 2 gg premenstruali 2 + compresse mestruali 2) / 2

Risultati Dolore premenstruale

Nessuno=0, Lieve=1, Moderato=2, Severo=3



Mean Diff: 0,675
p-value: 0,0281

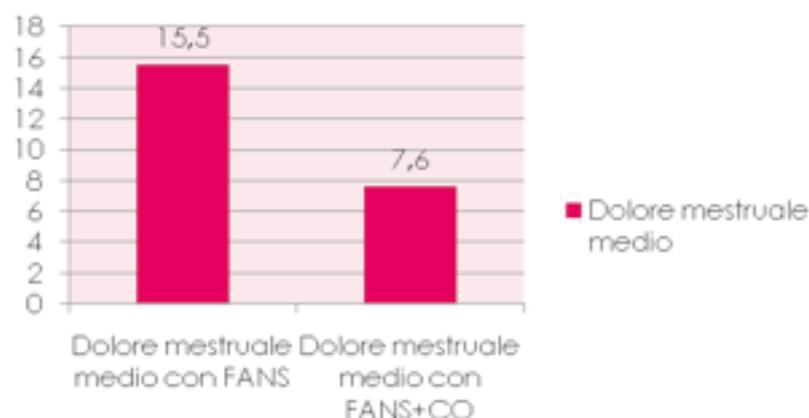
(Dolore totale premenstruale 1+ Dolore totale premenstruale 2) / 4

Grandi G et al. 2011

Risultati Dolore Mestruale

Nessuno=0, Lieve=1, Moderato=2, Severo=3

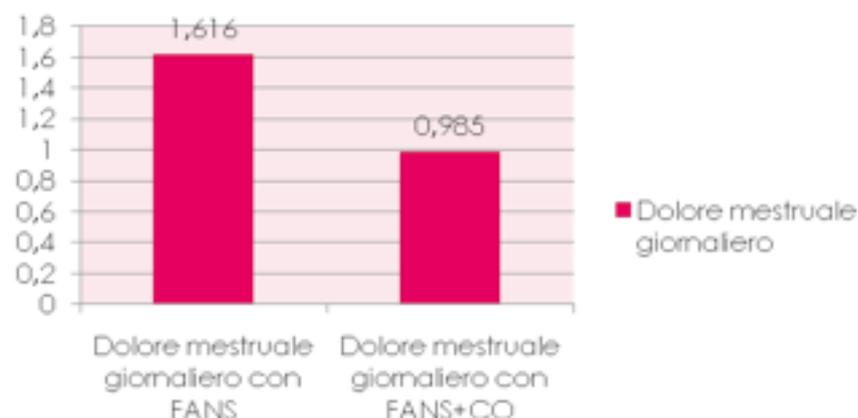
Dolore mestruale medio



Mean Diff: 7,9
p-value: 0,0037

(Dolore totale mestruale 1 + Dolore totale mestruale 2) / 2

Dolore mestruale giornaliero



Mean Diff: 0,63
p-value: 0,0157

(Dolore totale mestruale 1 + Dolore totale mestruale 2) /
N Giorni effettivi di sanguinamento flusso1e2

Risultati Interferenza

Interferenza del dolore con lavoro, scuola e gestione della casa



Mean Diff: 0,729
p-value: 0,002

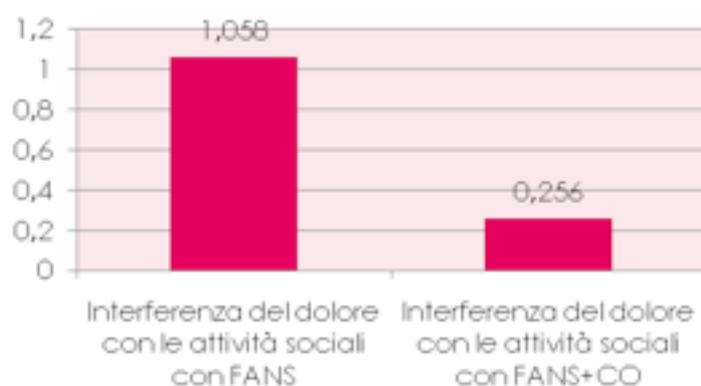
■ Interferenza del dolore con lavoro, scuola e gestione della casa

Nessuna=0, Lieve=1, Moderata=2, Elevata=3

(Interferenza premenstruale 1 + Interferenza mestruale 1 + Interferenza premenstruale 2 + Interferenza mestruale 2) / (N Giorni effettivi di sanguinamento flusso 1e2+ 4 giorni premenstruali)

Grandi G et al. 2011

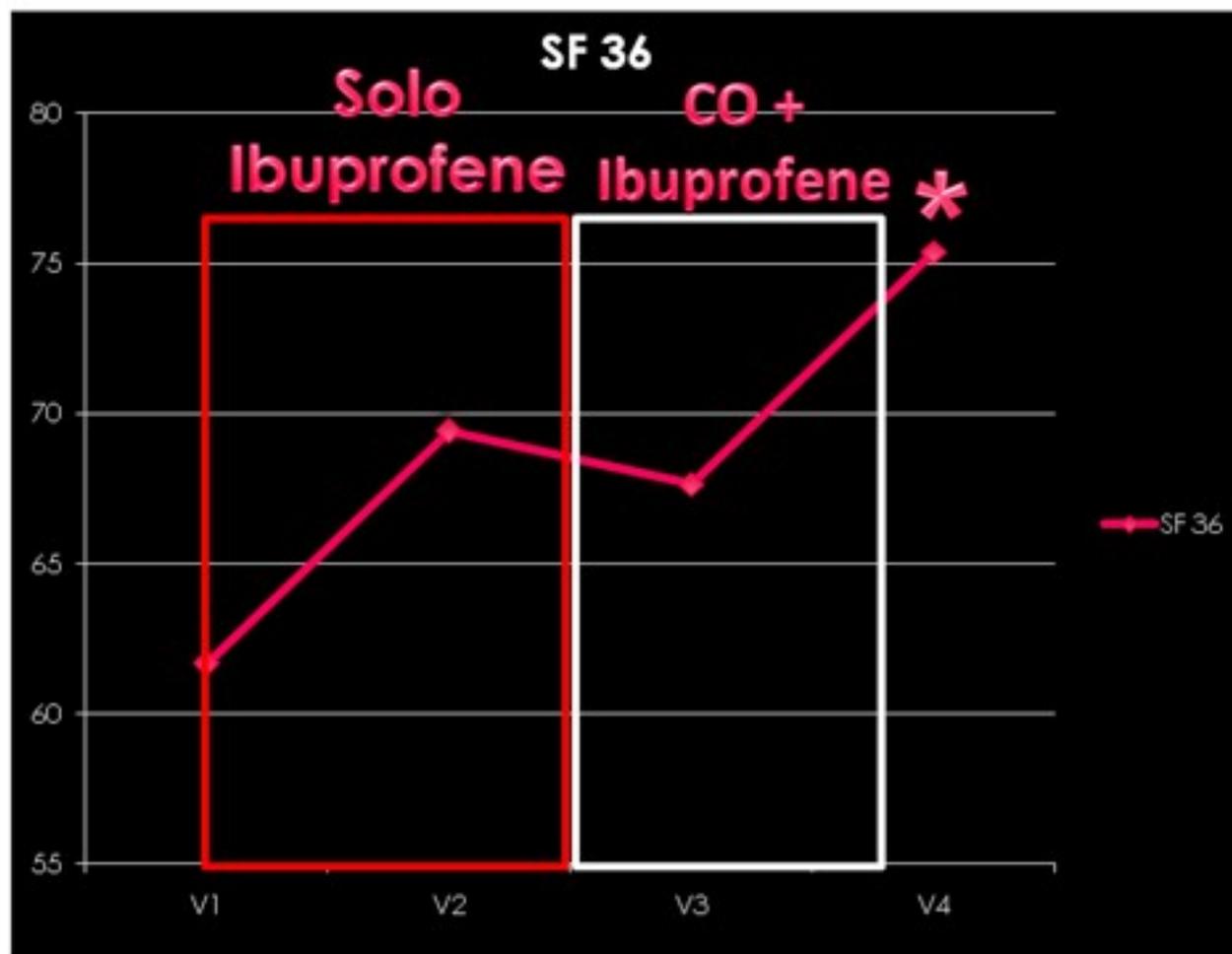
Interferenza del dolore con le attività sociali



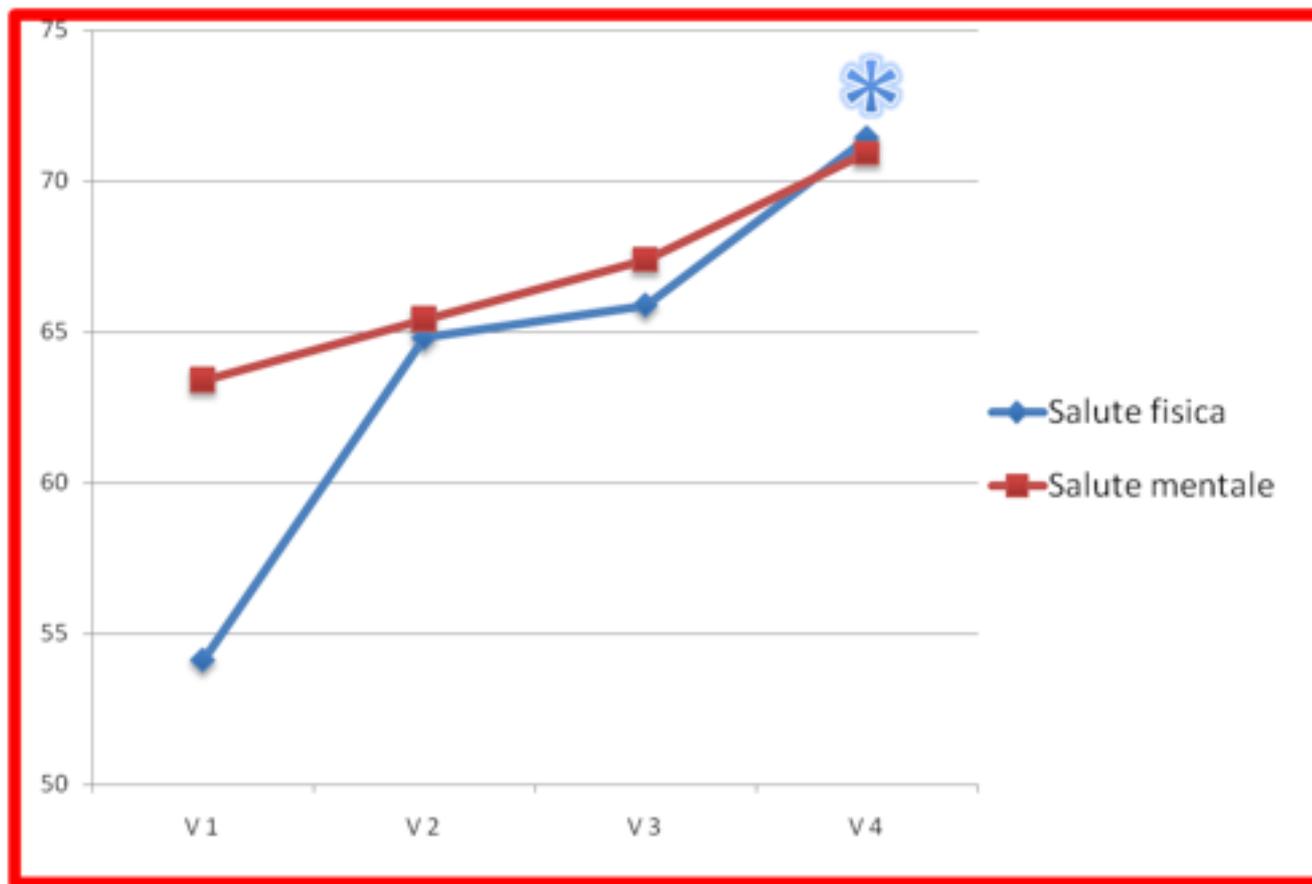
Mean Diff: 0,802
p-value: 0,0004

■ Interferenza del dolore con le attività sociali

Risultati Andamento SF 36



Risultati Salute fisica e mentale



*** Vs V1: +17,313 (p:0,0161)**

Grandi G et al. 2011

Dienogest

Efficacia clinica nell'endometriosi



Vs Placebo

Strowitzki et al, 2010

Studio randomizzato in doppio cieco multicentrico
 12 settimane di trattamento
 102 (2 mg Dienogest) Vs 96 placebo
 Dienogest superiore al placebo nella riduzione
 dell'EAPP VAS e miglioramento della QoL.

Vs GnRH agonisti



- Leuprorelina

- Buserelina

- Triptorelina

Strowitzki et al. (2010a)	RCT multicentre open	252	Dienogest 2 mg/day per os (n = 124)	Leuprolide 3.75 mg Depot IM injections/ 28 days (n = 128)	6 months	No follow-up	Similar pain relief. Higher improvement in QoL with dienogest. More bleeding but less hypo-estrogenic side effects and BMD loss with dienogest.
							
Harada et al. (2009)	RCT double-dummy	271	Dienogest 2 mg/day per os (n = 137)	Buserelin 900 mg/day IM (n = 134)	6 months	No follow-up	Similar pain relief and improvement in QoL. More bleeding, but less hypo-estrogenic side effects and BMD loss with dienogest.
							
Cosson et al. (2002)	RCT multicentre open	142	Dienogest 2 mg/day per os (n = 74)	Triptorelin 3.75 mg depot i.m. injections/ 28 days (n = 68)	4 months	12 months (reproductive outcome only)	Similar pain relief after LPS no pain evaluation at follow-up
							

Dienogest 2 mg/die Vs GnRH analogo

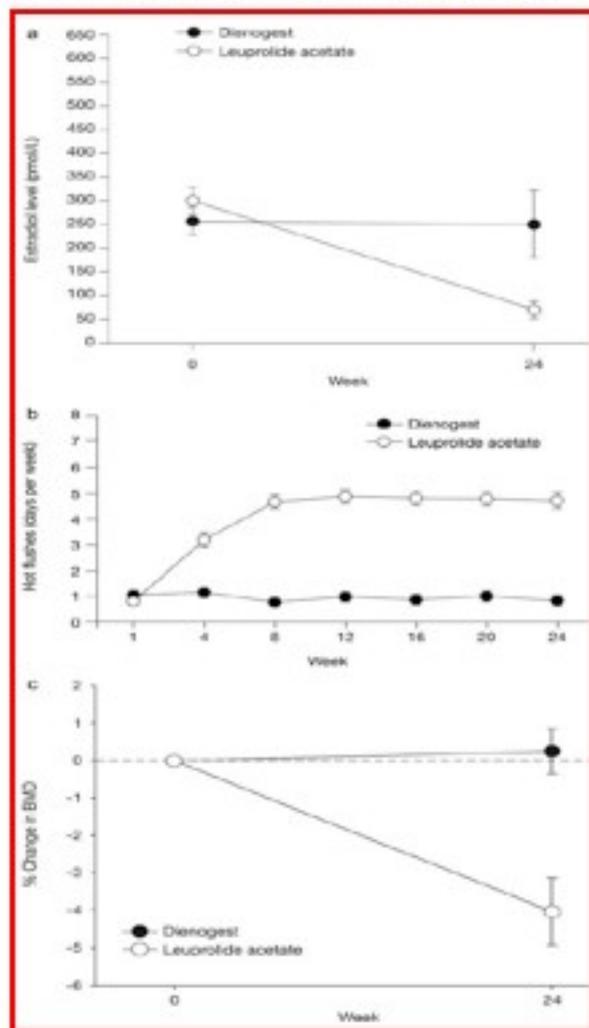
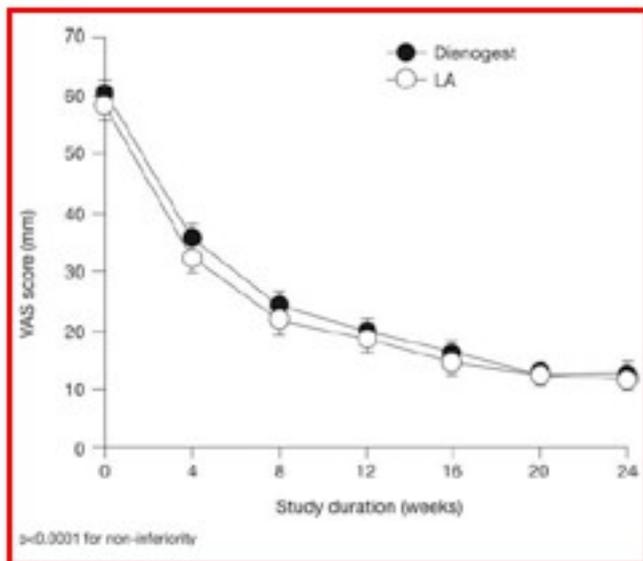
Efficacia clinica nell'endometriosi

Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial

T. Strowitzki^{1,5}, J. Marr², C. Gerlinger³, T. Faustmann⁴, and C. Seitz²

Dienogest n:124 (Fine studio: 87.9%)

GnRH agonista n:128 (Fine studio 93.8%)



Conclusioni

L'associazione EV/dienogest:

- E' molto leggera dal punto di vista metabolico
- Controlla bene il sanguinamento uterino
- Efficace nella Dismenorrea
- Probabilmente efficace nell' endometriosi

