

BENEFICIS DELS ANTICONCEPTIUS AMB ESTRÒGENS NATURALS

Joaquim Calaf Alsina

Catedràtic Emèrit de la Universitat Autònoma de Barcelona



XXVI
SIMPOSI
Societat Catalana de **Contracepció**

Organitza
Societat Catalana de Contracepció

L'Acadèmia
FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BÀSILAS

Dijous, 21 novembre'19
l'Acadèmia, **Barcelona**

Agenda

- ¿Cal que els ACO tinguin estrogen?
- ¿Porque no emprem estrógens naturals?
- ¿Como millorem el control del cicle?
- ¿Com modifquen la seguretat?
- ¿ I la eficacia?

Agenda

- **¿Cal que els ACO tinguin estrogen?**
- ¿Porque no emprem estrógens naturals?
- ¿Como millorem el control del cicle?
- ¿Com modifiquen la seguretat?
- ¿ I la eficacia?

La “píndola” es va concebre soltera...



Aquest es el
concepte

*Ludwig Haberlandt
(1885–1932), Innsbruck
1925. 1919 erfindet
der Physiologe das Prinzip
der Pille. Er knüpft an
die Hypothese an, daß bei
Schwangeren die Sexual-
hormone dafür sorgen,
daß keine neuen
Eisprünge geschehen.*

*Daraus folgert er, daß man
durch die Verabreichung
von Hormonen einen
schwangerschaftsähnlichen
Zustand herbeiführen kann
und damit eine sichere
Empfängnisverhütung
erreicht.*

La “píndola” es va concebre soltera...



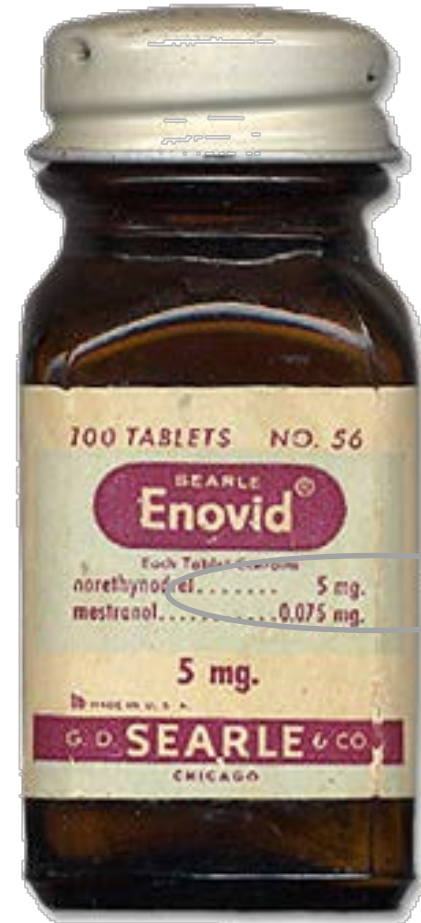
*Ludwig Haberlandt
(1885–1932), Innsbruck
1925. 1919 erfindet
der Physiologe das Prinzip
der Pille. Er knüpft an
die Hypothese an, daß bei
Schwangeren die Sexual-
hormone dafür sorgen,
daß keine neuen
Eisprünge geschehen.*

Aquest es el
concepte

Amb
l'administració
d'hormones lutees
es pot crear una
situació similar al
embaràs i obtenir
una contracepció

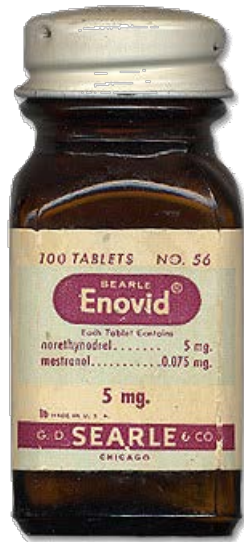
...però va neixer casada

- Es va observar que el control del cicle era millor com mes alta era la contaminació amb estrògen



...I al creuar l'Atlàntic hi va haver un canvi de parella

Mestranol



COURTESY G.D. SEARLE & CO., / PHARMACIA CORPORATION

Etinilestradiol



Des de llavors l'estrogen dominant ha sigut el EE2



La TV va ser el primer efecte advers greu i continua seguint l'amenaça percebuda de la ACH

AUTOPSY REPORT

DEPARTMENT OF HEALTH AND HOSPITALS
COLORADO

DRUG REACTION REPORT

Form Approved
Budget Bureau No. 27-8000-6

With Name & Record

PATIENT'S INITIALS: M.A.R. SEX: F WEIGHT: — lbs. SOURCE OF REPORT: Hospital Records

DATE OF BIRTH: 9-27-38 OCCUPATION: Physician ADDRESS: [REDACTED] Minneapolis, Minn

DATE OF ADMISSION: 1-30-65 DATE OF REACTION: 2-2-65

RACE: CAUC NEGRO ORIENTAL AMER. INDIAN OTHER: [REDACTED]

SIGNATURE: [REDACTED] DATE: May 29, 1967

ADVERSE REACTIONS AND CLINICAL DESCRIPTION: Massive pulmonary embolism

DATE OF ONSET: 1-27-65 RESULT OF RELEVANT LABORATORY STUDIES: See atchd Hospital Records

DATE OF DIAGNOSIS: 2-2-65

ONSET OF REACTION: ACUTE SLOWLY DEVELOPING

Drugs administered in 6 months prior to onset of adverse reaction:

SELECTED DRUG	TOTAL DAILY DOSE	ROUTE OF ADMINISTRATION	DURATION OF THERAPY	DATES OF ADMINISTRATION	DISORDER OR REASON FOR USE OF DRUG
Enovid	?	oral	1 1/2 mo	1964-5	Contraceptive

Other disorders which existed prior to onset of adverse reaction or are now present: None

REACTION FACTORS:

1. SELF-MEDICATION BY PATIENT: DRUG MISLABELED

2. ACCIDENTAL EXPOSURE: DECOMPOSITION OF DRUG

3. OCCUPATIONAL EXPOSURE: CONTAMINATION OF DRUG

4. DRUG OUTDATED

5. INTERACTION OF TWO OR MORE DRUGS

6. Rx by physician

7. SOURCE OF SUSPECTED DRUG: PHYSICIAN PHARMACY DOOR-TO-DOOR SALESMAN OTHER RETAIL SOURCE

8. HOSPITAL MAIL ORDER

9. OUTCOME OF CASE: RECOVERED STILL UNDER TREATMENT

10. Autopsy findings: 2-2-65 - Massive pulmonary embolism, etiology undetermined.

11. JOURNAL REFERENCE: [REDACTED]

30/01/1965

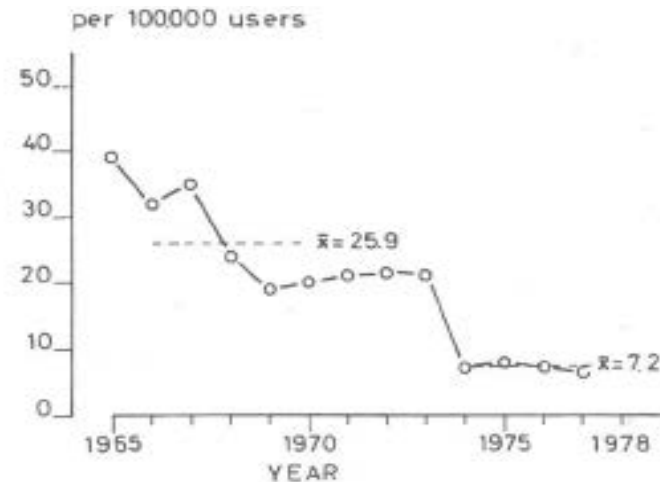
Enovid

Embolismo pulmonar masivo de etiologia desconocida

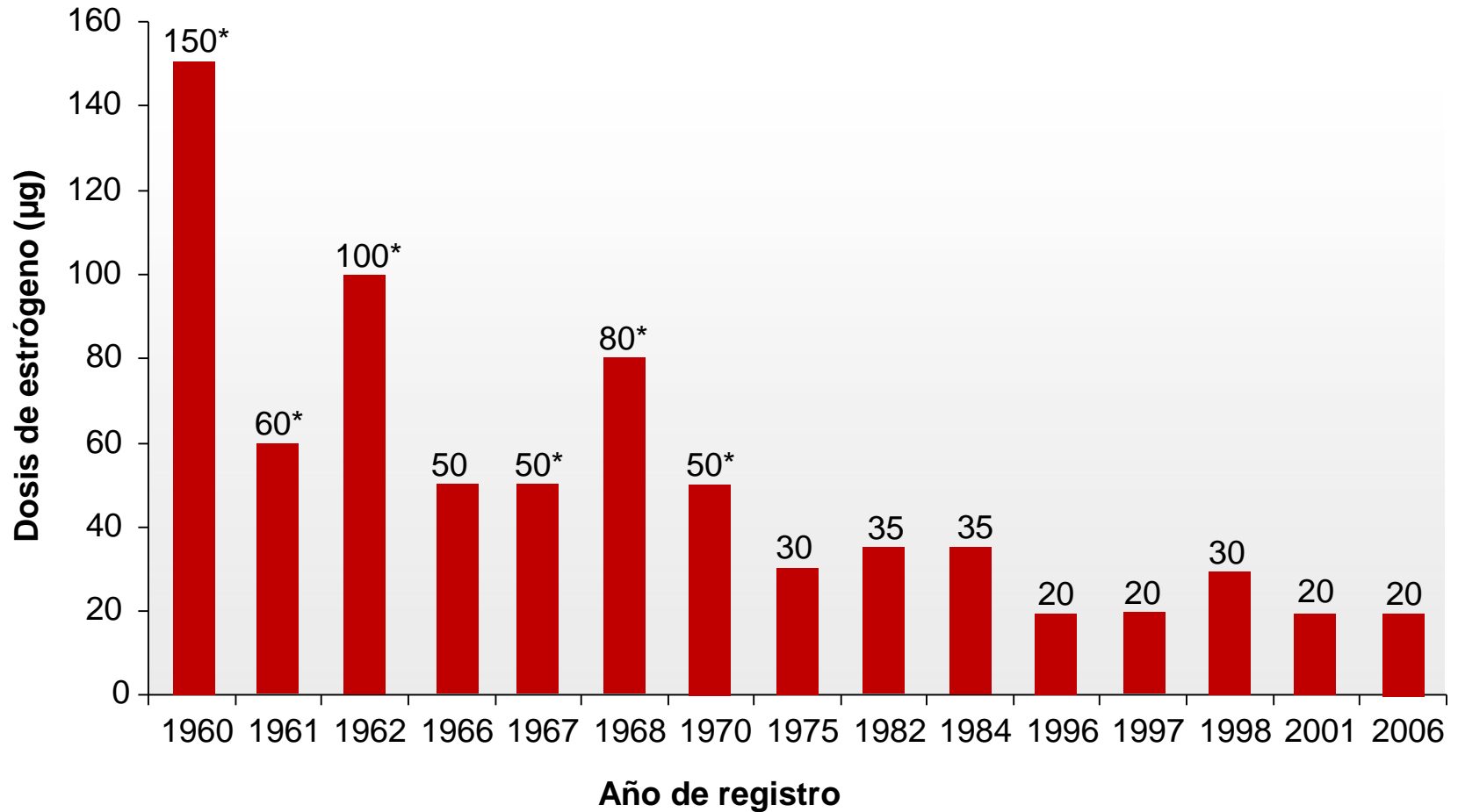
Hi ha una relació clara entre dosi de EE2 i incidència de MTV



Fig. 2—Market share for high-estrogen ($\geq 75 \mu\text{g}$) and low-estrogen (50 and 30 μg) oral contraceptives, 1966–78.



La dosis d'estrògen s'ha reduït en el temps

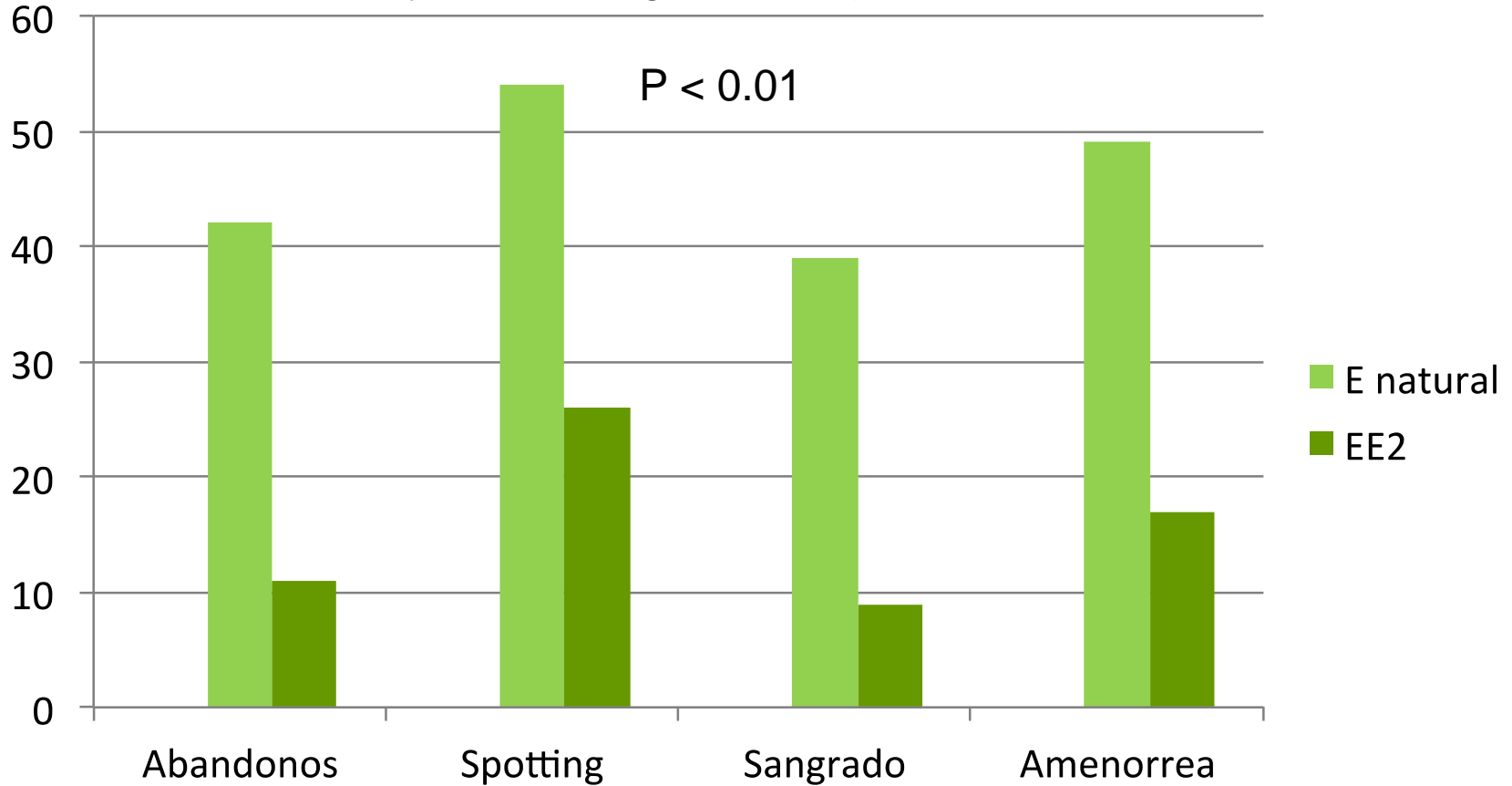


Agenda

- ¿Cal que els ACO tinguin estrogen?
- **¿Porque no emprem estrógens naturals?**
- ¿Como millorem el control del cicle?
- ¿Com modifiquen la seguretat?
- ¿ I la eficacia?

¿ AHCO amb estrógens naturals ?

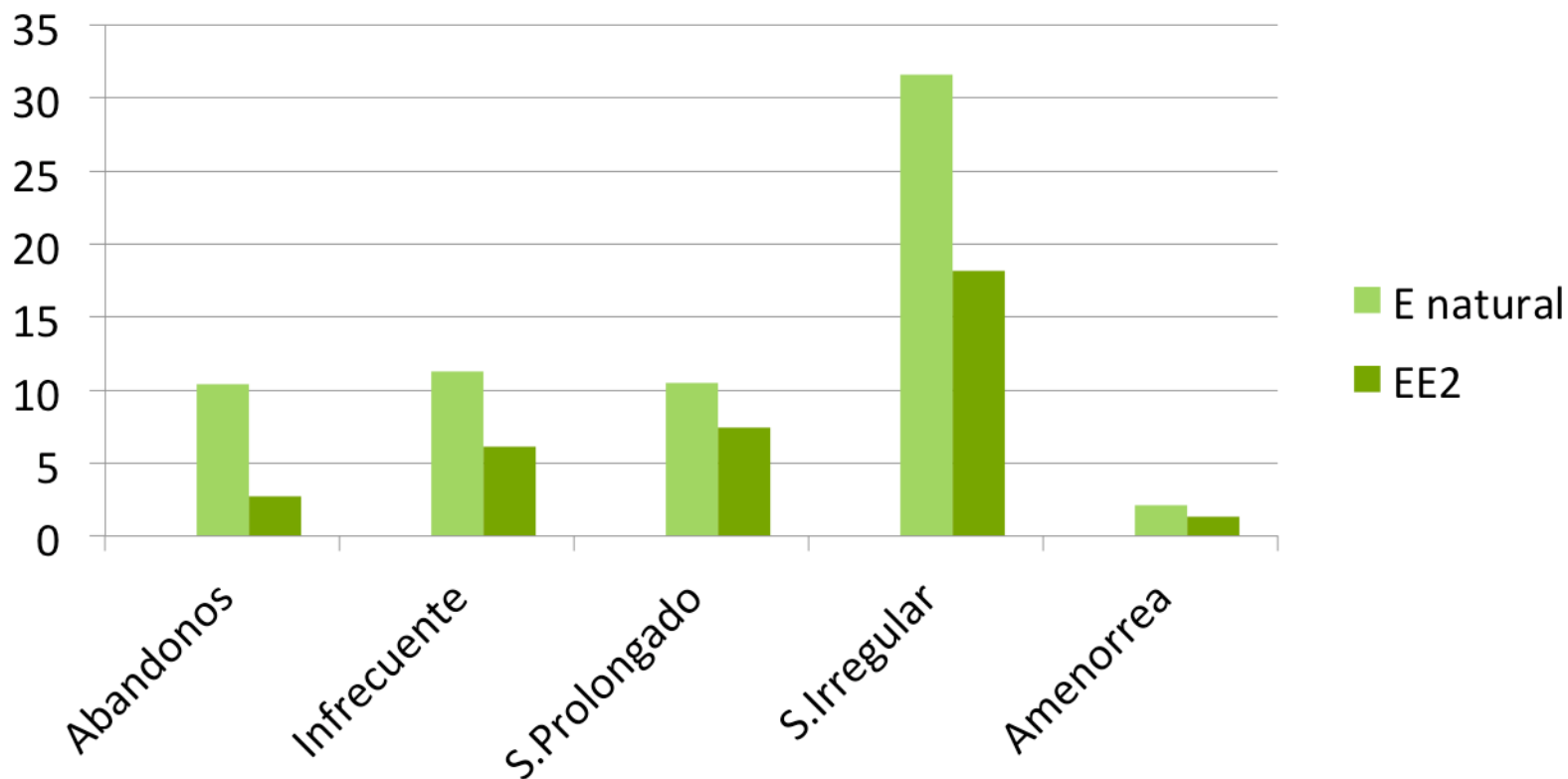
Ensayo doble ciego, 111 mujeres durante 12 ciclos



¿ AHCO amb estrógens naturals ?

4mg E₂ + 2mg E₃ vs 50 mcg EE₂ + ·mg ANE

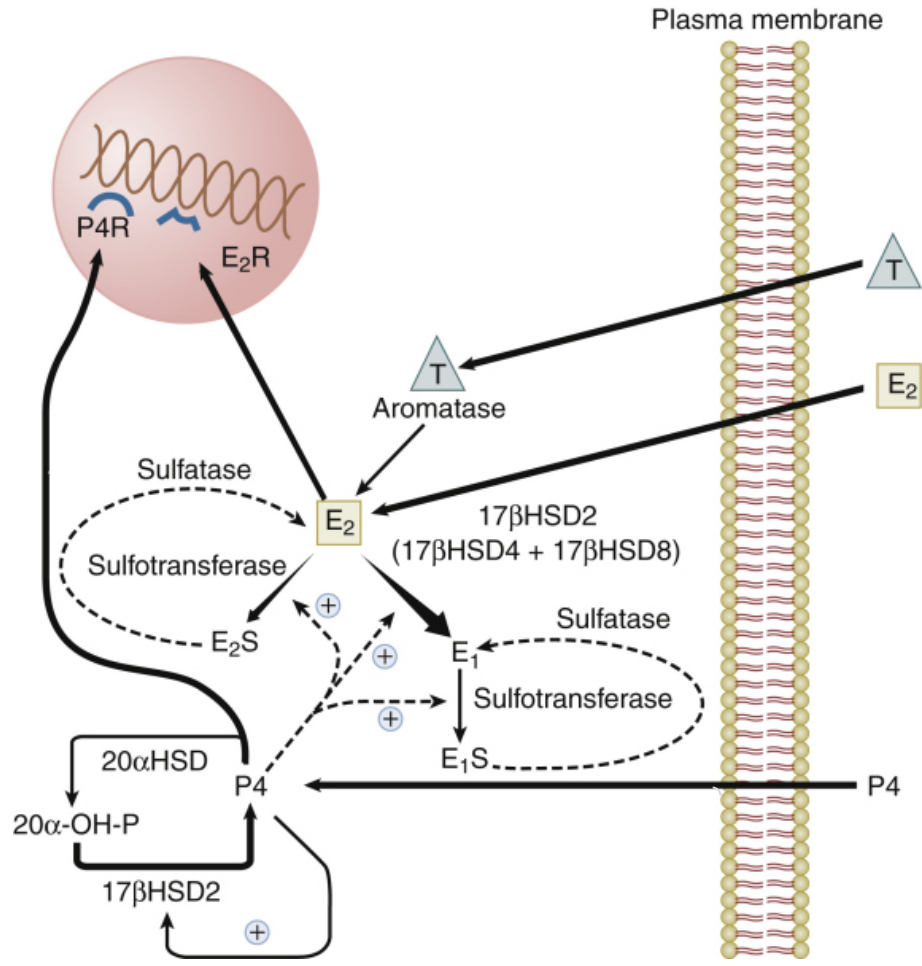
1er periodo de referencia



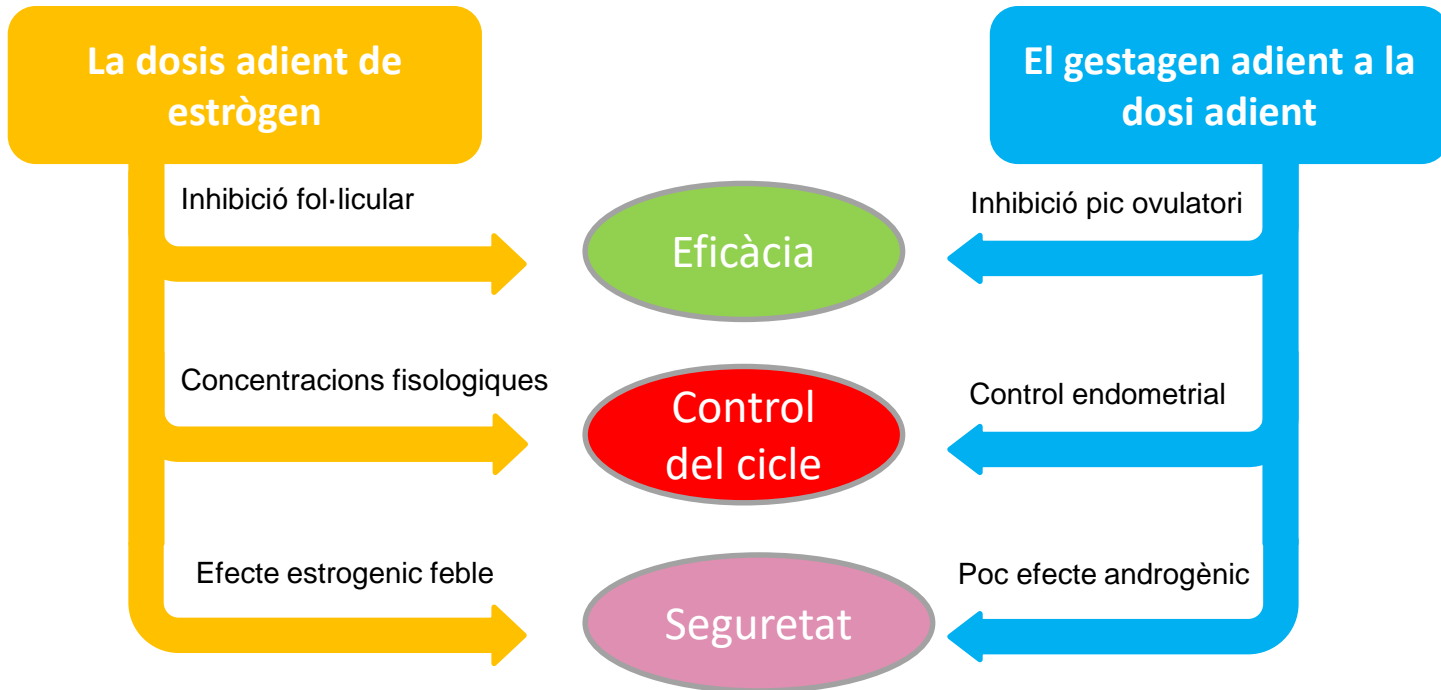
Agenda

- ¿Cal que els ACO tinguin estrogen?
- ¿Porque no emprem estrógens naturals?
- **¿Como millorem el control del cicle?**
- ¿Com modifiquen la seguretat?
- ¿I la eficacia?

Control esteroide del endometrio

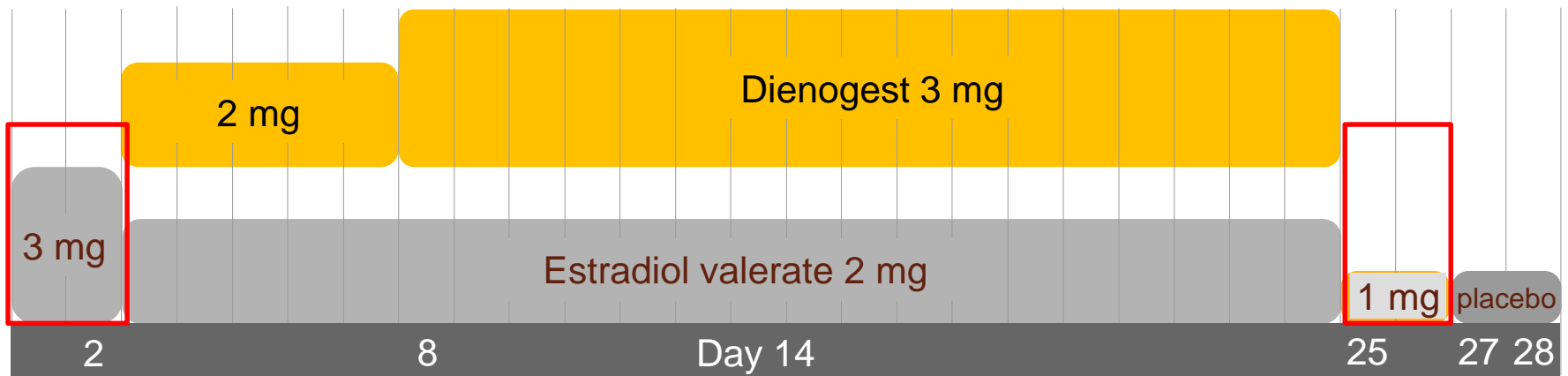


“Equilibri natural” dels components d’un ACO



Estratègia de dosificació dinàmica

- 26 grageas activas
 - 22 diasde VE2/DNG por ciclo (dias 3–24)
 - 4 diasde VE2 solo (dias 1–2 y 25–26)
- 2 grageas sin hormona(placebo, dias 27–28)



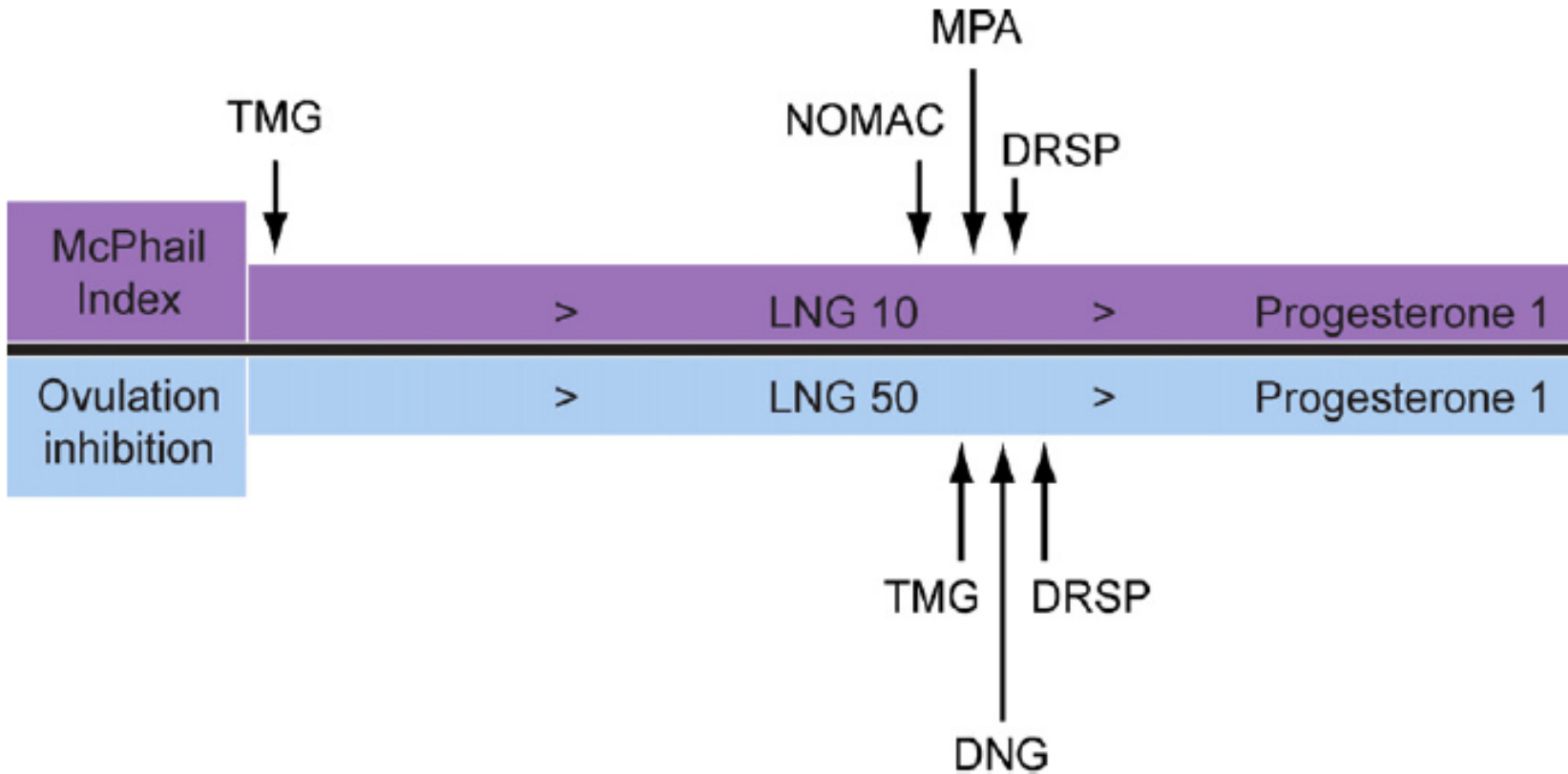
Incremento del gestàgeno

Disminución del estrógeno

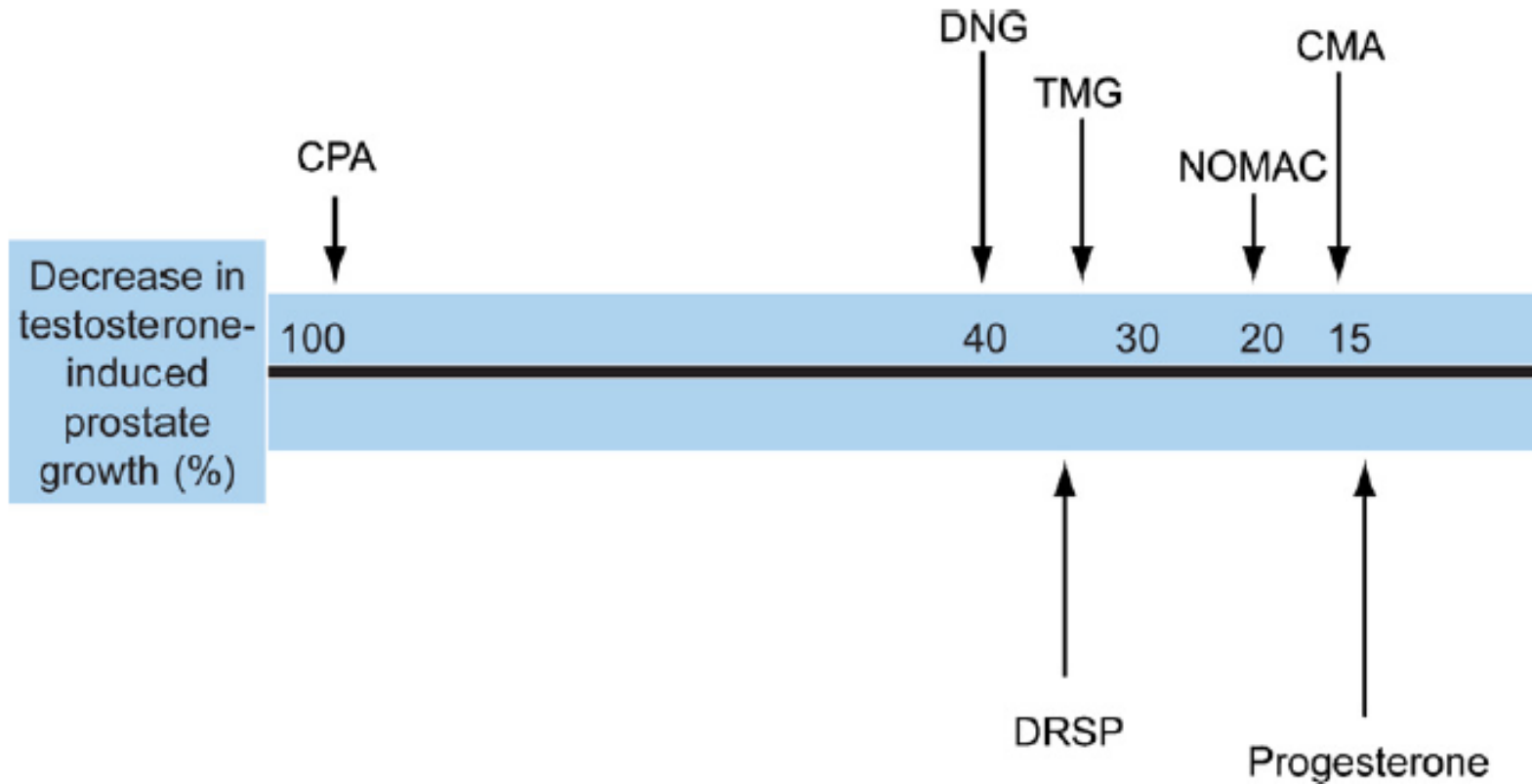
Hipòtesis per una dosificació dinàmica



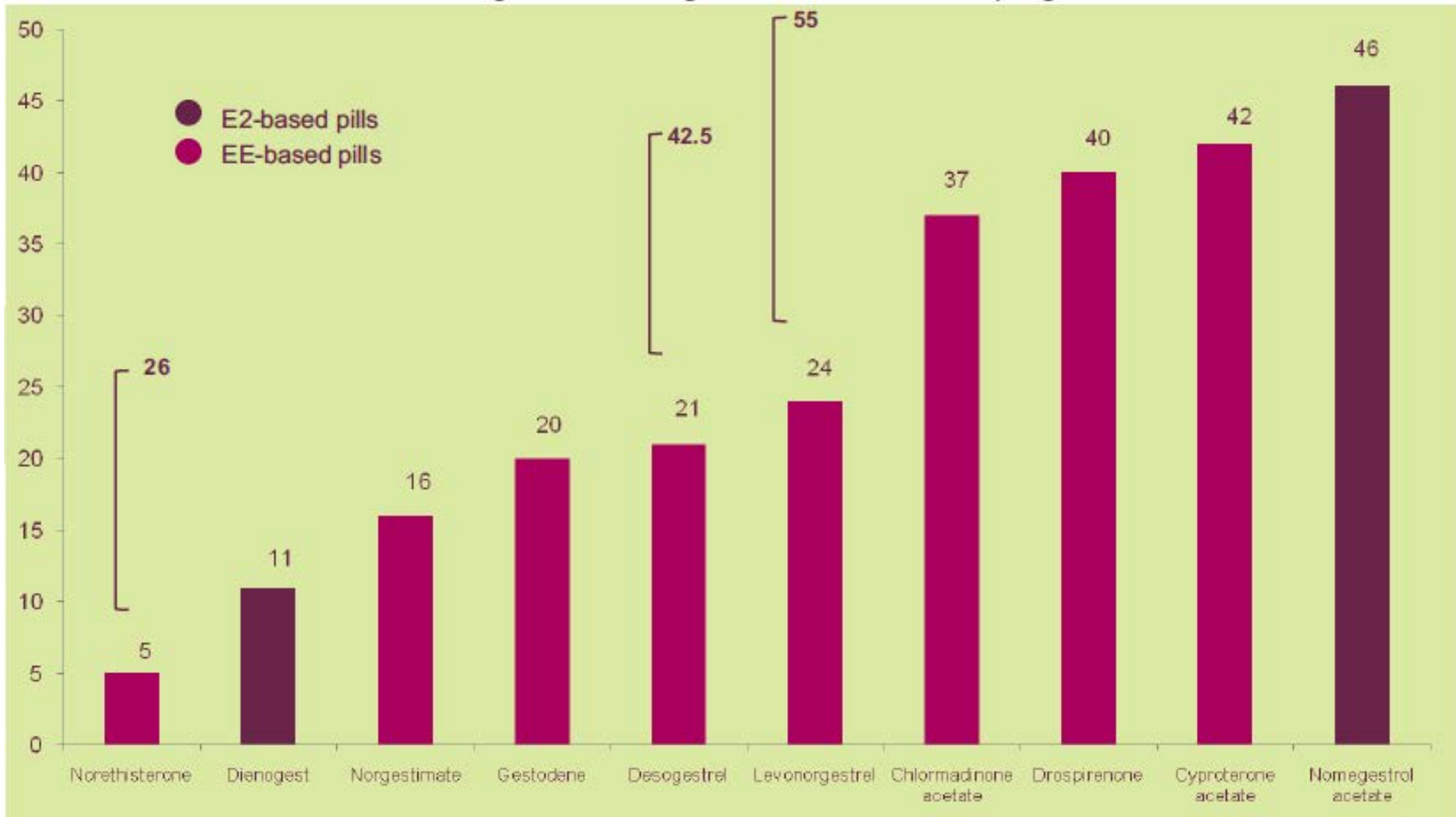
Efecte progestagènic i d'inhibició de l'ovulació



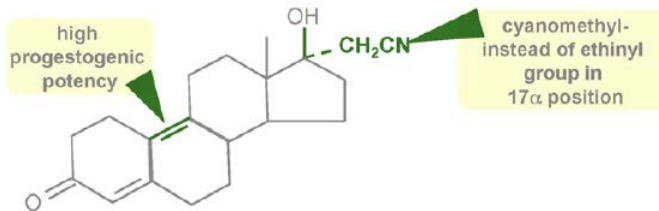
Efecte anti-androgènic dels diferents gestagens



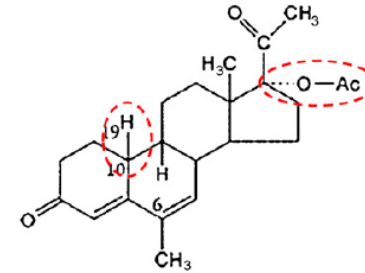
Vida mitja dels diferents gestàgens



Gestagens acompanyants dels preparats amb E₂



Dienogest - a 19-nor-testosterone derivative. However:



Nomegestrol acetate
(NOMAC)

Dienogest – pharmacokinetics according to ADME-classification [11,12].

Absorption	Rapidly and almost completely 90% bioavailability
Distribution	10% free DNG, 90% binding to albumin, no binding to SHBG and CBG
Metabolism	Hydroxylation and conjugation, mostly inactive metabolites. Unchanged DNG dominant due to quick excretion of metabolites
Elimination	Plasma half-life approximately 10 h
Steady state	Reached after 2–3 days, not influenced by SHBG levels. No relevant accumulation

DNG, dienogest; SHBG, sexual hormone binding globuline, CBG, corticosteroid binding globuline.

NOMAC – Pharmacokinetics according to ADME Classification.

Absorption	Rapidly and almost completely, C_{max} 7 ng/mL 2 h after single administration absolute bioavailability 63%
Distribution	97–98% binding to albumin, no binding to SHBG and CBG apparent volume of distribution 1645 ± 576 l (steady state)
Metabolism	Hepatic metabolism to several biological weak or inactive metabolites by CYP3A4 and CYP3A5 with possible contribution of CYP2A6, CYP2C19 and CYP2C8. Phase 2 metabolism to glucuronide- and sulfate conjugates.
Elimination	Plasma half-life approx. 50 h (range 30–80 h). Excretion higher in feces than in urine, nearly complete after 10 days, apparent total clearance 26 L/h.
Steady state	Reached after 5 days, not influenced by SHBG levels. Possible accumulation in case of decreased hepatic function

Dos productos amb 17 β estradiol

- Valerato de 17 β estradiol.
- 17 β estradiol micronizado
- Dienogest
- Acetato de Nomegestrol
- Pauta 26/2 cuatrifásica
- Pauta 24/4 monofásica

¿Que impliquen aquestes diferencies en la pràctica clínica?

Percentatge de “regles silents” amb E2/NOMAC

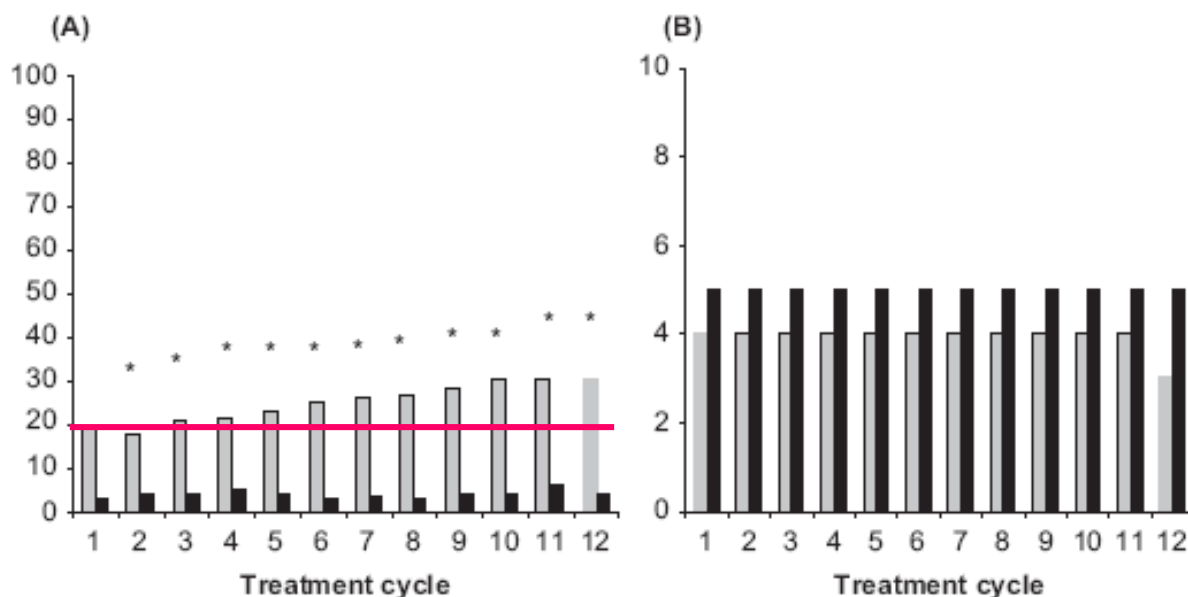
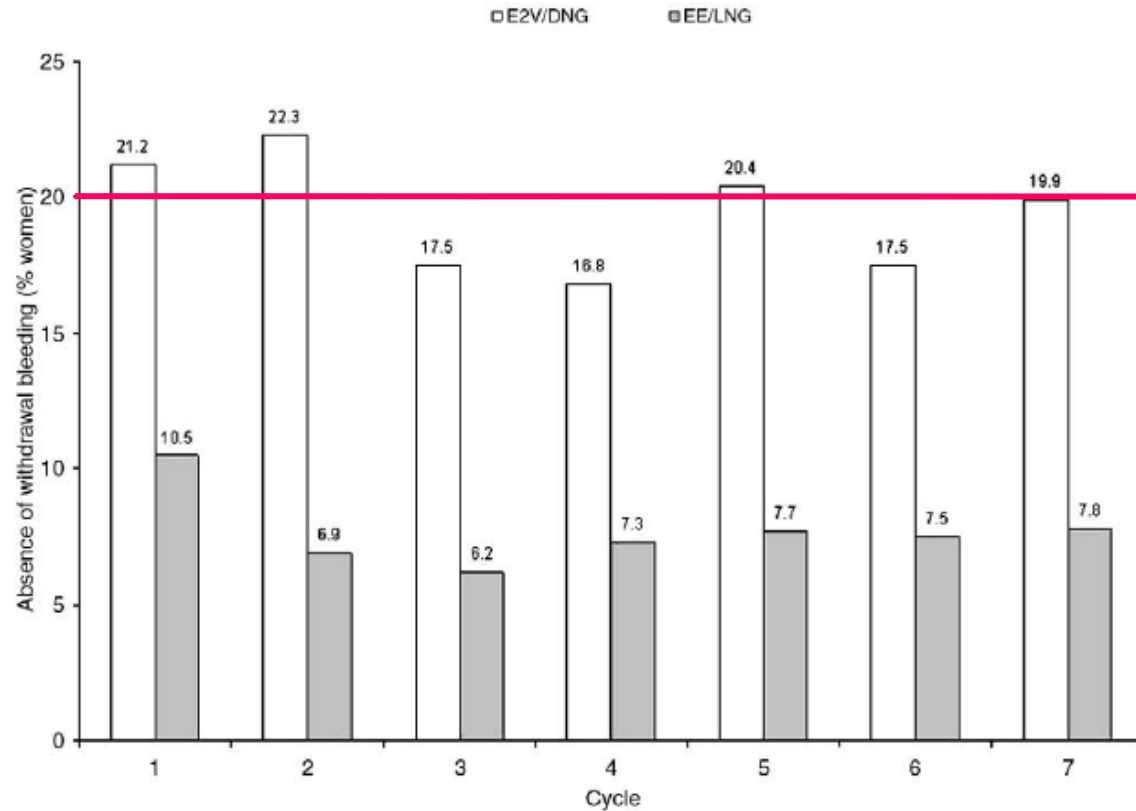


Figure 4 (A) Incidences of absence of withdrawal bleeding (%) and (B) duration of withdrawal bleeding (median number of days) for NOMAC/E2 (grey bars) and DRSP/EE (black bars). The incidences were compared statistically between the treatment groups. * $p < 0.05$ vs. DRSP/EE. NOMAC, nomegestrol acetate; E2, oestradiol; EE, ethinylestradiol; DRSP, drospirenone.

Efficacy and safety of NOMAC/E2 Mansour et al.

Percentatge de “regles silents” amb VE₂DNG



Días de sagnat o "spotting" per període de referència E₂-NOMAC

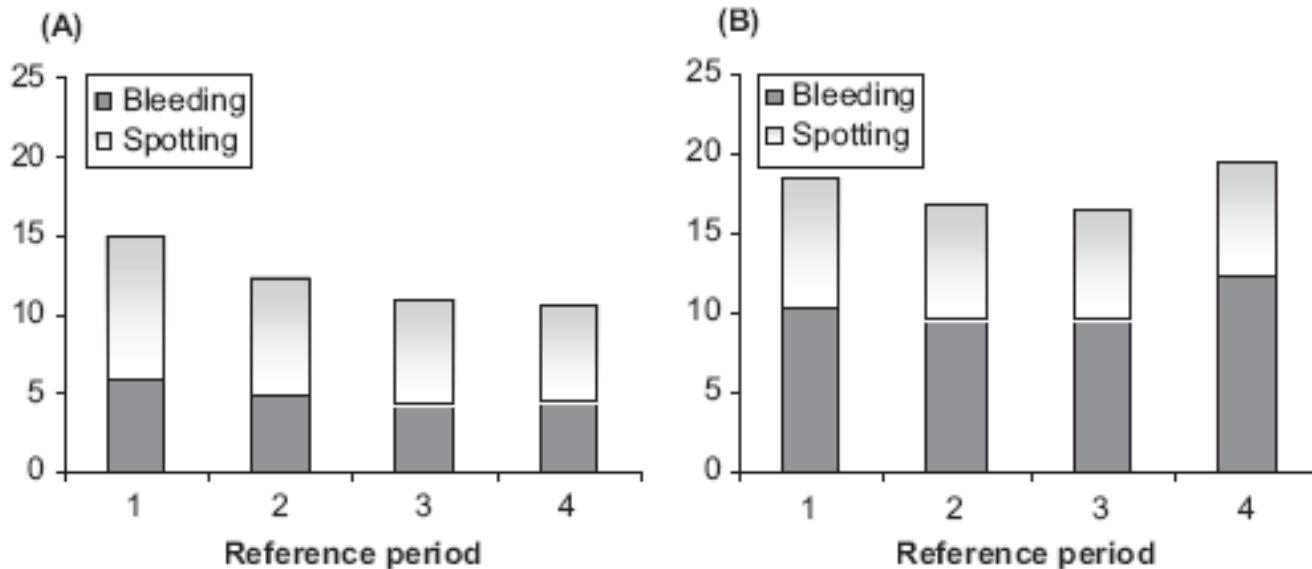
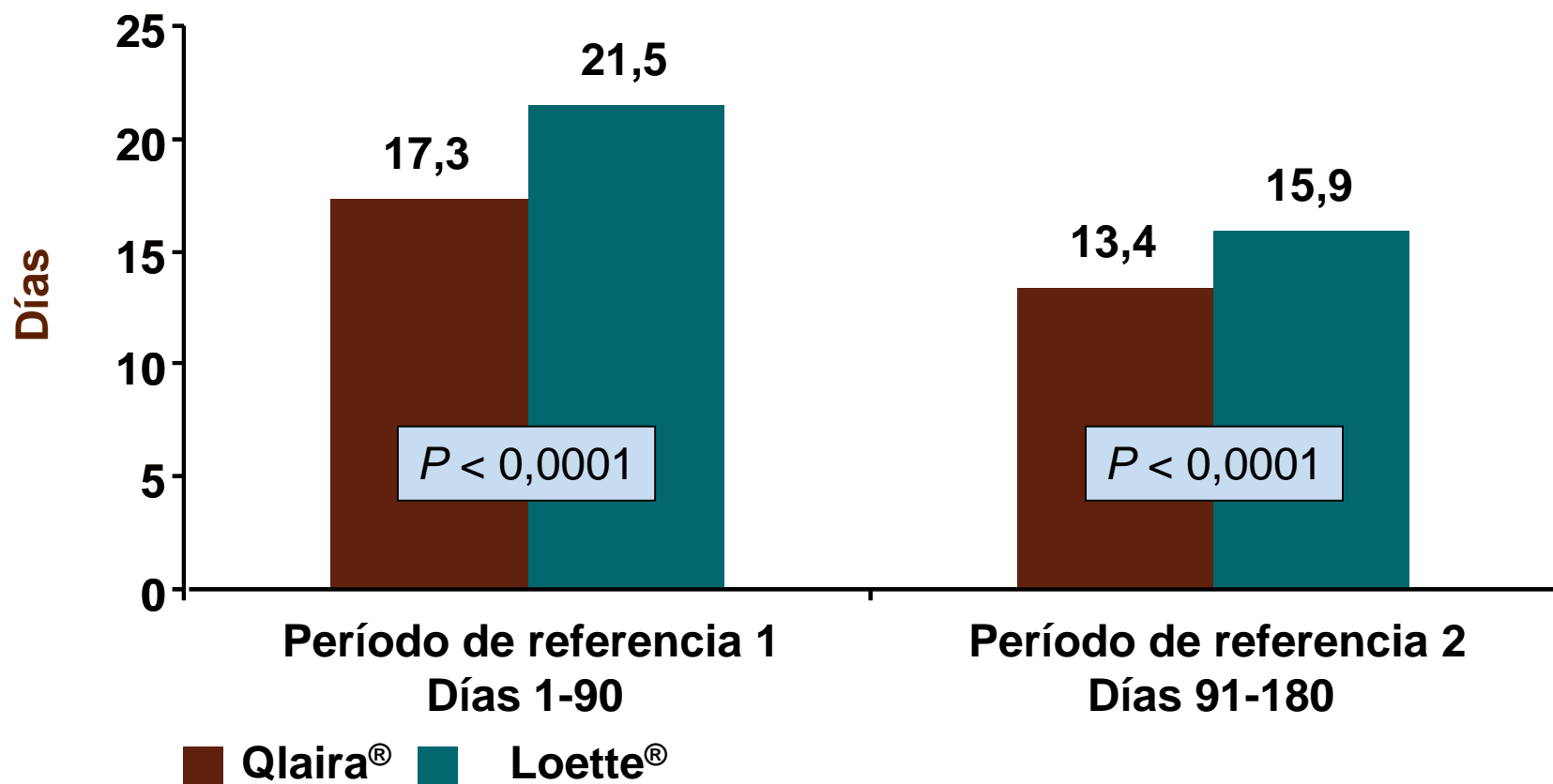


Figure 2 Mean number of bleeding-spotting days per 91-day reference periods for (A) NOMAC/E2 and (B) DRSP/EE. NOMAC, norgestrel acetate; E2, oestradiol; EE, ethinylestradiol; DRSP, drospirenone.

Días de sagnat o "spotting" per període de referència



Agenda

- ¿Cal que els ACO tinguin estrogen?
- ¿Porque no emprem estrógens naturals?
- ¿Como millorem el control del cicle?
- **¿Com modifiquen la seguretat?**
- ¿ I la eficacia?

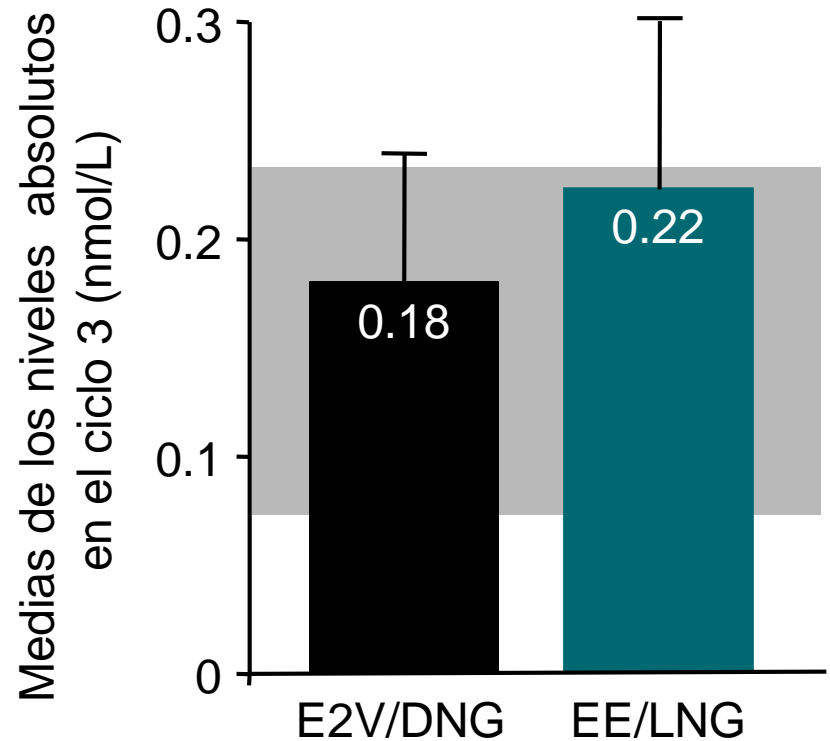
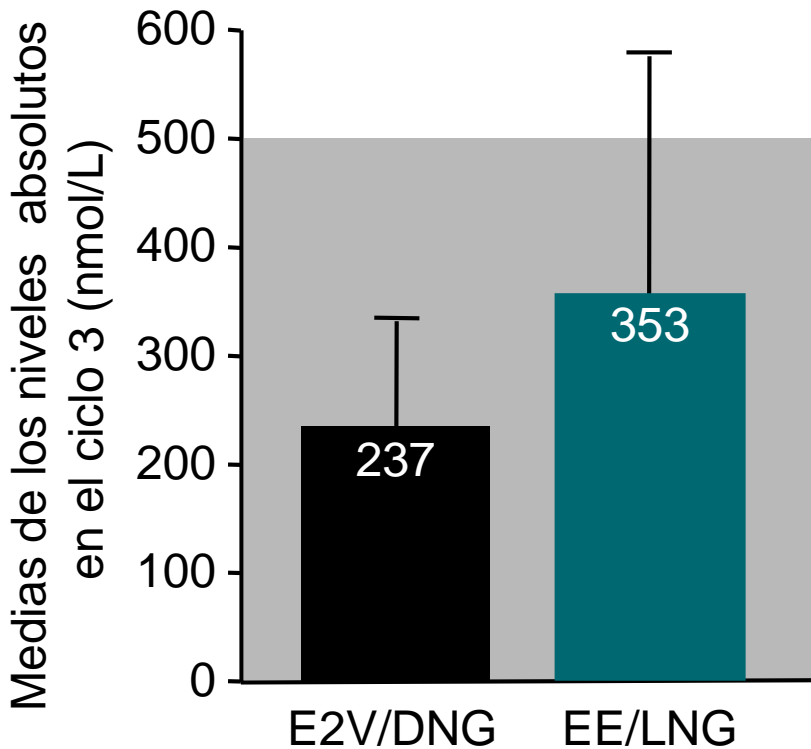
E2/DNG

Niveles de dímero D

Fragmentos de protrombina 1+2

Medias de los niveles absolutos

Medias de los niveles absolutos

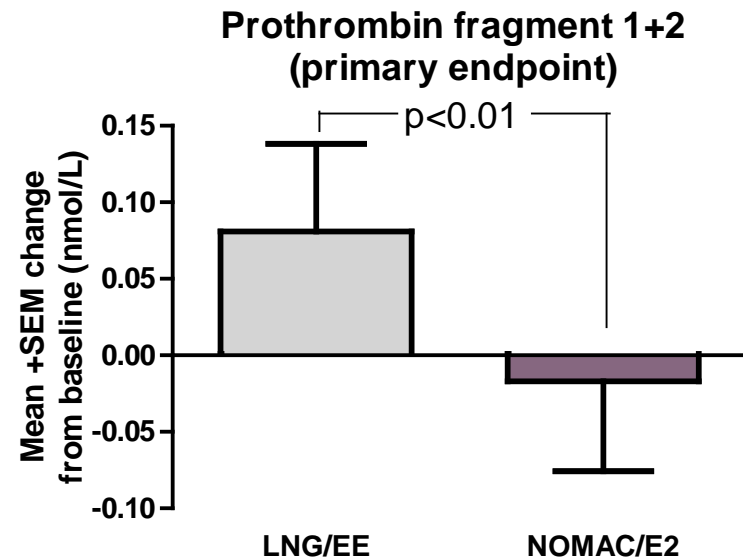
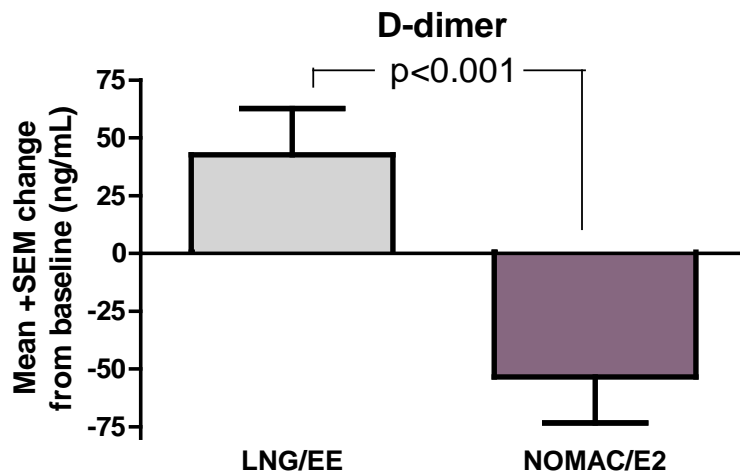


Area sombreada: límites normales(0.07–0.23 nmol/L); EE/LNG: (21/7 monofasico EE 30 mcg/LNG 150 mcg).
Parke et al. Hum Reprod 2008;23(Suppl. 1):i78–9

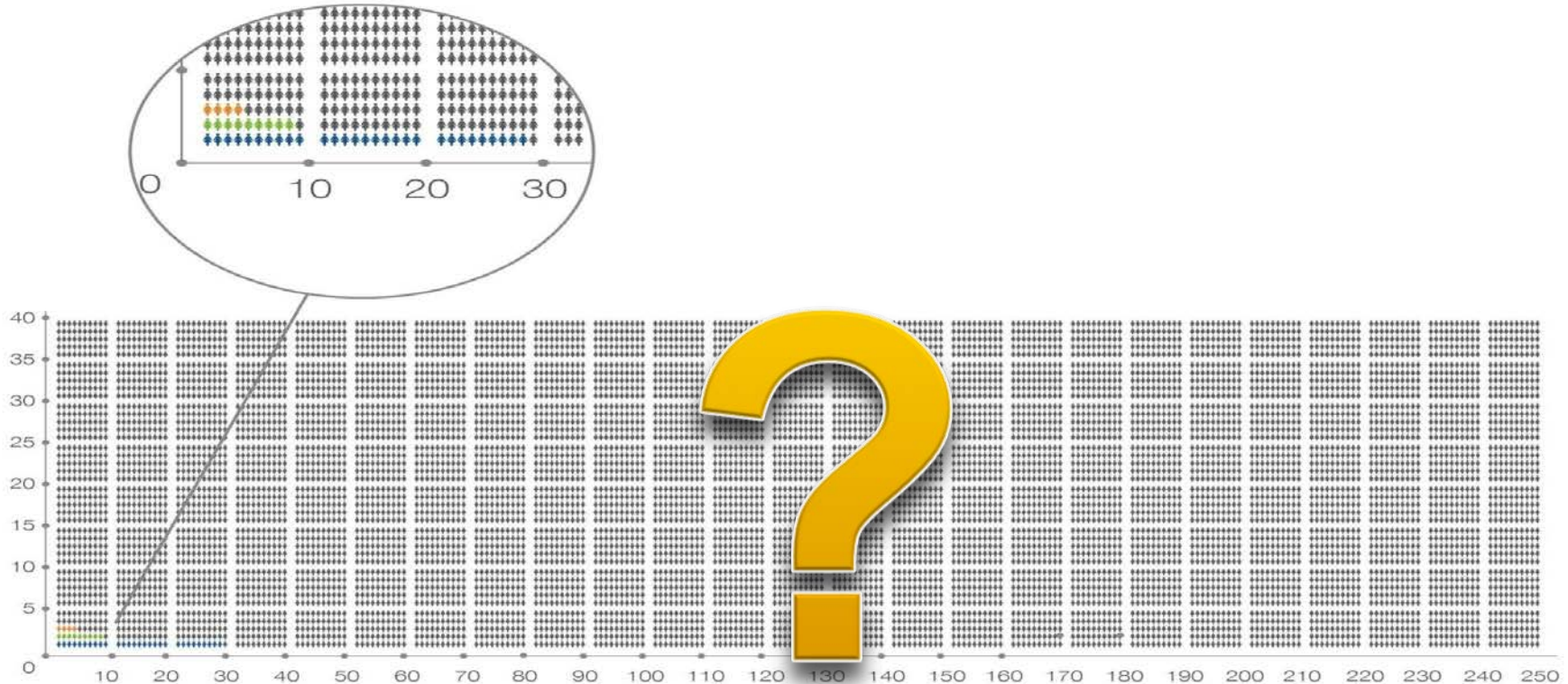
E2/NOMAC




Niveles de dímero D

Fragmentos de protrombina 1+2



Risc de TEV amb AOCs que contenen EE₂



-  Mujeres no embarazadas que no usan ningún AOC con EE (4.4 TEV/10,000 mujeres-años)
-  Mujeres que usan AOC con baja dosis de EE (8.9 TEV/10,000 mujeres-años)
-  Mujeres embarazadas (29.1 TEV/10,000 mujeres-años)

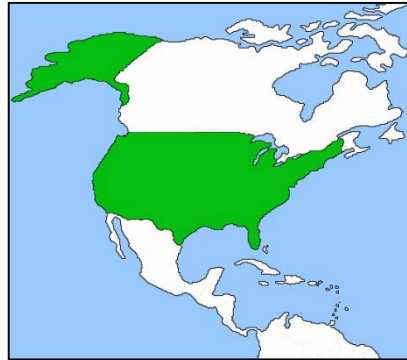
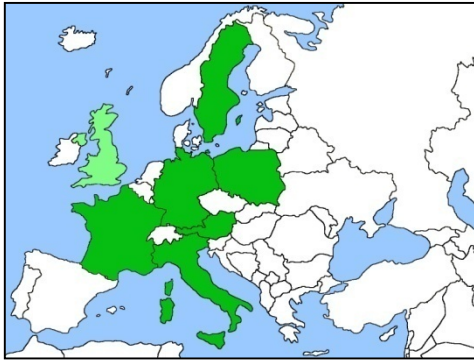
Dinger JC, et al. *Contraception*. 2007;75:344–54

Datos sobre la frecuencia de TEV se basan en una encuesta representativa de 48,961 mujeres alemanas, e indican el riesgo de TEV en usuarias típicas de AOC en Europa; el riesgo para una mujer individual podría ser diferente basado en su predisposición individual



INAS-SCORE

International Active Surveillance Study – Safety of COntraceptives:
Papel de los Estrógenos



- Estudio de cohorte, multinacional, de muestra amplia, comparativo, de vigilancia activa durante 5 años
- 50,000 mujeres en Europa y EEUU
- Valorara los riesgos a corto y largo plazo del uso de ACH incluyendo EV/DNG
 - Los objetivos principales son: la incidencia de ETV (objetivo principal) y ETA
 - Analiza tambien los patrones de utilización en la práctica clínica rutinaria



Original research article

Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives^{☆,☆☆,★}

Jürgen Dinger^{a,*}, Thai Do Minh^b, Klaas Heinemann^b

^a*Pharmacoepidemiology, Berlin, Germany*

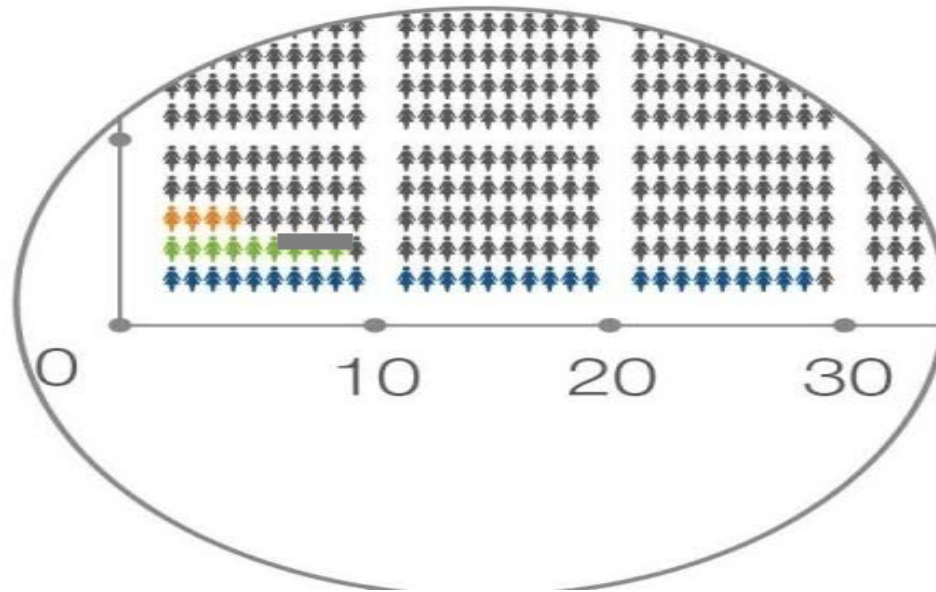
^b*ZEG—Berlin Center for Epidemiology and Health Research, Berlin, Germany*

Received 14 March 2016; revised 14 June 2016; accepted 17 June 2016

HR de VTE entre DNG/VE vs oCOC = 0,4 (95% CI 0,98) No incluye la unidad

HR de VTE entre DNG/VE vs LNG OC = 0,5 (95% CI 0,98) Incluye la unidad

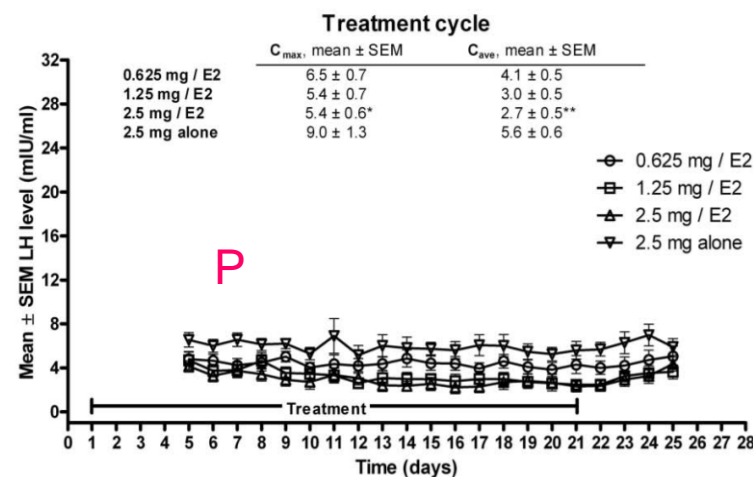
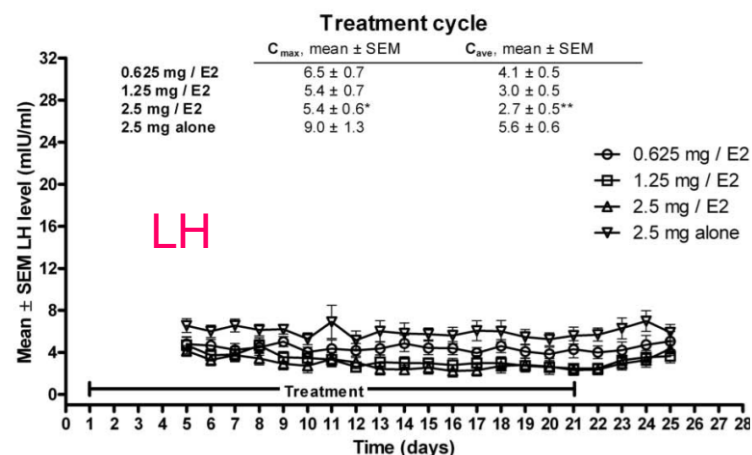
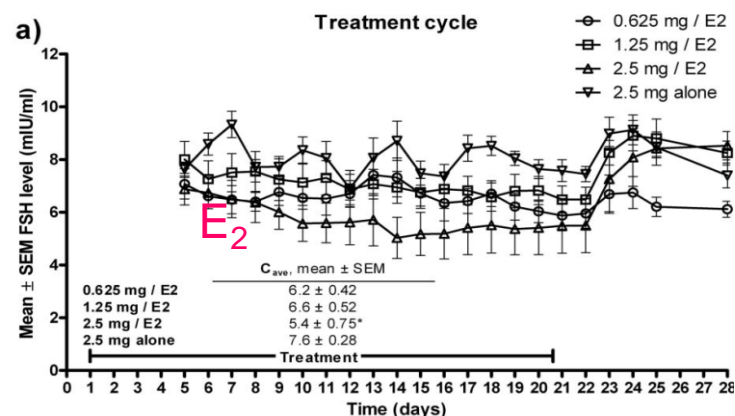
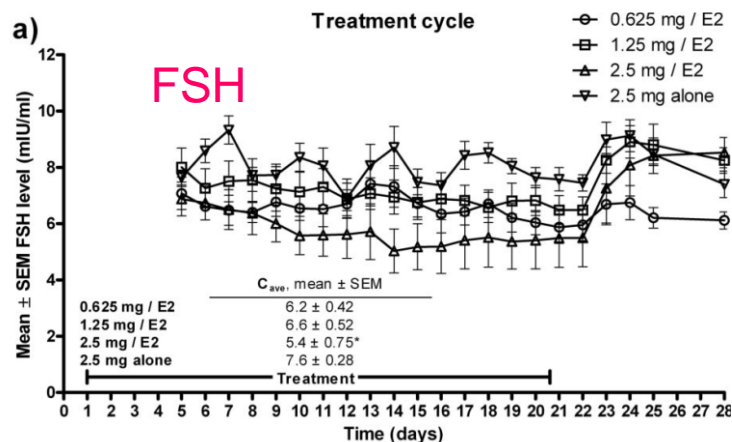
El risc de VTE amb DNG/E2V es la mitat que amb els que contenen EE2



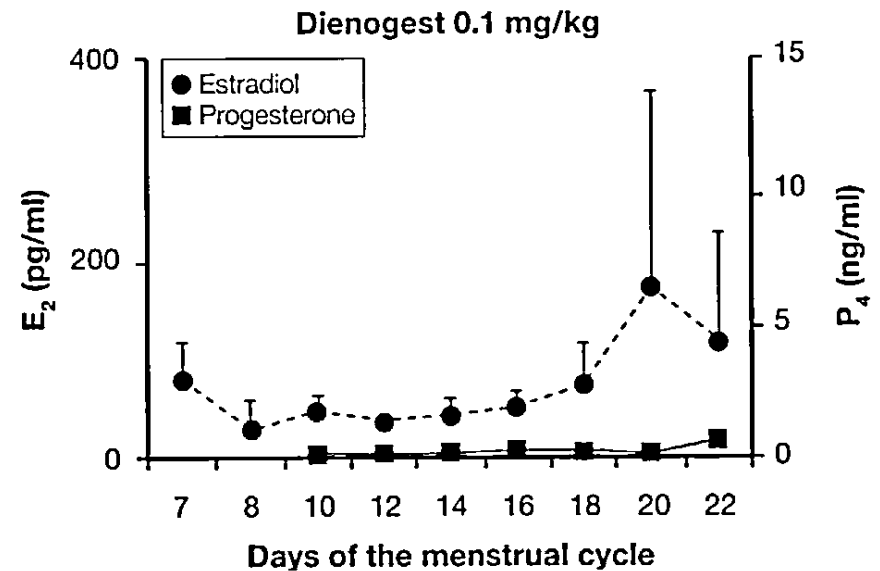
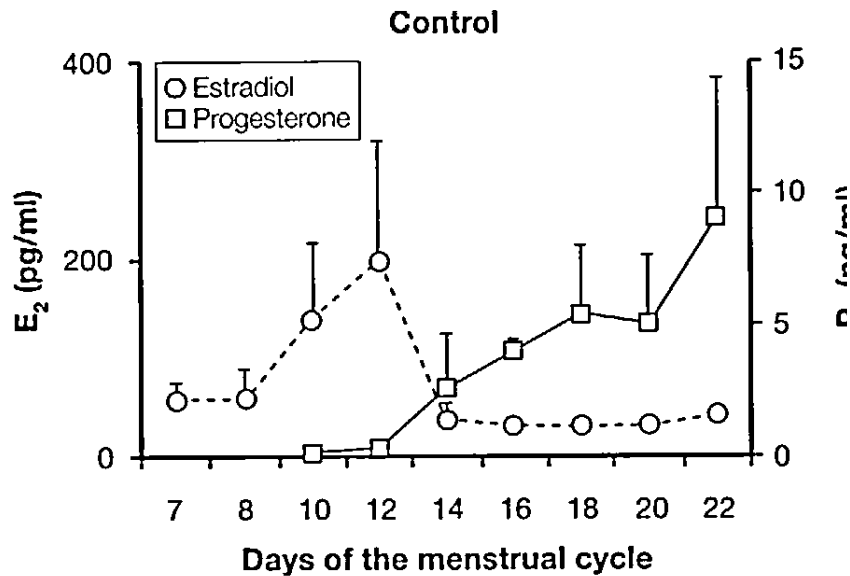
Agenda

- ¿Cal que els ACO tinguin estrogen?
- ¿Porque no emprem estrógens naturals?
- ¿Como millorem el control del cicle?
- ¿Com modifiquen la seguretat?
- **¿ I la eficacia?**

Efecte anovulatori de NOMAC

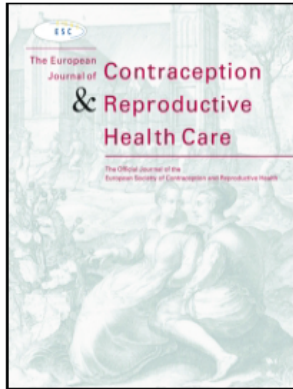


Efecte anovulatori de Dienogest



Eficàcia dels preparats amb E₂-NOMAC

Población	Índice Pearl	Gestión de los olvidos
1591 E2 NOMAC	0.38 (0.10-0.97)	Se permitió el olvido de 1 comprimido (en cualquier momento del tto), o 2 comprimidos (días 8-17) ambos sin necesidad de usar el preservativo
535 EE2 DRSP	0.81 (0.17-2.35)	Se permitió el olvido de 1 comprimido (días 8-14) sin necesidad de usar preservativo



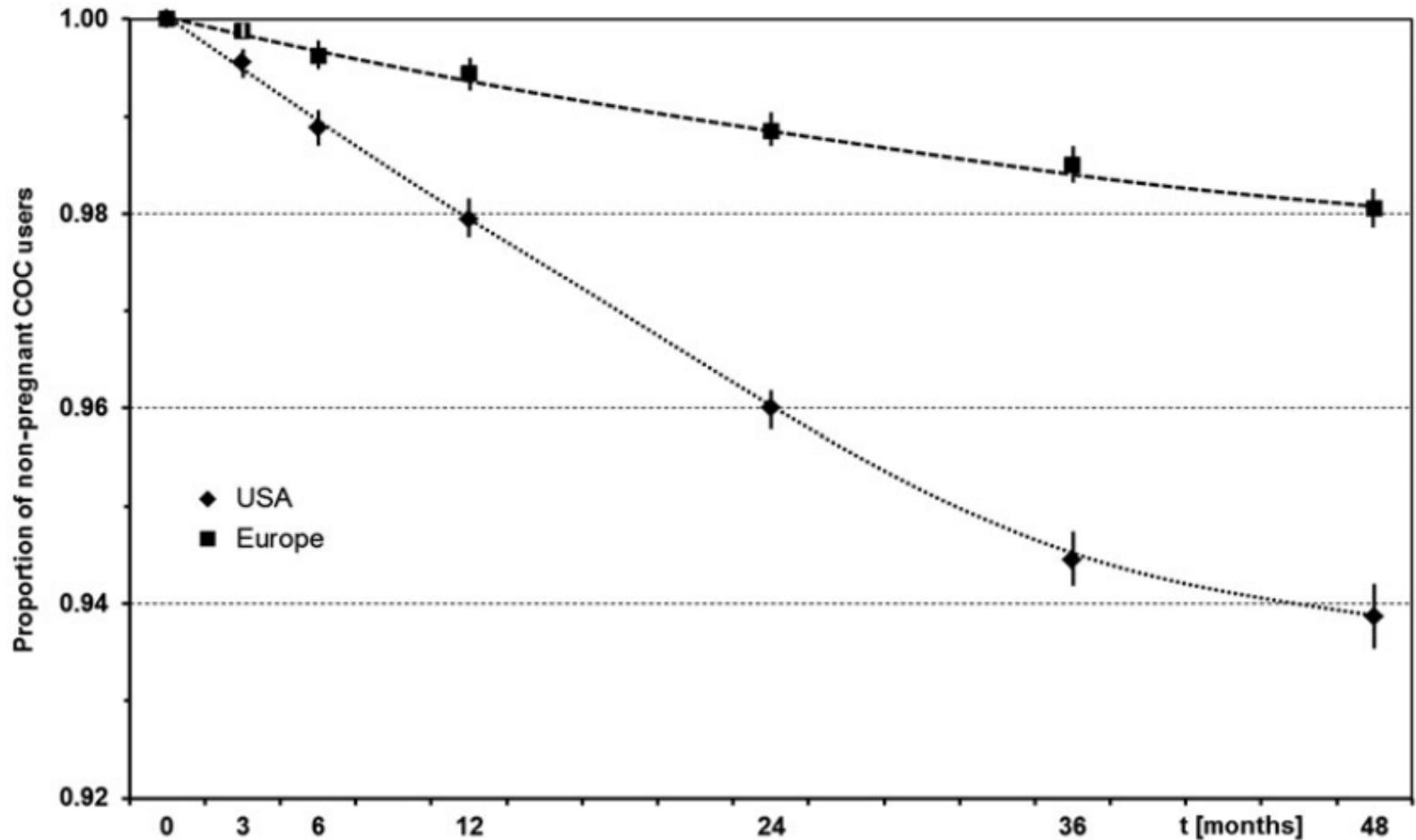
The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care

ISSN: 1362-5187 (Print) 1473-0782 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iejc20>

Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study

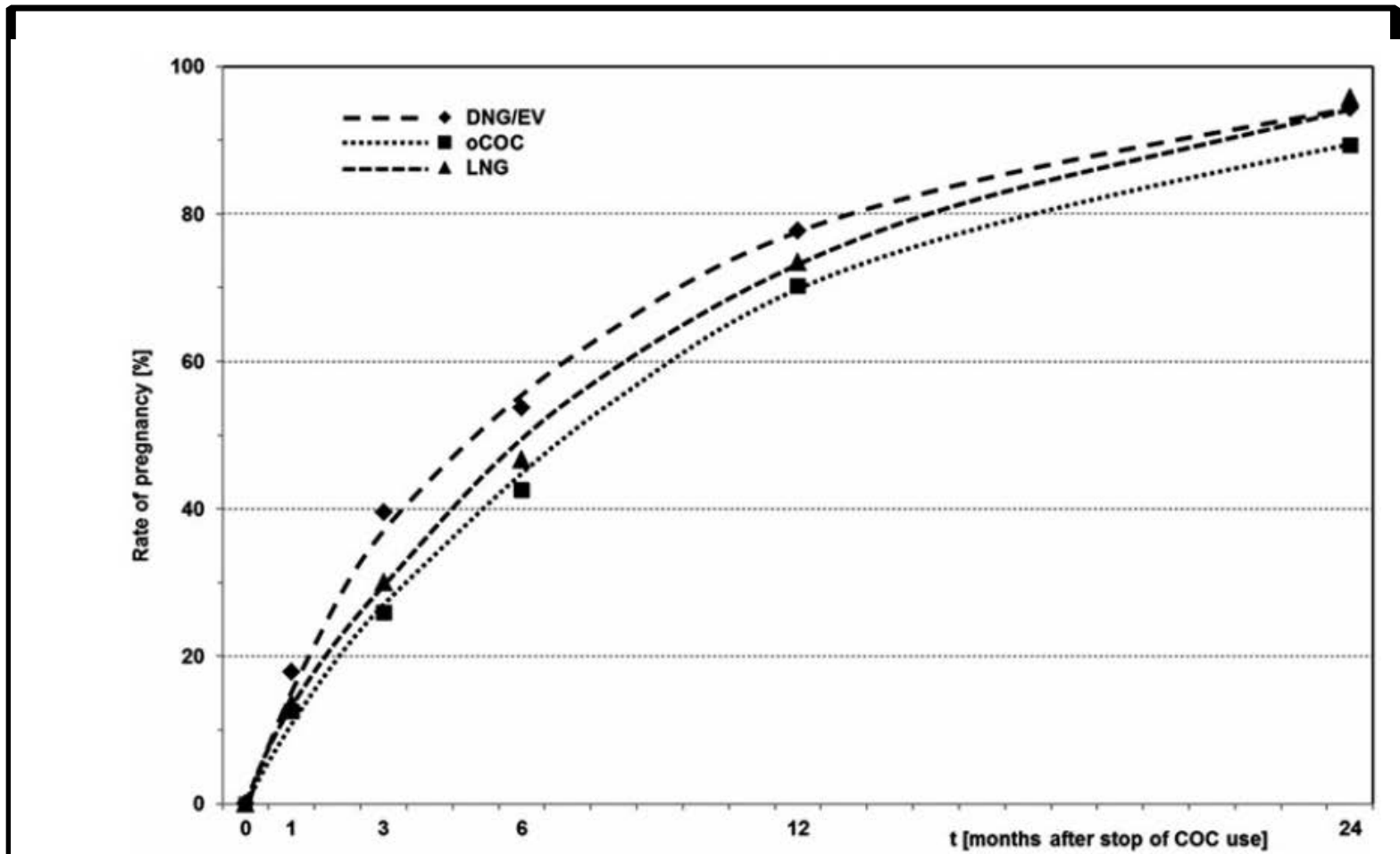
Clare Barnett, Christine Hagemann, Jürgen Dinger, Thai Do Minh & Klaas Heinemann

Protecció contraceptiva: Taules de vida



Life-table estimate of contraceptive failure by geographical region; Point estimates and 95% confidence intervals; lines are interpolated

Reversibilitat: Taxa acumulativa d'embaràs



2. Cumulative rate of pregnancy over time: women aged 25 to 34 by COC cohort.

Conclusions

- Els preparats amb estrògen natural indueixen cicles mes “amables” amb una incidència mes alta d’amenorrea, regles curtes i escasses
- Tant els marcadors subrogats com les dades epidemiologiqués disponibles sugereixen una major seguretat vascular comparat amb preparats amb EE2
- Els ACOs combinats amb estrogens naturals ofereixen una eficàcia igual o superior als que contenen EE2
- Els criteris de seguretat vascular han de ser els mateixos que amb els preparats amb EE2

Moltes gracies!!

UAB

 HOSPITAL DE LA
SANTA CREU I
SANT PAU
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

 Fundació Puigvert