

# ESTETROL UN ESTEROIDE UNICO

Dr. Marcelo Bianchi P.

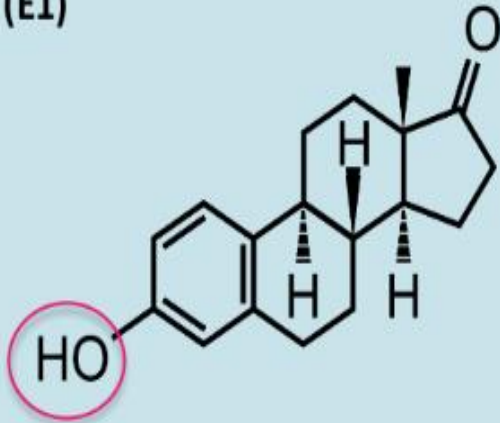
Departamento Ginecología Clínica Meds Chile

XXXI Congreso Chileno de Osteología y Metabolismo Mineral

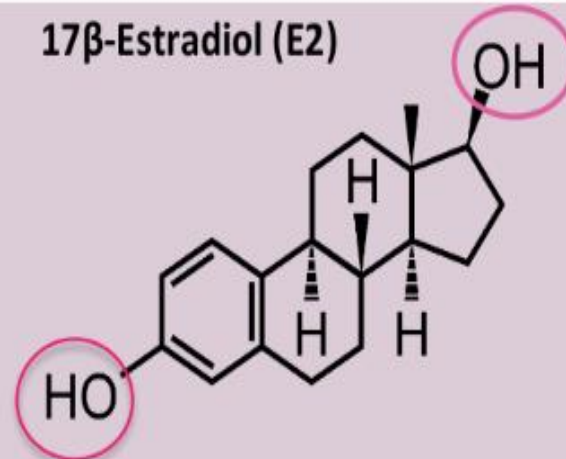


# Estrógenos humanos endógenos

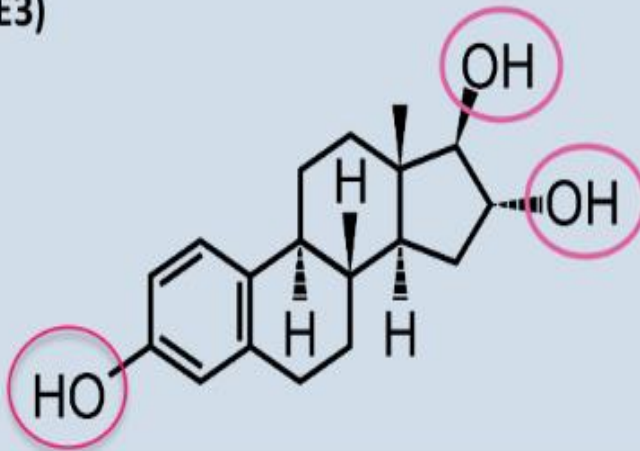
Estrona (E1)



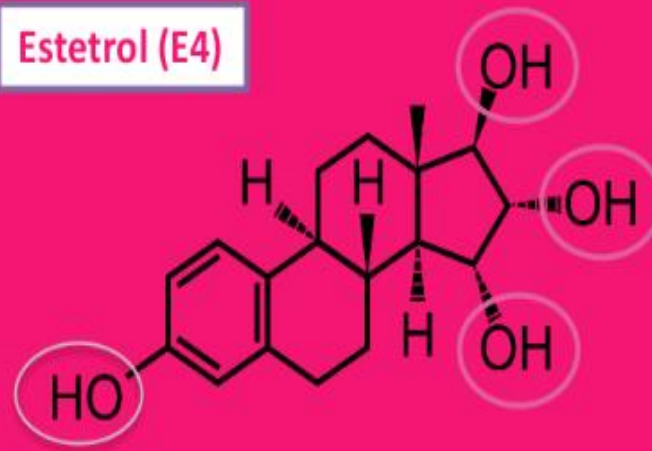
17 $\beta$ -Estradiol (E2)



Estriol (E3)



Estetrol (E4)

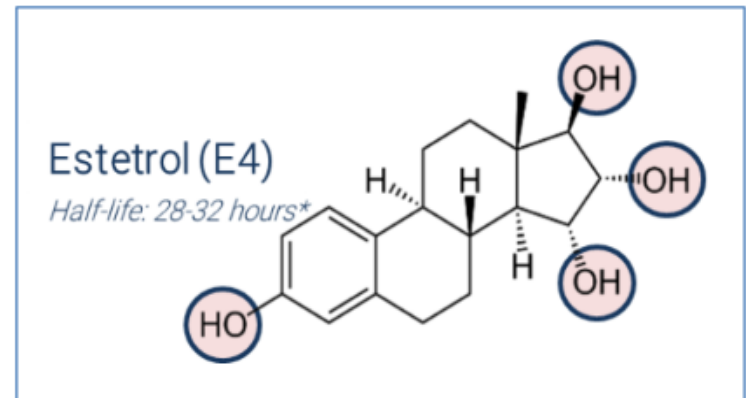


# ESTETROL

Dicsfalusy Lo descubre en 1965

## Características del Estetrol (E4)

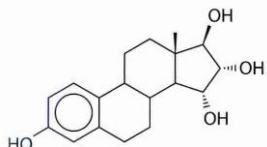
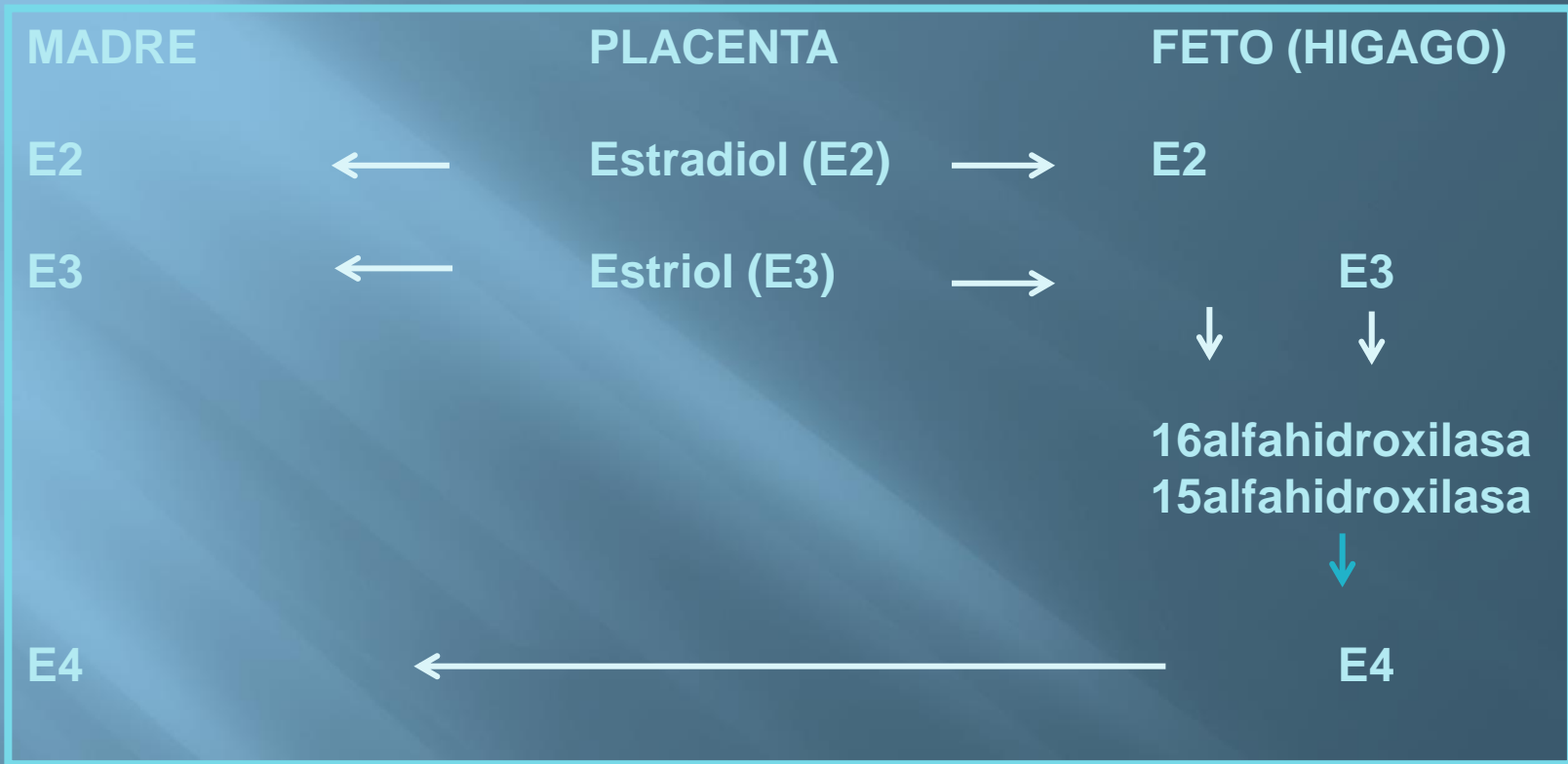
- Estrógeno endógeno producido únicamente por el hígado fetal<sup>1,2</sup>
- Cruza la placenta<sup>1-3</sup>
- Presente en el plasma fetal y materno<sup>1,2,3</sup>
- Presente en la orina materna en la novena semana de gestación<sup>2</sup>
- Excreción predominantemente urinaria<sup>2</sup>
- Semivida muy prolongada (28 horas)<sup>2</sup>
- No se convierte en estriol o estradiol<sup>2</sup>
- Mecanismo de acción diferente



\*Datos muy variables, dependiendo del tamaño de la partícula

1. Tulchinsky D, et al. J Clin Endocrinol Metab 1975;40:560-67;
2. Coelingh Bennink HJ, et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1:47-58;
3. Coelingh BF, et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1:69-72;
4. Coelingh Bennink HJ, et al. Menopause 2017;24:677-85;

# ESTETROL SINTESIS IN VIVO



E<sub>4</sub> Estetrol

Casi no sufre metabolización

No se conocen metabolitos activos en el humano

No se convierte en estriol ni estradiol

# Farmacocinética de E4 vs. E2

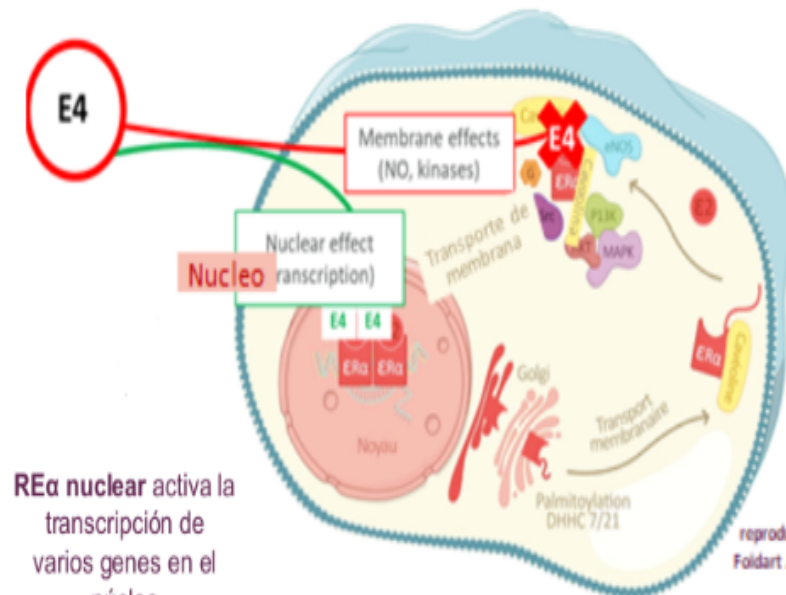
	<b>E4</b>	<b>E2</b>
<b>Biodisponibilidad oral</b>	>70 %	1 % (rápida metabolización)
<b>T1/2</b>	28 a 32 h	1 a 2 horas 10 a 12 horas (micronizado)
<b>Fijación a proteínas circulantes</b>	BAJA E INESPECÍFICA No se une a la SHBG Fracción activa libre: ≥ 50 %	ALTA SHBG (37 %) y Albumina (61 %) Fracción activa libre: 1-2 %
<b>Enzimas del citocromo P450</b>	No inhibición	Inhibición
<b>Metabolitos activos</b>	Ningún metabolito activo	Metabolitos activos: E1, E3
<b>Excreción</b>	Vía urinaria	Vía biliar



# Farmacodinámica y mecanismo de acción de E4

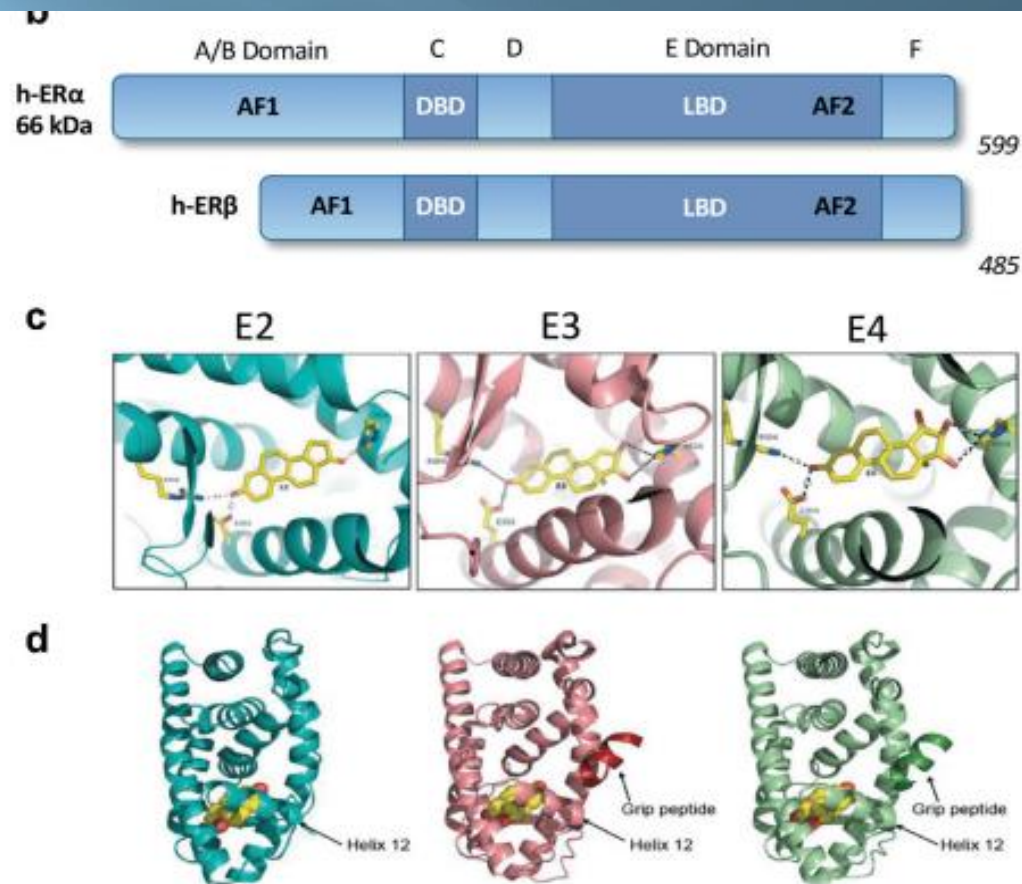
	E4
Receptor Estrogénico (RE)	Afinidad moderada (baja ~5% respecto EE/E2)
-RE $\alpha$ y RE $\beta$	Mayor afinidad por RE $\alpha$ que por los RE $\beta$ (~ 5x)
- RE $\alpha$ núcleo	Activa selectivamente los RE $\alpha$ del núcleo
- RE $\alpha$ membrana	Bloquea los RE $\alpha$ de membrana
Otros receptores	Débiles interacciones con receptores de: <ul style="list-style-type: none"><li>- Glucocorticoides</li><li>- Progesterona</li><li>- Testosterona</li></ul>

**RE $\alpha$  de membrana** forma una plataforma de señalización en la superficie de la célula. Su activación estimula la proliferación celular y la migración.



**RE $\alpha$  nuclear** activa la transcripción de varios genes en el núcleo

# ESTETROL



**Figure 1.** Structure of the four natural estrogens, estrogen receptors ( $\alpha$  and  $\beta$ ) and ligand-binding domains. A: Structure of natural estrogens. E1 and E2: adult estrogens; E3 and E4: fetal estrogens. B: Estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ). Functional domains include the DNA-binding domain (DBD), ligand-binding domain (LBD), and two transcriptional activation functions, AF-1 and AF-2. The A/B domain, at the protein amino terminus (NH<sub>2</sub>), contains AF-1. The C domain binds to DNA motifs (consensus estrogen response elements [EREs]). The D domain (the hinge region) is involved in specific DNA binding and nuclear ER localization. The E domain is the LBD: it interacts with estrogens and selective estrogen receptor modulators (SERMs) and contains the AF-2 region. The carboxy terminus (COOH) is at the F domain. C&D: Ribbon diagrams. ER $\alpha$ -LBD structure complexed with estrogens (blue:E2; red:E3; green:E4). C: Ball-and-stick rendering of the ligand-binding site of the ligands and their interacting residues. Dotted lines: hydrogen bonds. D: LBDs depicted in C and the glucocorticoid receptor-interacting protein 1 (GRIP1) peptide fragment coactivator protein complexed with E3 or E4 only (darker red/green). Ligand: represented as space-filled model. Helix 12 position depicted by an arrow. Panel B adapted from Arnal JF, et al (2017) [3], and panels C and D from Abot A, et al (2014) [48].

# E4: Mecanismo de Acción Único

E4 es el primer estrógeno con actividad selectiva en los tejidos <sup>1</sup>

## Activa los RE $\alpha$ del núcleo:

- Efectos beneficiosos como otros estrógenos.
- En hueso, útero o vagina.

## Inhibe los RE $\alpha$ de membrana:

- Efecto diferente a otros estrógenos.
- Mama, hígado o sistema vascular.





## Documentos

# ESTETROL: DESDE UN ESTRÓGENO FETAL HASTA EL TRATAMIENTO DE LA MENOPAUSIA

*Marcelo Bianchi P.*

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.

## RESUMEN

Estetrol es un esteroide estrogénico sintetizado exclusivamente por el hígado fetal, que traspasa a la circulación materna por la placenta. Descrito por primera vez por Diczfalusy en 1965. Desde esa fecha se han realizado diversas investigaciones preclínicas. En los últimos años, el interés por el estetrol ha aumentado, dado el logro de su síntesis en el laboratorio y la demostración de su buena biodisponibilidad y larga vida media al administrarlo por vía oral a mujeres. Se presenta una revisión de su síntesis, metabolismo y de la información científica existente de sus diferentes efectos en los tejidos estrogénico sensibles en distintos modelos animales.

**PALABRAS CLAVE:** *Estetrol, efecto estrogénico, menopausia, terapia hormonal de reemplazo*

## SUMMARY

Estetrol is an estrogenic steroid synthesized exclusively by the fetal liver. It crosses over from the placenta to the maternal circulation. It was first described in 1965 by Diczfalusy and from this date onwards, several preclinical investigations have been carried out. In recent years, the interest for estetrol has been growing due to its laboratory synthesis and the demonstration of its good bioavailability together with its long half life, when administered orally to women. A review of its synthesis, metabolism and existing scientific information on its different effects on estrogen sensitive tissues, in a variety of animal models, is here presented.

**KEY WORDS:** *Estetrol, estrogenic effect, menopause, hormonal replacement therapy*

## INTRODUCCIÓN

El esteroide estrogénico estetrol (E4) fue descrito en 1965 por Diczfalusy y cols (1). En los años siguientes diversos investigadores demostraron que esta molécula con 4 grupos hidroxilo (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>) era sintetizada en forma exclusiva por el hígado fetal durante el embarazo humano (2-3) y traspasada a la circulación materna por la placenta (Figura 1).

El E4 puede ser detectado ya a las 9 semanas de embarazo en la orina materna alcanzando altas

concentraciones en el plasma materno en el segundo trimestre con un aumento sostenido hasta el momento del parto (4). Los niveles de E4 no conjugado en el plasma fetal en el momento del parto son 12 a 19 veces mayores que en la madre. La concentración en el líquido amniótico corresponde a un tercio de la fetal, pero 5-6 veces mayor que la del plasma materno (5). Casi no sufre cambios metabólicos, siendo eliminado por la orina como monoglucuronido, no participando de la circulación entero-hepática.

# Acción tisular selectiva y fisiología de E4



## A nivel cerebral: *agonista de estrógeno*

- Efectos neuroprotectores<sup>1</sup> y prevención de sofocos y otros síntomas vasomotores<sup>2</sup>
- Efecto inhibitor central y dosis dependiente de FSH y LH<sup>1</sup>



## A nivel óseo: *agonista de estrógeno*

- Efectos de preservación ósea dosis dependiente: potencial fármaco para la prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas<sup>2</sup>



## A nivel de útero, endometrio y vagina: *agonista de estrógeno*

- Proliferación epitelial dosis dependiente: tratamiento de la atrofia urogenital en mujeres postmenopáusicas<sup>1,2</sup>
- Inhibición de la ovulación: Uso como componente estrogénico en ACO<sup>1</sup>



## A nivel de mama: *antagonista de estrógeno en presencia de E2*.

- Reduce la proliferación de células de cáncer de mama: papel como SERM pero con menos efectos adversos que el TMX.<sup>1</sup>

1. Fruzzetti F, et al. J Clin Med 2021.

2. Coelingh Bennink HJ, et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1:47-58.

# Acción tisular selectiva y fisiología de E4



## A nivel hepático: *Estrogenicidad baja, efecto neutro*

- No inhibe las enzimas del citocromo P450: no interacciones farmacológicas<sup>1</sup>
- Bajo impacto en la síntesis de SHBG<sup>1</sup>
- Impacto mínimo en la hemostasia<sup>2</sup>



## A nivel vascular (células endoteliales): *Estrogenicidad baja, efecto neutro.*

- Mejora de la producción de NO, produce vasodilatación y previene la aterosclerosis, la proliferación neointimal y la hipertensión<sup>3</sup>

## Otros:

- La excreción urinaria y no biliar: no mayor riesgo de enfermedades hepatobiliares<sup>1</sup>
- Débiles interacciones con otros receptores sugiere un bajo riesgo de efectos secundarios<sup>1</sup>
- Buen control del ciclo menstrual<sup>4</sup>
- Efectos limitados sobre los parámetros endocrinos y metabólicos<sup>5</sup>
- Buen control del peso<sup>6</sup>

1. Coelingh Bennink HJ, et al. *Climacteric* 2008; 11 Suppl 1:47-58;

2. Kluff C et al. *Contraception* 2017;95:140-47

3. Fruzzetti F, et al. *J Clin Med* 2021.

4. Apter D et al. *Contraception* 2016;94:366-73.

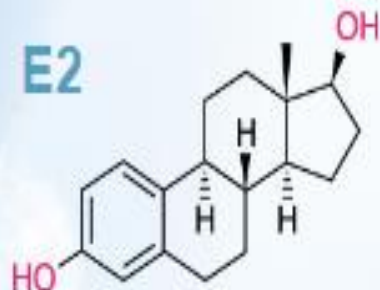
5. Mawet M et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20:463-75.

6. Apter D et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017;22:260-67.



# Estrógenos en anticoncepción

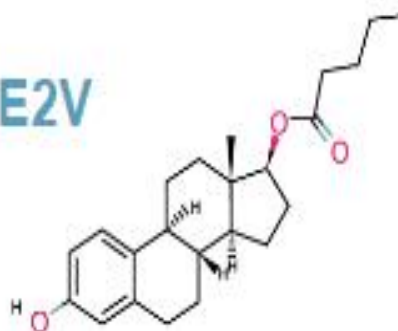
E2



El estrógeno más potente y común en la mujer en edad reproductiva. Secretado por los ovarios.

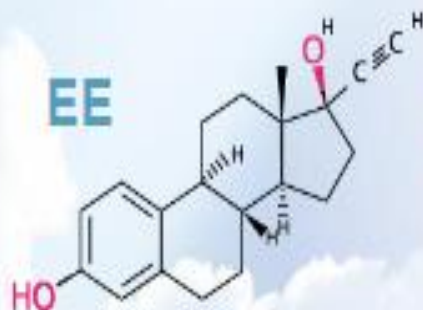
Biodisponibilidad oral: <5%.  
Vida media (administración oral): 13-20 horas.

E2V



Convertido a E2 tras su administración oral.  
Biodisponibilidad oral: <5%.  
Vida media (administración oral): 13-20 horas.

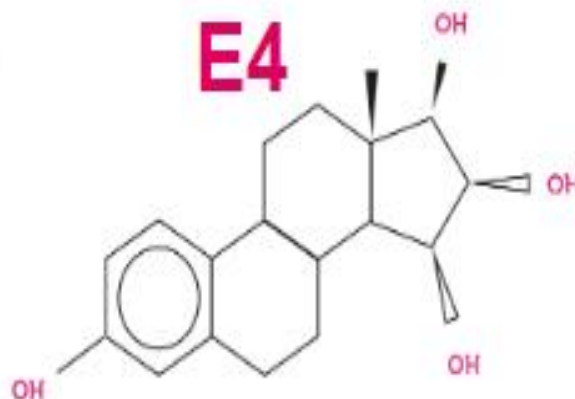
EE



Estrógeno sintético derivado de E2.

Biodisponibilidad oral ~50%.  
Vida media (Administración oral): 13-27 horas.

E4



Estrógeno endógeno sintetizado por el hígado fetal humano, presente únicamente durante el embarazo.

Biodisponibilidad oral > 70%.  
Vida media (Administración oral): 24-28 horas.

# El nuevo rumbo de la anticoncepción

Historia de los estrógenos en la anticoncepción hormonal combinada:

1960

Aparición de EE.

2000

Aparición de COCs con valerato de estradiol (E2V).

2022

1970

Reducción de la dosis de EE.  
Primera píldora de solo gestágenos.

2010

Aparición de COCs con estradiol (E2).

E4 PRIMER  
NEST

EE es seguro, pero aumenta la producción hepática de varios factores de coagulación.

Los estrógenos son útiles para estabilizar el endometrio, regular el sangrado menstrual y reducir el desarrollo folicular.

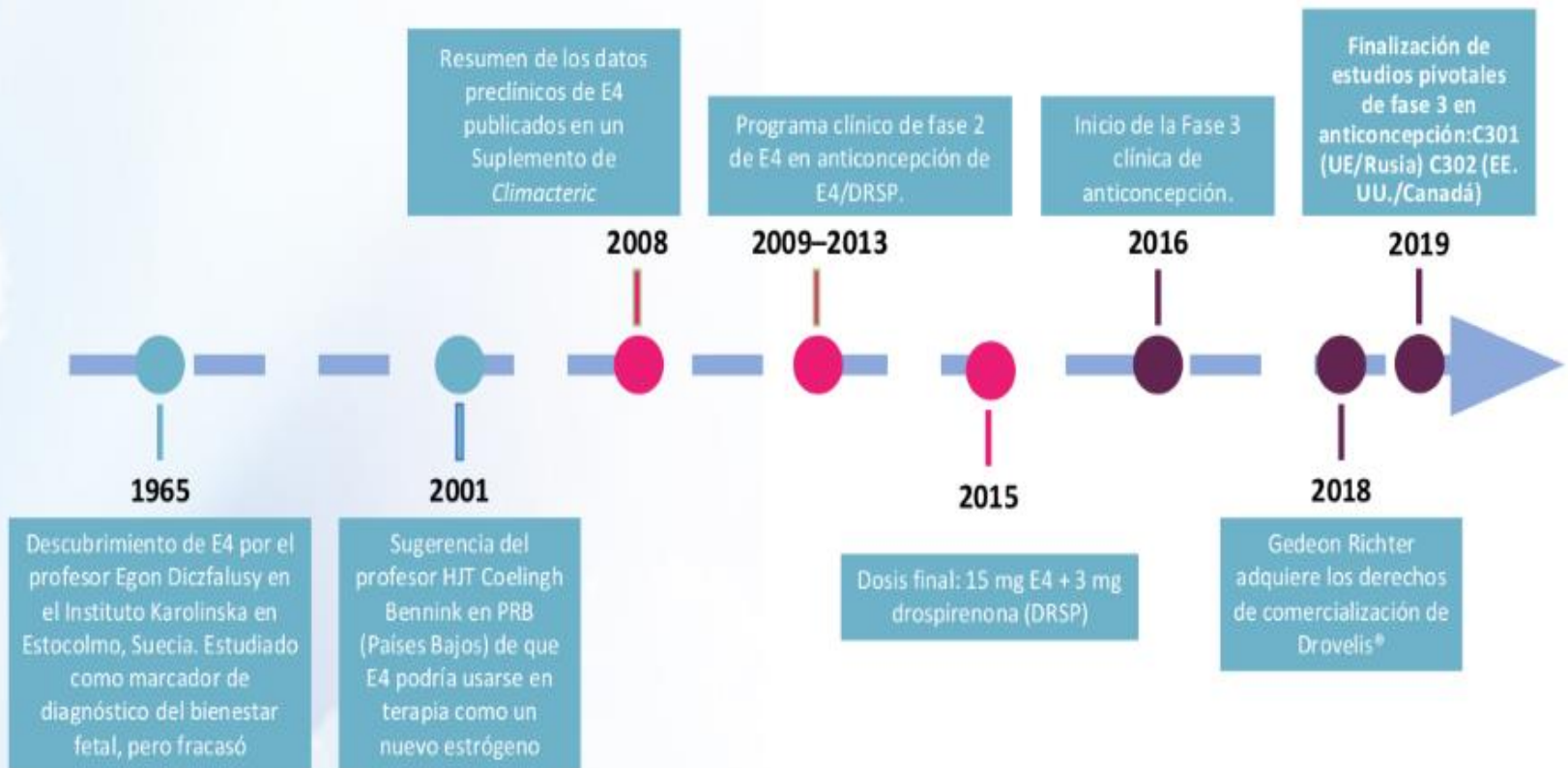
COCs con E2V y E2 presentan un control del ciclo aceptable pero subóptimo.

EE: etinilestradiol / E4: estetrol / COC: anticonceptivo oral combinado / E2V: valerato de estradiol

Apter D, et al. Contraception. 2016 Oct;94(4):366-73 / Fruzzetti F, et al. J Clin Med. 2021;10(23):5625. Published 2021 Nov 29. / Morimont L, et al. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Dec 9;12:769187.



# E4, Primer NEST en anticoncepción



## Fase 2 Dose-Finding : Búsqueda de dosis E4 y de Combinación

Estudio	Inhibición función ovárica <sup>1</sup>	Control del ciclo <sup>2</sup>
Dosis E4?	5 mg , 10 mg, 15 mg , 20 mg	
E4 + ?	DRSP / LNG	DRSP / LNG
Comparador	EE/DRSP (Yaz®)	E2V/DNG (Qlaira®)
Resultados	Inhibición de de la ovulación alcanzada a partir de 10 mg	Patrón óptimo de sangrado/manchado con E4/DRSP: 15/3 mg

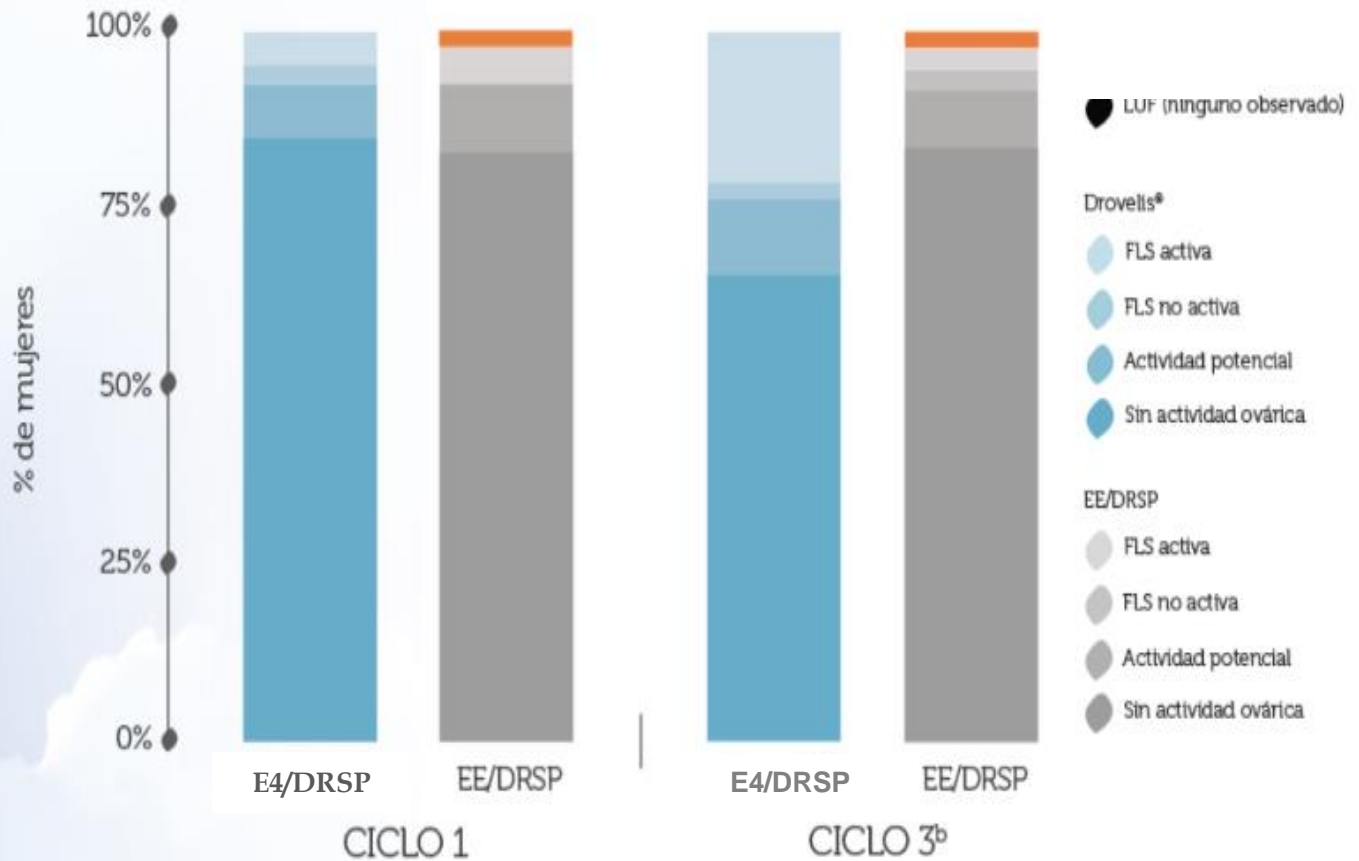
**Selección dosis final: E4 15mg / DRSP 3 mg**

1.Duijkers et al. *EurJContraceptReprod*2015 (20):6, 476-489

2.Apter D et al. *Contraception*. 94 (2016 ) 366-73

# Eficacia anticonceptiva

Porcentaje de mujeres tratadas con Drovelis® (n=41) o EE 20ug/DRSP 3 mg (n=41), datos obtenidos mediante el valor Hoogland de inhibición de la ovulación.



Inhibición de la ovulación y supresión de la función ovárica adecuada y similar a ACOs con EE/DRSP disponibles en el mercado.

Se observó la ovulación de la misma participante en ambos ciclos de tratamiento con EE/DRSP.

En el Ciclo 3, algunas participantes abandonaron y no obtuvieron un valor de Hoogland. Los porcentajes fueron calculados en base al número real de participantes que ingresaron a cada ciclo de tratamiento.

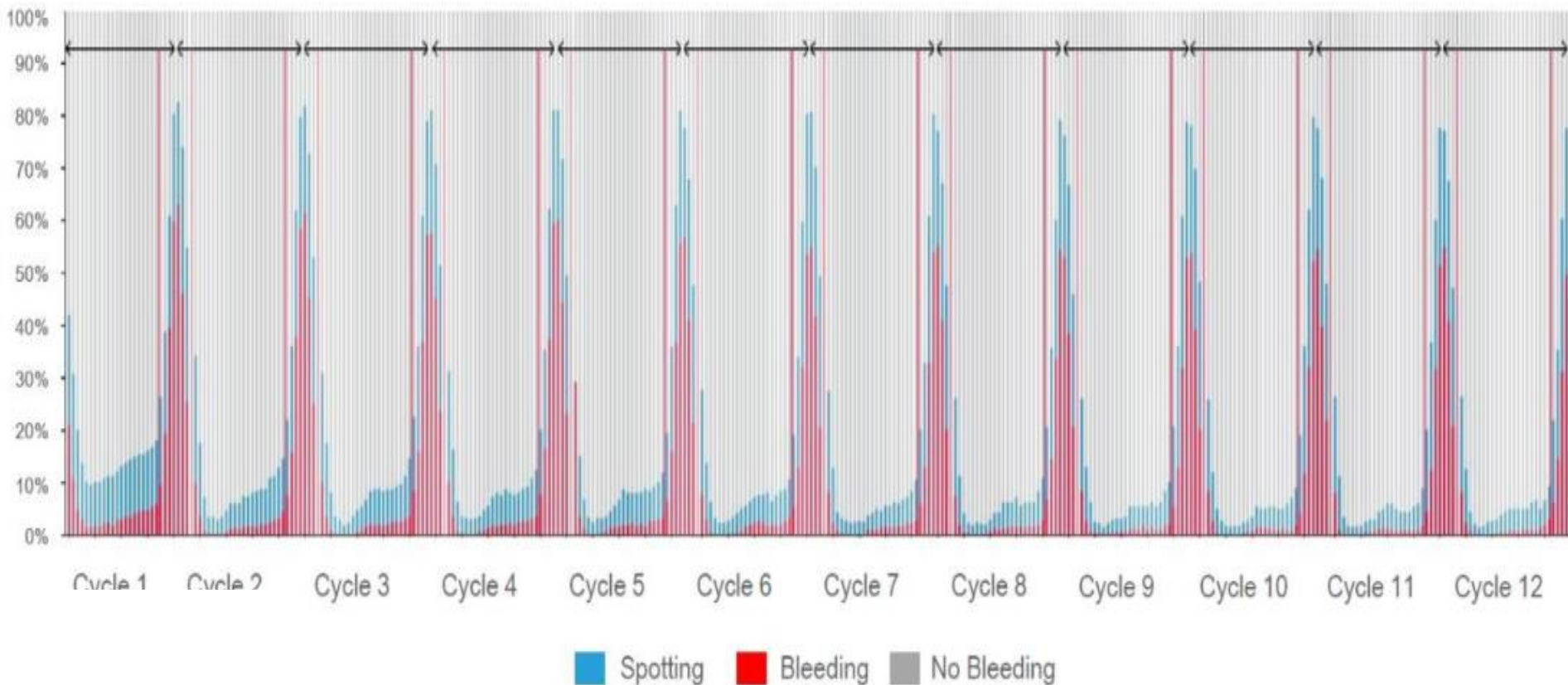
EE, etinilestradiol/ DRSP, drospirenona/ E4, estetrol/ EE, etinilestradiol/ FLS, estructura similar a un folículo/ LUF, folículo luteinizado intacto.

Contraception. 2021 Jun;103(6):386-393

# ESTUDIO FASE 3 : FREEDOM . Patrón de sangrado

Patrón de sangrado altamente predecible.

El sangrado previsto por ciclo se produjo en el 91,9-94,4 % de las participantes.





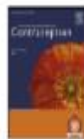
## Parámetros endocrinos y metabólicos



Contents lists available at ScienceDirect

Contraception

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/contraception](http://www.elsevier.com/locate/contraception)



Original Research Article

### Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone<sup>a,\*,b,c</sup>

Christine Klipping<sup>a</sup>, Ingrid Duijkers<sup>a</sup>, Marie Mawet<sup>b</sup>, Catherine Maillard<sup>b</sup>, Adriana Bastidas<sup>a</sup>, Maud Jost<sup>b,c</sup>, Jean-Michel Foidart<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Dinox BV, Groningen, The Netherlands

<sup>b</sup>Euron SRL, An Affiliée's Company of Mirna Pharmaceuticals, Liège, Belgium

<sup>c</sup>University of Liège, Liège, Belgium

#### ARTICLE INFO

Article history:  
Received 11 October 2020  
Received in revised form 18 December 2020  
Accepted 1 January 2021  
Available online xxx

Keywords:  
Combined oral contraceptive  
Drospirenone  
Endocrine  
Estrorel  
Ethinylestradiol  
Metabolic

#### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the effect on endocrine and metabolic parameters of a new combined oral contraceptive (COC) containing estetrol (E4) and drospirenone (DRSP).

**Study design:** Randomized, open-label, controlled, 3-arm, parallel study. Healthy subjects received either E4 15 mg/DRSP 3 mg (E4/DRSP) (n = 38), or ethinylestradiol (EE) 30 µg/levonorgestrel (LNG) 150 µg (n = 29), or EE 20 µg/DRSP 3 mg (n = 31) for 6 treatment cycles. Median percentage change from baseline to cycle 3 and to cycle 6 were evaluated for endocrine parameters, liver proteins, lipid profile, and carbohydrate metabolism.

**Results:** At cycle 6, E4/DRSP treatment had less effect on gonadotropins (follicle stimulating hormone (FSH) +30.5%, luteinizing hormone (LH) -7.5%) compared to EE/LNG (FSH -84.0%, LH -92.0%) and EE/DRSP (FSH -64.0%, LH -90.0%). With E4/DRSP increases in total cortisol (+26.0%) and cortisol binding globulin (CBG) (+40.0%) were less compared to EE/LNG (cortisol +109.0%, CBG +152.0%) and EE/DRSP (cortisol +107.0%, CBG +140.0%). Liver proteins, except CRP, increased, but the effect was less pronounced with E4/DRSP for angiotensinogen (+75.0%) compared to EE/LNG (+170.0%) and EE/DRSP (+206.5%) and for sex hormone binding globulin (SHBG) (-55.0%), compared to EE/LNG (-74.0%) and EE/DRSP (-251.0%). E4/DRSP had minimal impact on lipid parameters; the largest effect was observed for triglycerides (+24.0%), which was less compared to EE/LNG (+28.0%) and EE/DRSP (+65.5%). E4/DRSP had no effect on carbohydrate metabolism.

**Conclusions:** E4/DRSP treatment has limited effects on endocrine and metabolic parameters. The effects on gonadotropins, cortisol, CBG, angiotensinogen, SHBG and triglycerides were less pronounced compared to EE-containing products.

**Implications statement:** Combining E4 15 mg with DRSP 3 mg resulted in a COC with a different metabolic profile in comparison to EE-containing products. The clinical relevance of these findings needs to be further assessed, using clinical endpoints to establish the safety profile of this new COC.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier Inc.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Parámetros hemostáticos



Contents lists available at ScienceDirect

Contraception

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/contraception](http://www.elsevier.com/locate/contraception)



### Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters<sup>a,b</sup>

Jonathan Douxfils<sup>a,b</sup>, Christine Klipping<sup>c</sup>, Ingrid Duijkers<sup>c</sup>, Virginie Kinet<sup>d</sup>, Marie Mawet<sup>d</sup>, Catherine Maillard<sup>d</sup>, Maud Jost<sup>d,e</sup>, Jan Rosing<sup>e</sup>, Jean-Michel Foidart<sup>d,f</sup>

<sup>a</sup>Qualiblood SA, Namur, Belgium

<sup>b</sup>Department of Pharmacy, Namur Thrombosis and Hemostasis Group, Namur Research Institute for Life Sciences, University of Namur, Namur, Belgium

<sup>c</sup>Dinox BV, Groningen, the Netherlands

<sup>d</sup>Euron SRL, an affiliate's company of Mirna Pharmaceuticals, Liège, Belgium

<sup>e</sup>Department of Biochemistry, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

<sup>f</sup>University of Liège, Liège, Belgium

#### ARTICLE INFO

Article history:  
Received 9 February 2020  
Received in revised form 19 August 2020  
Accepted 30 August 2020  
Available online xxx

Keywords:  
Estetrol  
Drospirenone  
Ethinylestradiol  
Levonorgestrel  
Hemostasis  
Contraception  
Activated protein C resistance

#### ABSTRACT

**Objective:** To assess the effect on hemostasis parameters of a new combined oral contraceptive (COC).  
**Study design:** In this randomized, single centre, open-label, exploratory study, healthy women received either 15 mg estetrol/3 mg drospirenone (E4/DRSP) (n = 39), 30 mcg ethinylestradiol/150 mcg levonorgestrel (EE/LNG) (n = 30), or 20 mcg ethinylestradiol/3 mg drospirenone (EE/DRSP) (n = 32) for six 28-day cycles. Blood was collected at baseline, cycle 3, and cycle 6. Median change from baseline was evaluated for procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic parameters, and for sex hormone-binding globulin (SHBG).

**Results:** Median change of endogenous thrombin potential (ETP) based activated protein C sensitivity resistance (APCr) at cycle 6 was +30% for E4/DRSP, +165% for EE/LNG (p-value <0.05 vs E4/DRSP), and +219% for EE/DRSP (p-value <0.05 vs E4/DRSP). Changes to prothrombin fragment 1 + 2 and SHBG for E4/DRSP, EE/LNG, and EE/DRSP were +23%, +71%, and +64% (p-value <0.05 vs E4/DRSP); and +55%, +74% and +251% (p-value <0.05 vs E4/DRSP), respectively. At cycle 6, changes to other hemostasis parameters for E4/DRSP were similar or smaller than for EE/LNG or EE/DRSP.

**Conclusion:** In this study, changes in hemostasis parameters after treatment with 6 cycles of E4/DRSP were smaller or similar to those observed for EE/LNG. Similar, but more pronounced changes were also observed versus EE/DRSP, which supports the hypothesis that the effect of COCs on hemostasis parameters is mainly mediated by the estrogenic component. Further studies are needed to provide more insight into the venous thromboembolic risk of E4/DRSP.

**Implications statement:** This study reports that the effects on hemostasis parameters of a COC containing 15 mg E4/3 mg DRSP are less or similar to those for EE/LNG or EE/DRSP. It also demonstrates that the choice of estrogen modulates the effects of COCs on hemostasis parameters.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.



E4/DRSP: menor impacto en los parámetros de la hemostasia

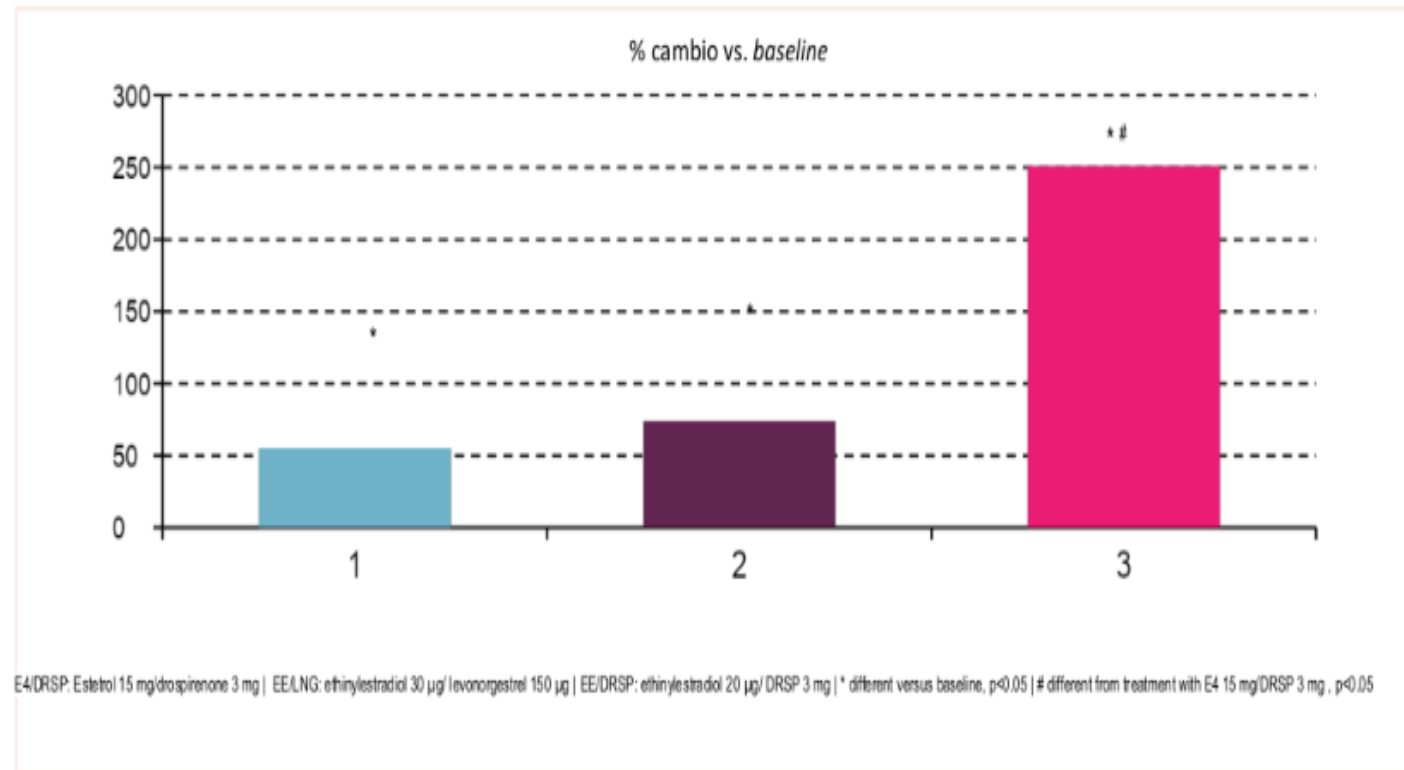
Parámetro	Tratamiento E4/DRSP n=38 EE/LNG n=29 EE/DRSP n=31	Valor basal	Valor ciclo 6	% cambio vs basal
<i>Marcador coagulación:</i> Frag 1 +2 (protrombina)	E4/DRSP	0,133	0,151	23 <sup>†</sup>
	EE/LNG	0,111	0,184	71 <sup>*</sup>
	EE/DRSP	0,114	0,191	64 <sup>*</sup>
<i>Anticoagulante:</i> Proteína S (%)	E4/DRSP	93	89	-4
	EE/LNG	105	96	-5 <sup>†</sup>
	EE/DRSP	104	74	-30,5 <sup>*</sup>
<i>Marcador coagulación:</i> Resistencia a P.C a	E4/DRSP	1,67	2,09	30 <sup>†</sup>
	EE/LNG	1,49	3,35	164,5 <sup>*</sup>
	EE/DRSP	1,37	4,50	218,5 <sup>*</sup>

<sup>†</sup> : p<0,05 vs basal

<sup>\*</sup>: p<0,05 vs E4/DRSP

# Parámetros endocrinos y metabólicos

Perfil hepático: porcentaje de cambio de la concentración de SHBG en plasma tras 6 ciclos de tratamiento

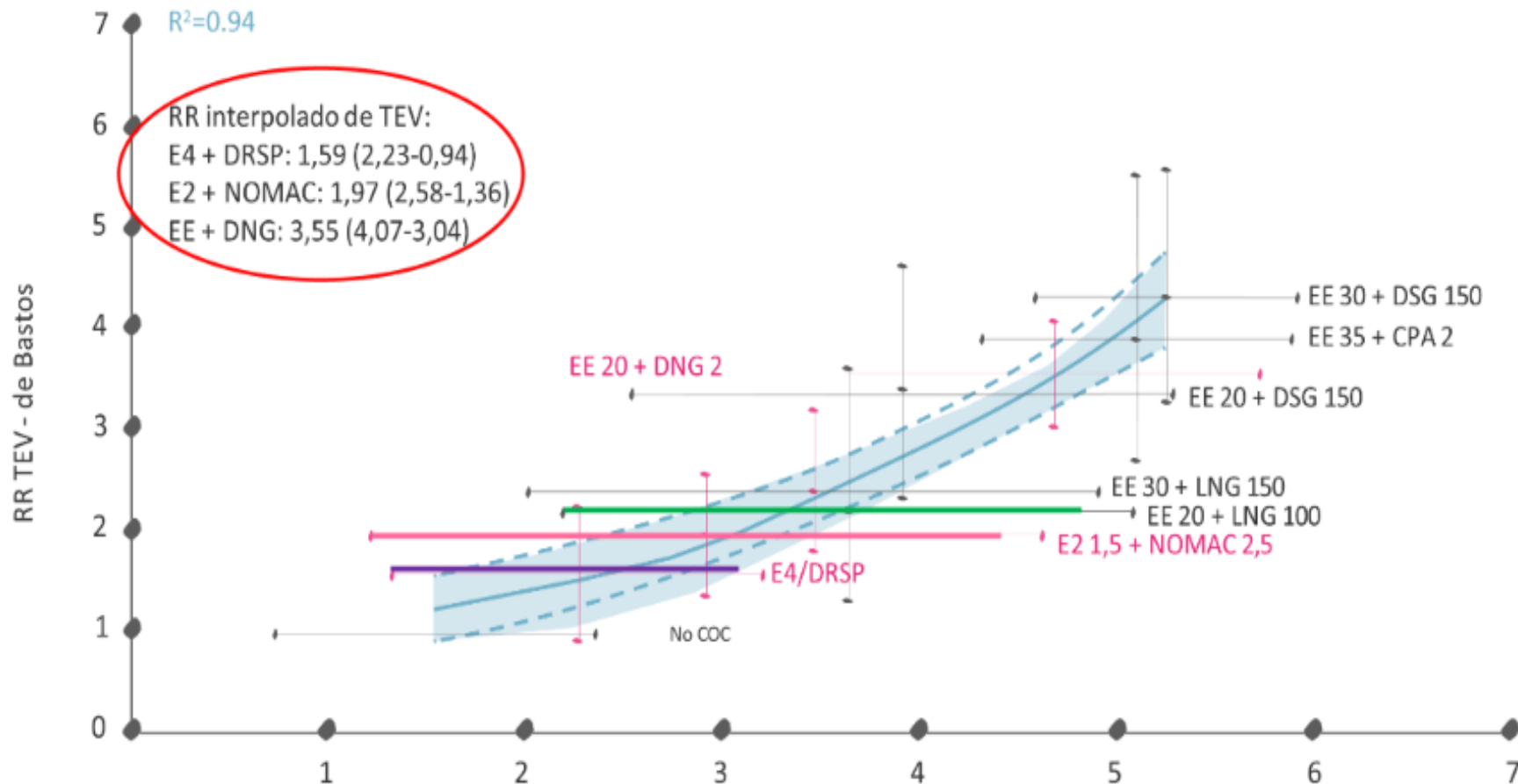


SHBG biomarcador que mejor refleja la estrogenicidad hepática

\* p<0,05 vs basal  
# p<0,05 vs E4/DRSP

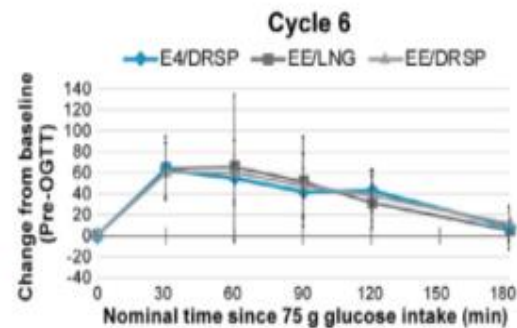
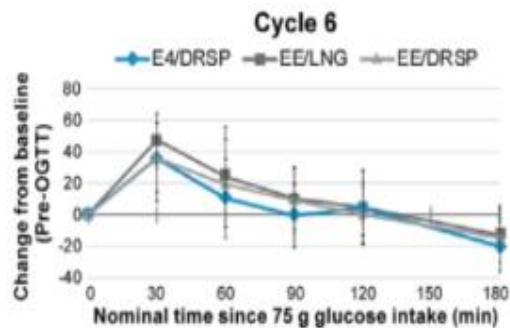
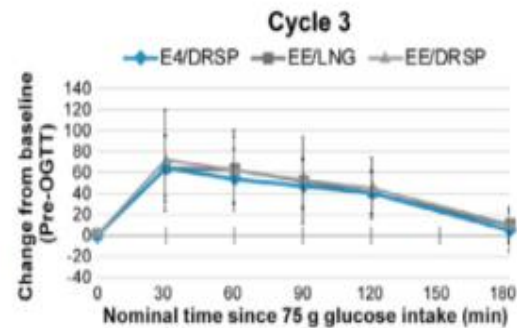
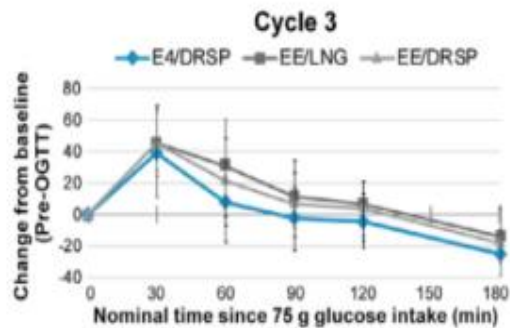
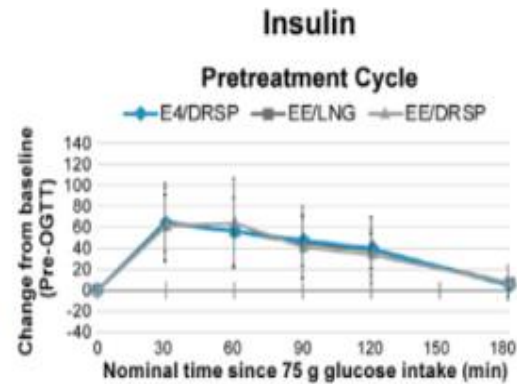
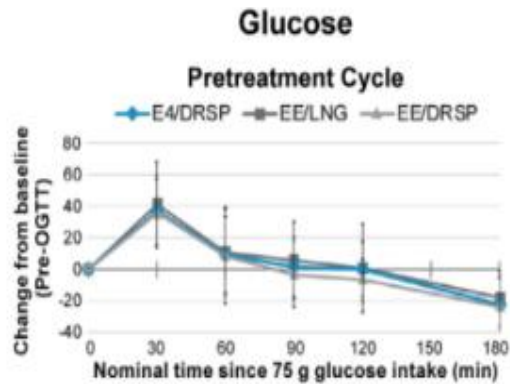
# E4/DRSP, efecto en la APCsr (marcador de trombogenicidad)

E4/DRSP parece asociarse con un riesgo de TEV menor o similar a EE/LNG



El nAPCs se ha modelizado vs. el riesgo relativo (RR) de TEV, como en De Bastos et al. 2014. Sobre la base de este modelo matemático, se ha interpolado el RR de los anticonceptivos orales combinados no incluidos en el metaanálisis inicial, es decir, EE/DNG, E2/NOMAC y E4/DRSP. Para EE/DNG y E2/NOMAC, el RR interpolado corresponde al RR ajustado observado en el metaanálisis de Dinger et al. 2016 y en el estudio PRO-E2 para E2/NOMAC

# Parámetros endocrinos y metabólicos



**Percentage change from baseline at treatment cycle 3 day 24 for carrier proteins, lipoproteins, bone biomarkers, and growth and steroid endocrine parameters (ITT population)**

<i>Parameter</i>	<i>5 mg E<sub>4</sub>/DRSP n = 17</i>	<i>10 mg E<sub>4</sub>/DRSP n = 19</i>	<i>20 µg EE/DRSP n = 20</i>	<i>5 mg E<sub>4</sub>/LNG n = 18</i>	<i>10 mg E<sub>4</sub>/LNG n = 17</i>	<i>20 mg E<sub>4</sub>/LNG n = 18</i>
SHBG	7.9 (26.2)	44.5 (34.1)	306.3 (117.7)	- 69.0 (11.8)	- 64.8 (11.9)	- 44.2 (18.0)
CBG	17.1 (16.6)	28.1 (19.6)	170.3 (75.6)	- 6.9 (17.2)	5.9 (13.3)	25.2 (25.0)
Ceruloplasmin	8.2 (12.2)	16.1 (11.1)	69.0 (22.9)	- 5.4 (14.6)	0.7 (9.9)	16.2 (6.1)
HDL-cholesterol	8.1 (14.0)	5.6 (11.5)	15.2 (11.3)	- 16.9 (20.7)	- 11.9 (14.1)	- 19.0 (10.9)
LDL-cholesterol	6.7 (20.7)	6.3 (18.3)	- 9.2 (22.1)	- 5.9 (16.1)	- 13.8 (20.2)	8.9 (17.9)
Total cholesterol	5.2 (9.8)	5.0 (9.6)	4.9 (10.3)	- 12.8 (9.1)	- 15.5 (14.4)	- 7.6 (9.1)
Triglycerides	6.4 (36.7)	10.0 (48.5)	61.2 (51.2)	- 24.6 (33.7)	- 29.7 (26.5)	- 27.4 (16.5)
ASAT/SGOT	- 4.0 (11.9)	2.0 (22.1)	- 9.6 (25.6)	- 11.6 (24.9)	- 12.4 (21.9)	- 13.3 (18.6)
Alkaline phosphatase	- 11.3 (6.6)	- 17.6 (8.6)	- 20.6 (11.8)	- 7.5 (12.5)	- 5.8 (14.9)	- 4.7 (12.5)
γGT	- 4.8 (18.5)	- 8.2 (14.6)	- 11.0 (20.9)	- 0.6 (19.8)	3.6 (16.0)	2.7 (17.7)
C-telopeptide	- 8.6 (16.8)	- 13.4 (20.2)	- 34.9 (17.8)	- 6.4 (22.5)	- 12.4 (23.0)	- 22.4 (18.8)
Osteocalcin	- 10.4 (11.1)	- 16.3 (11.9)	- 22.3 (11.7)	- 4.1 (16.6)	0.8 (19.7)	- 13.0 (16.1)
IGF-I	- 5.9 (10.8)	- 11.5 (17.7)	- 41.9 (14.0)	1.4 (7.4)	3.4 (20.0)	- 8.8 (12.0)
IGF-II	- 0.7 (8.4)	- 2.3 (13.1)	4.7 (7.7)	- 0.7 (9.4)	4.8 (18.6)	- 2.2 (6.9)
IGFBP-1	21.1 (52.3)	0.0 (30.6)	190.9 (245.0)	- 7.5 (46.7)	56.5 (251.5)	41.9 (83.8)
IGFBP-3	7.4 (8.0)	1.4 (11.0)	3.9 (12.6)	1.3 (12.4)	2.0 (12.9)	16.3 (11.0)
GH	100.0 (191.6)	314.1 (722.4)	238.4 (508.4)	173.9 (755.1)	357.5 (750.3)	467.7 (1191.3)



# ESTETROL

**ESTETROL Y TERAPIA REEMPLAZO HORMONAL**

**DOSIS 2 – 5 -10 – 15-20- 40 mg**

**Sx Vasomotores 15 mg**

**Genitourinario 15 mg**

**Calidad de Vida 15 mg**



Estetra SPRL. A randomized double-blind placebo controlled phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of estetrol for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women (E4Comfort Study I). EUDRACT 2019-001289-14. Clinicaltrials.gov NCT04209543.

Estetra SPRL. A randomized double-blind placebo controlled phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of estetrol for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women (E4Comfort Study II). Clinicaltrials.gov NCT04090957.

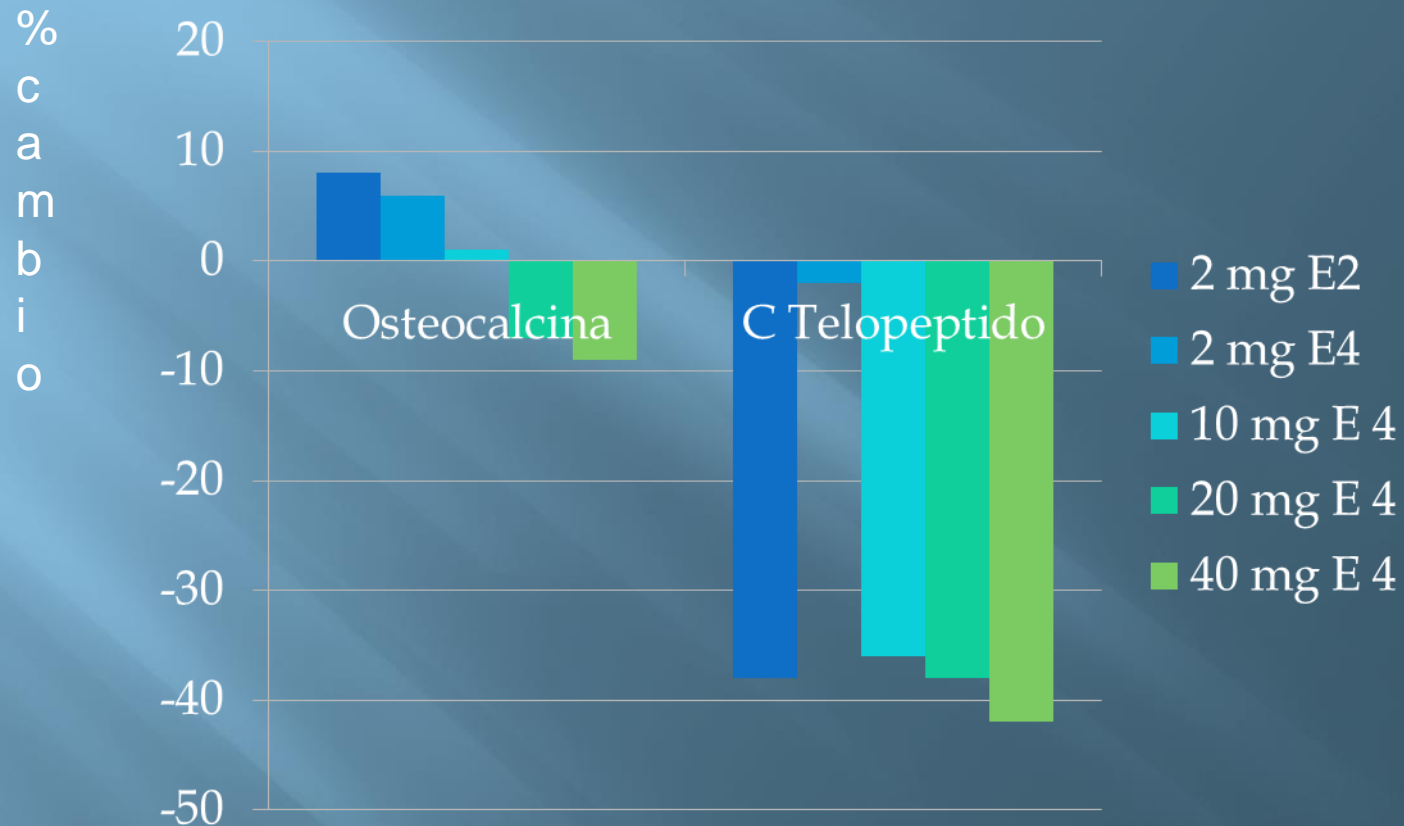
Utian WH, Lobo R, Mawet M, et al. A phase 3 protocol to assess the efficacy and safety of estetrol (E4), a promising new treatment for menopausal vasomotor symptoms. *Menopause*. 2019;26(12):1480.

Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause*. 2020;27(8): 848–857

Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1833–1842.

Coelingh Bennink HJT, Van Moorselaar JA, Crawford ED, et al. Estetrol cotreatment of androgen deprivation therapy in infiltrating or metastatic, castration-sensitive prostate cancer: a randomized, double-blind, phase II trial (PCombi). *Eur Urol Open Sci*. 2021; 28: 52–61

# ESTETROL Y MARCADORES ÓSEOS



Porcentaje de cambio en niveles plasmáticos dps de 28 días de tratamiento

# ESTETROL

## Low thrombin generation in postmenopausal women using estetrol

**Objective:** Estetrol (E4) represents a novel estrogen of interest to relieve vasomotor symptoms. E4 activates the nuclear estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) but antagonizes the estradiol ER $\alpha$ -dependent membrane-initiated steroid signaling pathway.

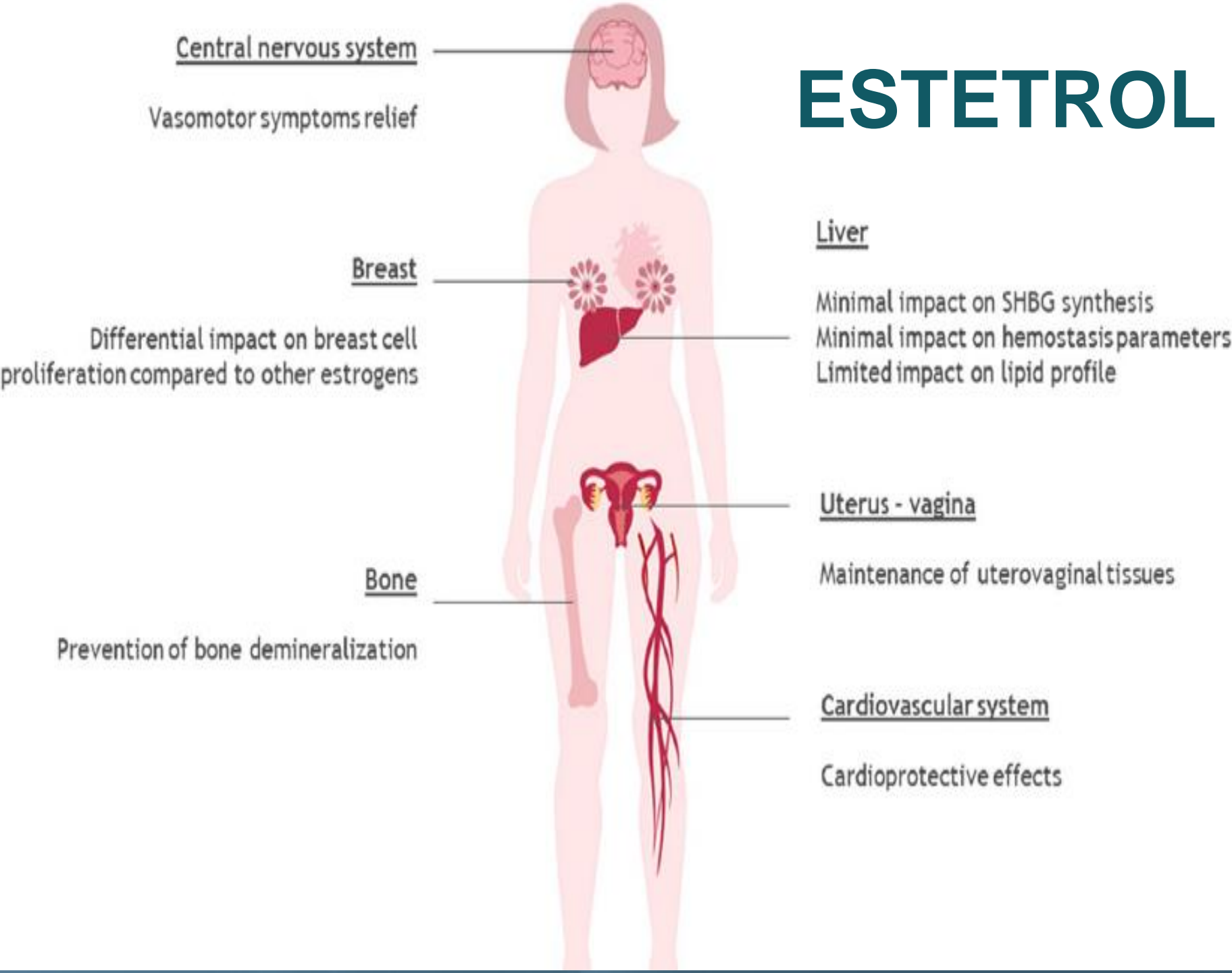
The distinct pharmacological properties of E4 could explain its low impact on hemostasis. This study aimed to assess the effect of E4 on coagulation in postmenopausal women, using the thrombin generation assay (TGA).

**Methods:** Data were collected from a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding study in postmenopausal women. Oral E4 (2.5 mg,  $n = 42$ ; 5 mg,  $n = 29$ ; 10 mg,  $n = 34$ ; or 15 mg,  $n = 32$ ) or placebo ( $n = 31$ ) was administered daily for 12 weeks. Thrombograms and TGA parameters were extracted for each subject at baseline and after 12 weeks of treatment.

**Results:** After 12 weeks of treatment, all treatment groups showed a mean thrombogram ( $\pm 95\%$  confidence interval [CI] of the mean) within the reference ranges, that is, the 2.5th-97.5th percentile of all baseline thrombograms ( $n = 168$ ), as well as for TGA parameters.

**Conclusions:** The intake of E4 15 mg for 12 weeks led to significant but not clinically relevant changes compared to baseline as the mean values ( $\pm 95\%$  CI of the mean) remained within reference ranges, demonstrating a neutral profile of this estrogen on hemostasis.

# ESTETROL



Central nervous system

Vasomotor symptoms relief

Breast

Differential impact on breast cell proliferation compared to other estrogens

Liver

Minimal impact on SHBG synthesis  
Minimal impact on hemostasis parameters  
Limited impact on lipid profile

Uterus - vagina

Maintenance of uterovaginal tissues

Bone

Prevention of bone demineralization

Cardiovascular system


Cardioprotective effects



# FETO ?

## SERM natural fetal



 OpenAI  
ChatGPT



 CHATGPT

My apologies for the confusion. Marcelo Bianchi is a medical doctor specializing in obstetrics and gynecology. He may have expertise or research related to Estetrol (E4) given its relevance to obstetrics and gynecology. If you have a specific question or topic related to Dr. Marcelo Bianchi and Estetrol, please feel free to ask, and I'll do my best to assist you.