

# ESTETROLO: PROPRIETÀ DELLA MOLECOLA E BENEFICI NELLA CONTRACCEZIONE COMBINATA

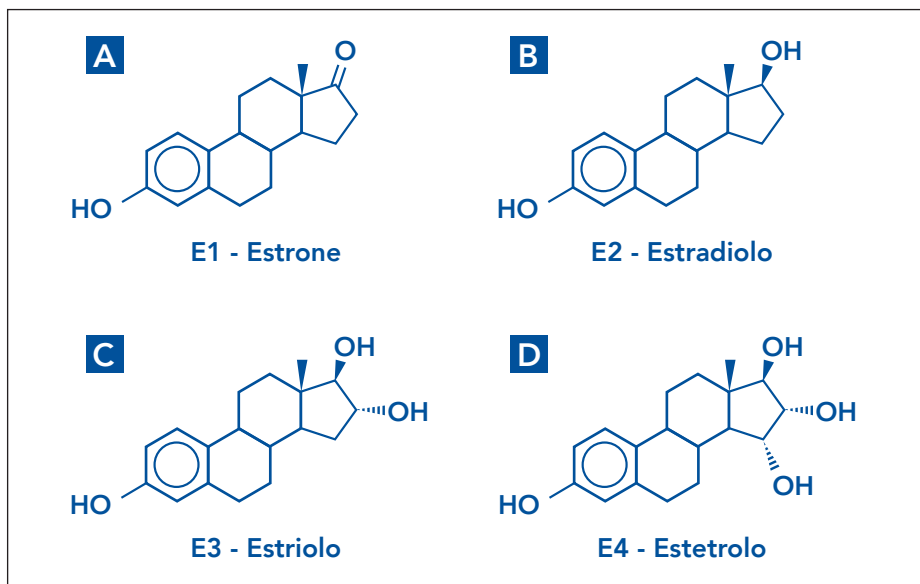
**Alessandra Graziottin**

*Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano*

*Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus*

## Introduzione

L'estetrolo (E4) è uno steroide estrogenico umano prodotto in natura esclusivamente dal fegato fetale per idrossilazione in posizione 15 e 16 di altri due estrogeni naturali, l'estradiolo (E2) e l'estriolo (E3). Tale ormone è sintetizzato dal feto a partire dalla nona settimana di gestazione per tutta la gravidanza fino alla nascita. È in grado di passare nel circolo materno attraverso la placenta (Coeling Bennink et al, 2008). Da un punto di vista chimico, l'E4 è uno steroide con 4 gruppi idrossili (-OH), 2 in più rispetto all'estradiolo (E2), e questo impatta profondamente sulla sua farmacocinetica. Dopo assunzione per via orale, l'E4 viene efficacemente assorbito per più del 70% e la sua emivita è molto lunga, di circa 28-32 ore (sensibilmente più lunga a confronto dell'emivita di E3, 10-20 minuti, o di quella di E2 micronizzato, 10-12 ore ) (Grandi et al, 2020). Per questo motivo, diversamente dagli altri estrogeni naturali, **è un farmaco ideale per una mono-somministrazione giornaliera** (Coeling Bennink et al, 2008).



**Figura 1** - Struttura chimica di estetrol (D) in confronto ad estrone (A), estradiolo (B) ed estriolo (C)

L'E4 non viene metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 e a sua volta non inibisce significativamente (<10%) questi stessi enzimi: ciò comporta minori

interferenze con altri possibili farmaci somministrati in contemporanea (Coeling Bennink et al, 2008). Al contrario di E2, l'E4 è un prodotto finale del metabolismo degli steroidi e non viene riconvertito ad altri estrogeni quali estrone (E1), E1-solfato, E2 o E3. Dopo una singola dose orale di 15 mg di E4, l'escrezione urinaria è la via di eliminazione predominante dopo la coniugazione, con il 69% del composto escreto attraverso l'urina e il 22% attraverso le feci (Visser et al, 2011).

### Estetrolo: il primo NEST

L'E4 è stato il primo composto identificato come **NEST (Native Estrogen with Selective action in Tissues)**: l'E4 si comporta per certi aspetti come un modulatore del recettore estrogenico, ma non come un SERM (Diaz Brinton et al, 2020), che media invece la sua azione attraverso co-attivatori e co-repressori. È infatti un estrogeno selettivo perché ha delle attività peculiari e differenti a seconda della sede del recettore estrogenico, sia esso nucleare o di membrana. L'E4 si è rivelato **agonista sul recettore ER- $\alpha$  nucleare** (come tutti gli steroidi estrogenici) e contemporaneamente **antagonista sul recettore ER- $\alpha$  di membrana**: quest'ultima attività è opposta a quella degli altri estrogeni ed è una caratteristica unica di estetrolo (Abot et al, 2014).

Questa duplice azione è particolarmente importante a livello di organi target specifici, come la mammella, l'endotelio e il fegato. Ad esempio, anche se l'E4 induce alcuni effetti ER- $\alpha$  di membrana mediati nei modelli di tumore mammario, lo fa in misura molto minore rispetto a E2, ed anzi è in grado di antagonizzare le azioni di membrana indotte da E2 (Moriarty et al, 2006). Allo stesso modo, E4 è totalmente privo di effetto di membrana nell'endotelio, ed è in grado di antagonizzare le risposte endoteliali indotte da E2 (Giretti et al, 2014). La molecola svolge, tuttavia, **un'azione vasoprotettiva** inducendo protezione contro iperplasia neointimale, contro l'ateroma, contro ipertensione e rimodellamento arterioso (Guivarc'h et al, 2018), attraverso il suo agonismo sul recettore ER- $\alpha$  nucleare. A livello endometriale manifesta la sua attività estrogenica e induce (attraverso il recettore ER- $\alpha$  nucleare) la normale proliferazione endometriale (Abot et al, 2014). Infine, da studi sugli animali di laboratorio è emerso che il recettore ER- $\alpha$  di membrana gioca un ruolo importante nell'espressione genica di alcune proteine del fegato: **il minimo impatto di E4 sul fegato** (effetto minimo o inesistente sulle SHBG, sull'angiotensinogeno, sui fattori della coagulazione e sui livelli dei trigliceridi nel plasma) potrebbe essere dovuto anche al blocco di questo recettore ER- $\alpha$  di membrana, attraverso un meccanismo non genomico (Hart-Unger et al, 2017).

Sui recettori nucleari, l'E4 ha una moderata affinità per i ER- $\alpha$  e ER- $\beta$ , dimostrando una preferenza 4-5 volte superiore per ER- $\alpha$  (Abot et al, 2014); sebbene E4 interagisca con ER- $\alpha$  nucleare in un modo identico a quello degli altri estrogeni, è meno potente perché determina un'attivazione di ER- $\alpha$  più debole rispetto all'EE e E2. Tuttavia, **la sua selettività generale per i recettori degli estrogeni è molto elevata** e questo comporta un minore rischio di effetti collaterali dovuti a cross-reazioni dello steroide con altri recettori nucleari (Coeling Bennink et al, 2008; Visser et al, 2009).

L'E4 non è infatti in grado di legarsi ad altri recettori nucleari (dei glucocorticoidi-

di, del progesterone, degli androgeni e dei mineralcorticoidi) o ad altri recettori o altri enzimi appartenenti a varie classi di bersagli farmacologici.

### Estetrolo: i vantaggi nella contraccezione

Le caratteristiche di E4 lo rendono un componente estrogenico ideale nella contraccezione ormonale combinata (COC) rappresentando, in combinazione con il progestinico, una nuova e rivoluzionaria generazione di COC, migliorandone potenzialmente il **profilo di sicurezza e tollerabilità** (Grandi et al, 2020). I vantaggi dell'introduzione di E4 rispetto ad altri estrogeni utilizzati attualmente nei COC (EE e E2) coinvolgono (Visser et al, 2009; Visser et al, 2011):

- **la biodisponibilità orale** (70% con E4 vs. 45% con EE e solo 1% con E2);
- **il possibile legame alle altre proteine plasmatiche** (frazione libera di E4: 50% vs. frazione libera di EE: solo 2%; e frazione libera di E2: solo 1-2%);
- **i metaboliti estrogenici** (con E4: nessuno vs. con EE: metaboliti idrossilati e metilati e con E2: soprattutto E1);
- **l'emivita vantaggiosa in vista di una mono-somministrazione giornaliera** (E4: 28-32 ore vs. EE: circa 20 ore e E2: 10-12 ore).

Negli studi di Fase II sono state studiate diverse combinazioni di E4 a differenti dosaggi (5, 10, 15 e 20 mg) in combinazione a drospirenone (DRSP, 3 mg) o levonorgestrel (LNG, 150 µg).

La combinazione ideale su una serie di parametri di efficacia e tollerabilità risulta essere quella con il DRSP. Il DRSP è un progestinico noto da tempo ed è il più simile al progesterone naturale, viene assorbito rapidamente (picco ematico a 1-2 ore) e presenta una lunga emivita (Krattenmacher, 2000).

Il DRSP manifesta attività progestinica, anti-gonadotropa, anti-mineralcorticoide ed anti-androgenica; contemporaneamente non ha attività estrogenica, androgenica, glucocorticoide e anti-glucocorticoide. È quindi la sola molecola progestinica in commercio che coniuga l'attività anti-androgenica e quella anti-mineralcorticoide (Del Savio et al, 2020). Per questo è stato ampiamente studiato e utilizzato con ottimi risultati per la contraccezione ormonale e per la terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa in associazione con EE, E2 e da oggi anche con l'E4.

### Contraccezione con estetrolo e drospirenone: studi clinici

Un vasto programma clinico di sviluppo di Fase II e Fase III ha dimostrato che la combinazione E4 15 mg/DRSP 3 mg risulta essere la combinazione ideale quando somministrata in regime 24+4 (placebo). L'efficacia è stata dimostrata con l'inibizione dell'ovulazione, che è stata praticamente totale nelle donne che hanno ricevuto E4/DRSP (Duijkers et al, 2021; Mawet et al, 2021).

La combinazione E4/DRSP ha dimostrato un ottimo profilo di sanguinamento, come riportato nello studio di Apter (2016), in cui sono state confrontate diverse combinazioni di E4 con DRSP o LNG, in confronto a E2V/DNG: le frequenze di sanguinamento e/o *spotting* non programmato e l'assenza di sanguinamento da sospensione erano più basse nel gruppo trattato con 15 mg E4/DRSP (33.8% e 3.5%, rispettivamente). Nel gruppo di controllo E2V/DNG, queste frequenze erano rispettivamente del 47.8% e del 27.1%. Al ciclo 6, la frequenza delle donne con assenza di emorragia da sospensione è

stata del 3.5 in E4 15 mg/DRSP 3 mg, mentre il sanguinamento intra-ciclico non programmato è stato nel 16.9%. La combinazione è stata ben tollerata e la percentuale più alta di soddisfazione per il trattamento è stata riportata per 15 mg E4/DRSP 3 mg (73.1%). Il numero di donne che dichiarava di voler continuare con il trattamento in studio assegnato è stato il più alto nel gruppo E4 15 mg/DRSP 3 mg (82.1%). Il benessere riferito, a seguito dell'assunzione delle combinazioni E4/DRSP era significativamente migliore rispetto alle altre combinazioni con E4/LNG e paragonabile a E2V/DNG (Apter et al, 2017).

Le **combinazioni** contenenti E4 hanno dimostrato un effetto limitato sulla funzionalità epatica: minore impatto sulle SHBG, sui lipidi e sul metabolismo dei carboidrati e in generale, rispetto le combinazioni con etinilestradiolo (EE) ed E2 (Klipping et al, 2021).

L'insorgenza di eventi avversi è apparsa più bassa nel gruppo E4/DRSP e E2V/DNG, con incidenza molto simile, rispettivamente del 25.3% e 23.1%; l'evento avverso più frequente è stato la **cefalea**, manifestatosi nel 3.8% delle pazienti che avevano ricevuto E4 15 mg/DRSP 3 mg (Apter et al, 2016).

Questi dati sono stati confermati negli studi di Fase III: due grandi studi multicentrici che hanno coinvolto più di 3000 pazienti in Europa e Russia (studio EU/RUS) e in USA e Canada (USA/CAN) hanno confermato l'efficacia contraccettiva (Indice di Pearl) e la buona tollerabilità della composizione contraccettiva, confermando un ottimo controllo del ciclo (Creinin et al, 2019; Creinin et al, 2021).

## Conclusioni

L'associazione di E4 15 mg e DRSP 3 mg mostra una buona efficacia contraccettiva, e un buon controllo del ciclo, a fronte di una interessante composizione farmacologica, con impatto complessivo metabolico definibile lieve (Apter et al, 2016; Duijkers et al, 2021).

I singoli componenti di tale combinazione mostrano di per sé caratteristiche peculiari che vengono a configurare un'interessante sinergia nell'utilizzo combinato.

## Bibliografia

- Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor  $\alpha$  modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med.* 2014; 6 (10): 1328-46
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Coelingh Bennink HJT. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception* 2016; 94: 366-73
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estretrol combined with drospirenone: An oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2017; 22 (4): 260-267
- Coelingh Bennink HJT, Holinka CF and Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potencial clinical applications. *Climateric.* 2008;11 (1): 47-58
- Creinin MD, Mawet M, Ledant S, Jost M, Foidart JM. Clinical trial results: A Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Contraceptive Efficacy and Safety of a Combined Oral Contraceptive Containing 15 mg Estetrol and 3 mg Drospirenone. *EudraCT number 2015-003150-40.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817828>, Last Update Posted: 2019
- Creinin MD, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart MJ, Coelingh bennink HJT. Estetrol-Drospirenone Combination Oral Contraceptive: North American Phase 3 Efficacy and Safety Results. *Contraception* 2021, in press
- Del Savio MC, De Fata R, Facchintetti F, Grandi G. Drospirenone 4 mg-only pill (DOP) in 24+4 regimen: a new option for oral contraception. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020; 13 (7): 685-694
- Diaz Brinton R. et al. Sex Steroids Effects on Brain, Heart and Vessels. *Frontiers in Endocrinology* 2020; 6: 2197-8735. Springer. ISGE Editions

- Duijkers I, Klipping C, Kinet V, Jost M, Bastidas A, Foidart JM. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception* 2021;S0010-7824(21)00058-5
- Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, Mannella P, Palla G, Spina S, et al. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol* 2014; 5: 80
- Grandi G, Del Savio MC, Lopes da Silva-Filho A, Facchinetti F. Estetrol (E4): the new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13 (4): 327-330
- Guivarc'h E, Buscato M, Guihot AL et al. Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor  $\alpha$  in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor  $\alpha$  Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (13): e008950
- Hart-Unger S, Arao Y, Hamilton KJ, Lierz SL, Malarkey DE, Hewitt SC, et al. Hormone signaling and fatty liver in females: analysis of estrogen receptor alpha mutant mice. *Int J Obes* 2017;41(6): 945-54
- Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, Foidart JM. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103 (4): 213-221
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000; 62 (1): 29-38
- Mawet M. et al. Estetrol as estrogen in a combined oral contraceptive, from the first in-human study to the contraceptive efficacy. *European Gynecology and Obstetrics*. 2021; 3 (1): 13-21
- Moriarty K, Kim KH, Bender JR. Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling. *Endocrinology*. 2006;147 (12): 5557-63
- Visser M, Coeling Bennink HJT. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114 (1-2): 85-9
- Visser M, Coeling Bennink HJT. Estetrol, the new natural estrogen for clinical use in women. *Gynecol Obstet* 2011; 14: 427-432