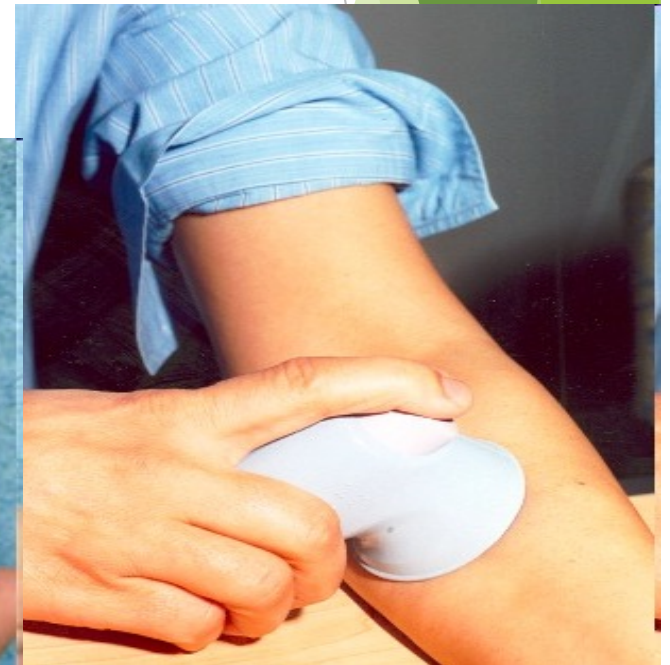
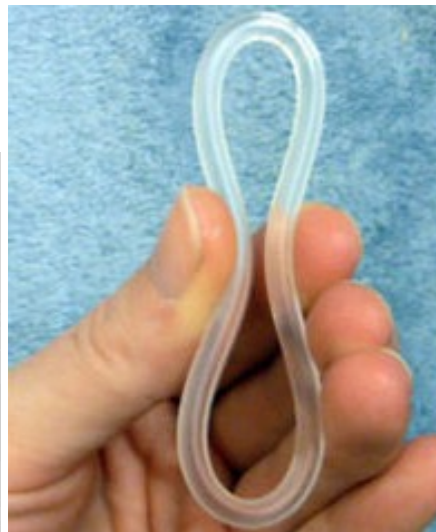


Nya östrogener - Estradiol och Estetrol

Ingrid Sääv

Gynekolog

SLSO/ Urogyn AB



Ökande Antiandrogenicitet



	Östrogen µg/dag	Gestagen µg/dag
Diane	35	2000 CPA
Dienorette	30	2000 DNG
Yasmin	30	3000 DRSP
Desolett	30	150 DSG
Cilest	35	250 NGM
Yasminelle/Yaz	20	3000 DRSP
NuvaRing/Ornibel	15	15 ETG
Mercilon	20	150 DSG
Trionetta	30 - 40 - 30	50 - 75 - 125 LNG
Neovletta	30	150 LNG
Levesia	20	100 LNG

Östrogen

- ▶ Hämmar FSH (Follikelutveckling)
- ▶ Stimulerar endometrietillväxt (blödningskontroll)
- ▶ Induktion av progesteronreceptorer (ökar känsligheten för progesteron/gestagener)
- ▶ Ersättning för endogent östrogen (minskar risken för symptom relaterat till låga östrogenkoncentrationer)

Men!!!!!! Det är gestagenet som står för den huvudsakliga antikonceptionella effekten!!!!

Sänkning av östrogendos över tid

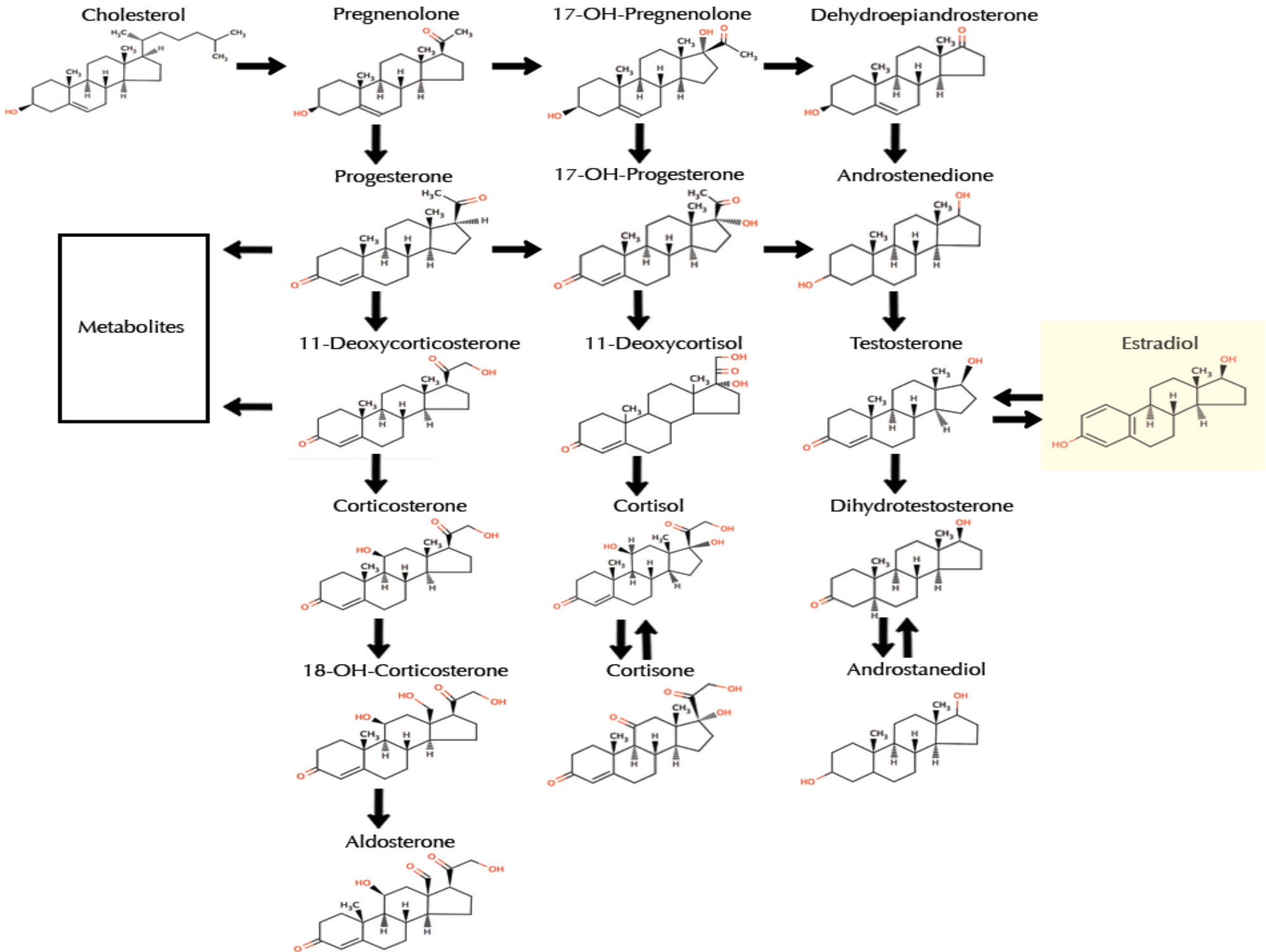


Hur påverkar östrogen koagulationsfaktorerna?

- Dosberoende ökning av ett flertal koagulationsfaktorer
- Dosberoende minskning av ett flertal koagulationshämmare
- Typ och mängd av gestagen spelar roll genom att i olika grad motverka effekten av östrogen på koagulationsfaktorerna

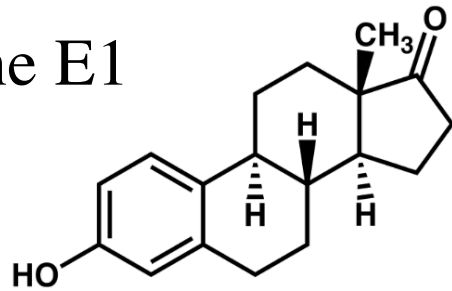
Minska dosen östrogen

- ▶ Minska dosen EE (etinyestradiol)
- ▶ Byta till E2 eller E4
- ▶ OBS: Idag samma kontraindikationer för alla preparat med östrogen (EE, E2, E2V, E4)!!!

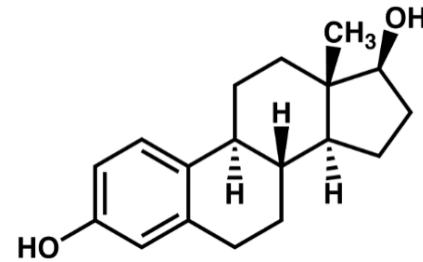


Östrogener

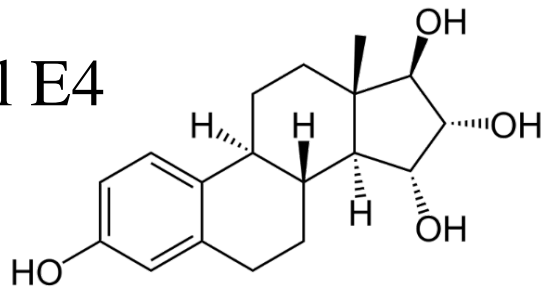
Estrone E1



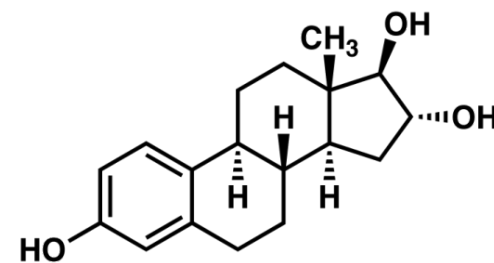
Estradiol E2



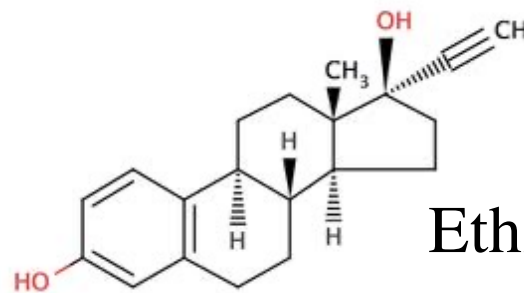
Estetrol E4



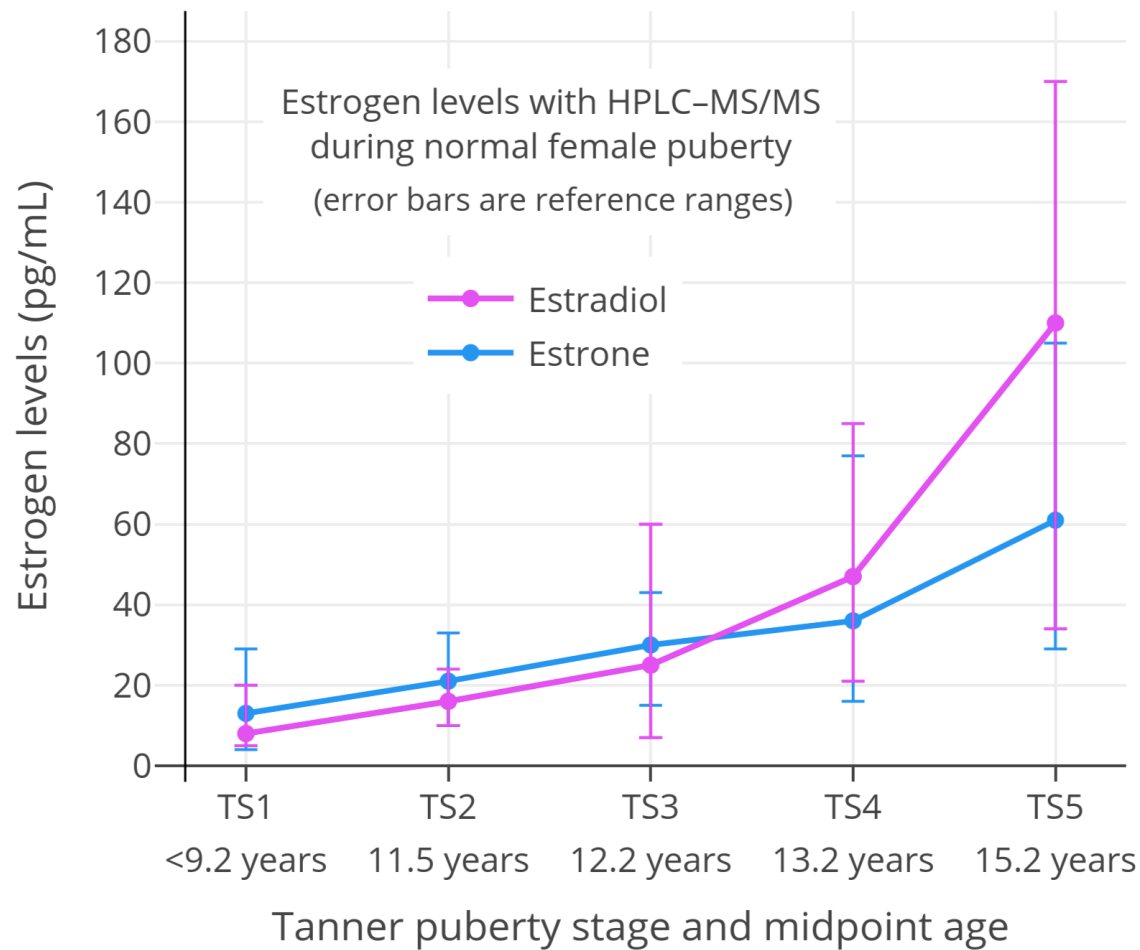
Estriol E3



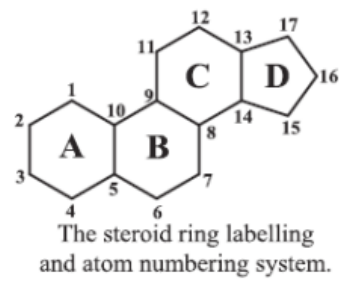
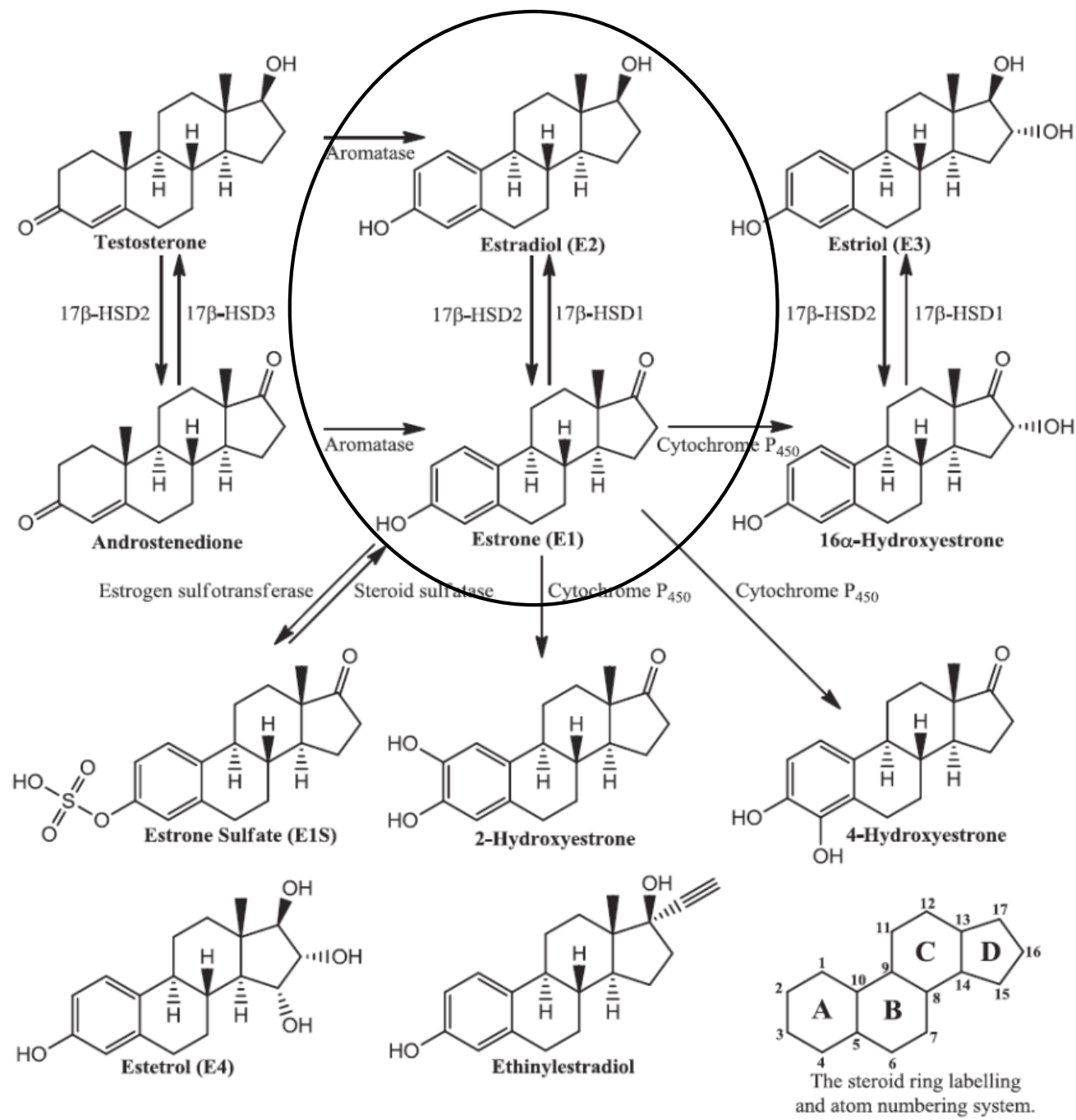
Ethinyl estradiol EE



Estrogens in early womanhood

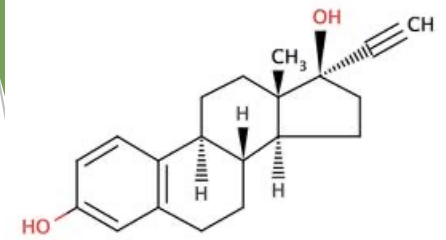


- ▶ LabCorp (2020). [Endocrinology: Expected Values and S.I. Unit Conversion Tables](#) Wikimedia Common
- ▶ https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Estrogen_levels_in_the_Tanner_stages_during_normal_puberty_in_girls.png

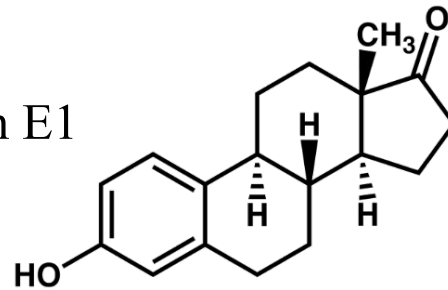


Olika östrogener

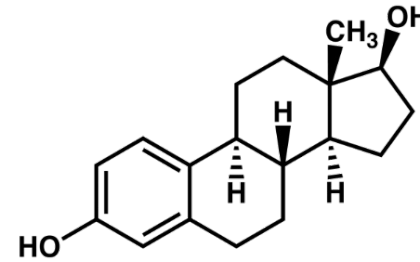
Ethinyl estradiol EE



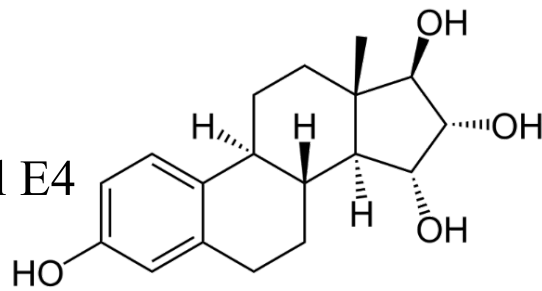
Estron E1



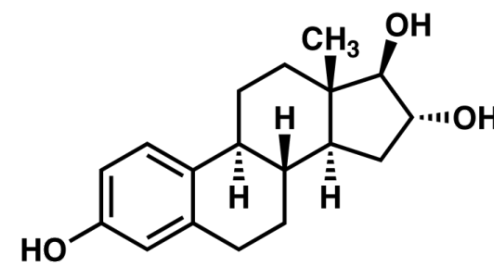
Estradiol E2



Estetrol E4



Estriol E3



Var finns östrogenerna?

- ▶ EE-
 - ▶ Antikonception: P-piller, p-plåster, p-ring
- ▶ Estrone- finns ej i Sverige idag
- ▶ Estradiol E2
 - ▶ HRT: Tablett, gel, spray, plåster
 - ▶ LHT: slidtablett, ring
 - ▶ Antikonception: p-piller
- ▶ Estriol E3
 - ▶ HRT: tablett
 - ▶ LHT: kräm, ring
- ▶ Estetrol E4: Antikonception

E4 under graviditet

- ▶ Från vecka 9
- ▶ Produceras naturligt i fostrets lever.

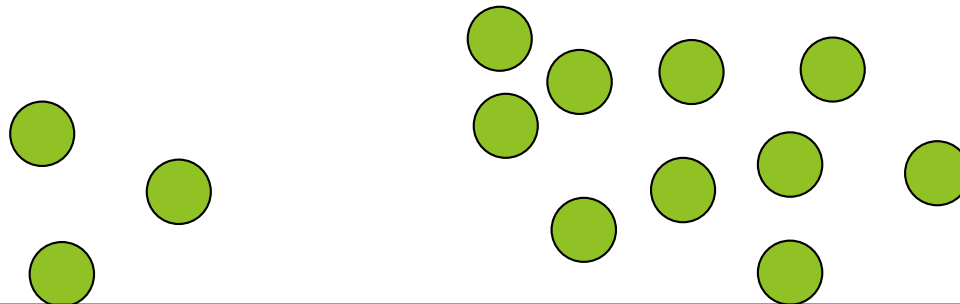
- ▶ Flera studier evaluerade E4 för övervakning av graviditet och graviditetskomplikationer
 - ▶ Fungerade dåligt
 - ▶ För stor individuell variation

Estetrol E4

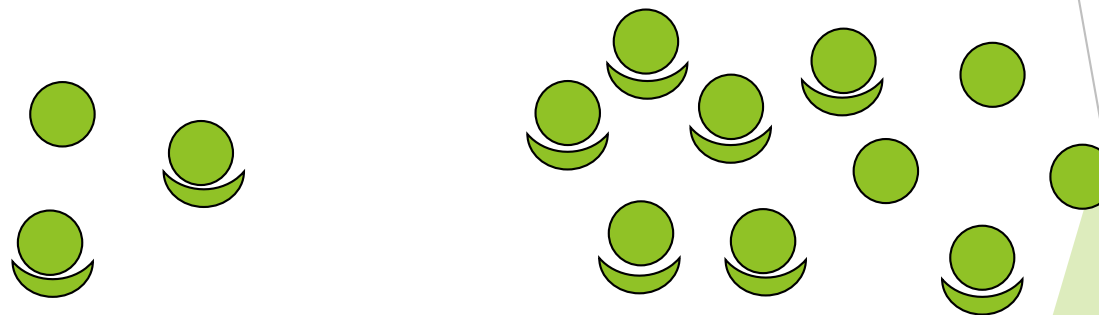
- ▶ E4 binder inte till SHBG
- ▶ Hög oral biotillgänglighet som är dosberoende- skulle lämpa sig väl för oral administration
- ▶ I närvaro av E2 har man funnit en antiproliferativ effekt på bröstcancer celler

Vad påverkar östrogenmolekylens effekt?

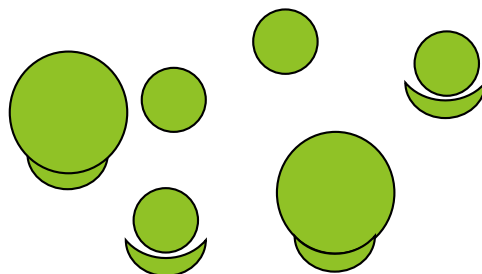
- ▶ Dos, biotillgänglighet och halveringstid



- ▶ Antal receptorer



- ▶ Hur lätt och starkt den binder till receptorn



Namn Efternamn

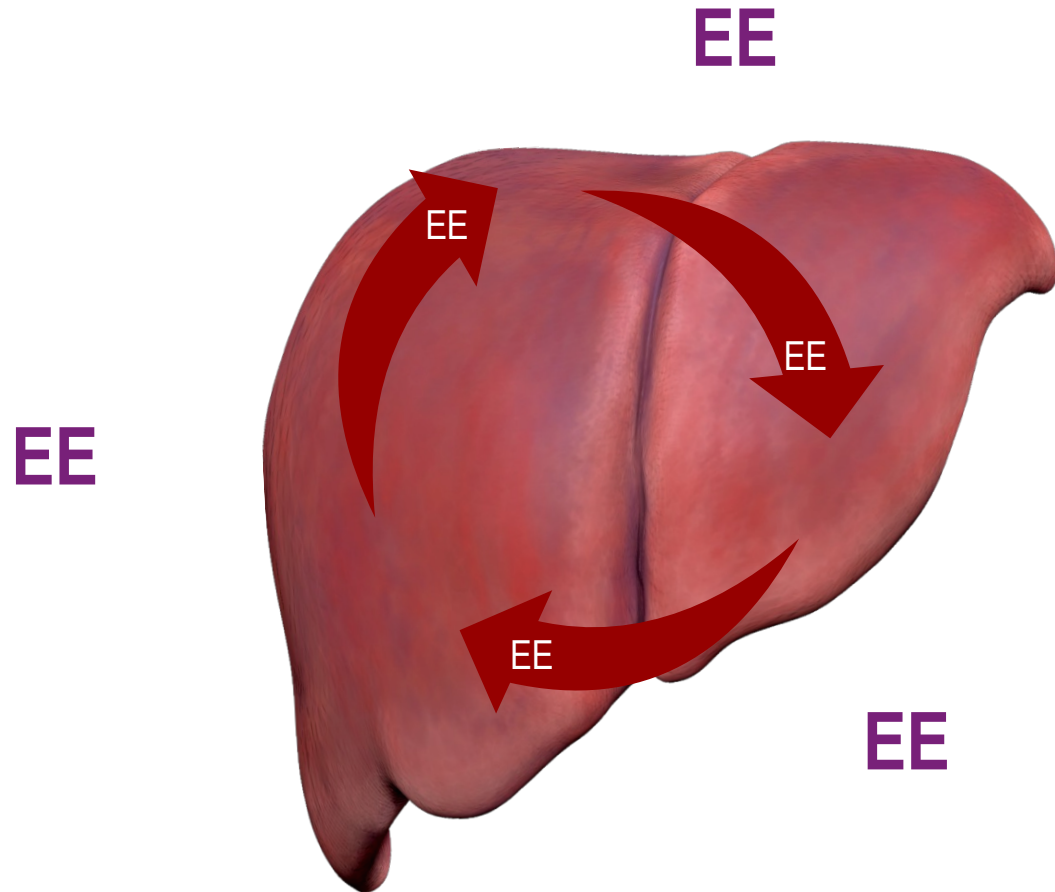
2 april
2023

15

Biologisk transport

- ▶ EE binder till albumin men **INTE** till SHBG. Därför finns det fler fria EE molekyler som kan binda till (40-55%).
- ▶ E2 binder till albumin **OCH** SHBG. Endast 1-3% av E2 är fritt och kan binda till östrogenreceptorerna.
- ▶ E4 binder till albumin men inte till SHBG (som EE).

EE metaboliseras långsamt^{1,2}



- EE har högre oral biotillgänglighet och långvarigare biologisk aktivitet än naturliga östrogener
 - Etinylgrupp vid C17 förhindrar metabolism till östron (E1)
 - Höga serumnivåer, lång halveringstid
 - Låg proteinbindning
 - Hög biotillgänglighet (45-55 %)

EE = etinylestradiol; E1 = östron; SHBG = könshormonbindande globulin.

1. Lobo RA et al. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1499–1507.

2. Guengerich FP. *Life Sci.* 1990;47:1981–1988.

Halveringstider - östrogen

Estrogen	Halflife
Estradiol E2 (Zoely)	1-2 hours
Estradiol micronized E2 (Qlaira)	10-12 hours
Estron	10-20 min
Estriol E3	20-30 min
Estetrol E4 (Drovelis)	12-15- 28 hours
Ethinyl estradiol EE	13-27 hours

Metabolism of estrogens, Estetrol E4:

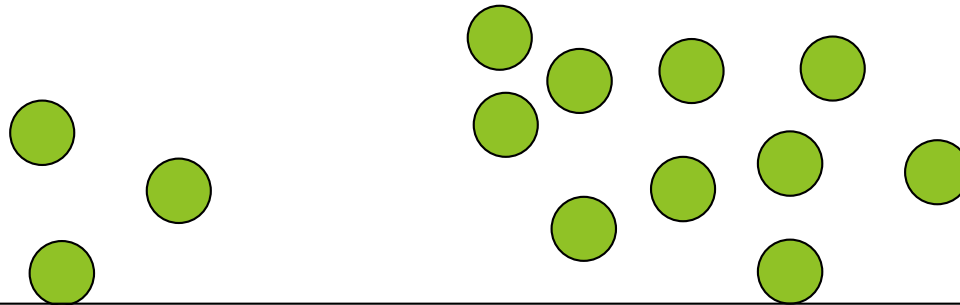
- Metabolism of E4 in human liver cells is slow and no active metabolites have been detected. Excreted in urine as a Ring D monoglucuronide, but otherwise metabolically unaltered.
- A dose-dependent peak was found to occur within 15 to 30 minutes after oral administration, which was followed by a sharp decline of the E4 blood level and a secondary rise and slow elimination of E4 thereafter, suggesting gastro-intestinal recirculation.

Estrogen	Half-life
Estradiol	1-2 hours
Estradiol micronized	10-12 hours
Estron	10-20 min
Estriol	20-30 min
Estetrol	12-15- 28 hours
Ethinyl estradiol	13-27 hours

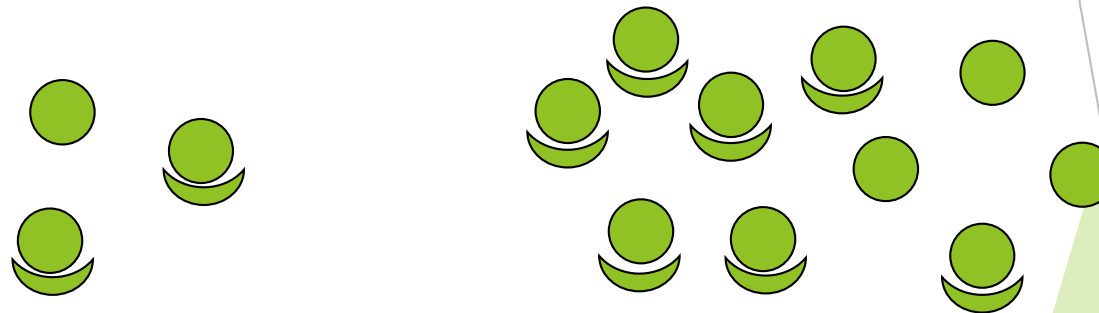
Visser M First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women, Climacteric 2008; (11 (suppl):31-40

Vad påverkar östrogenmolekylens effekt?

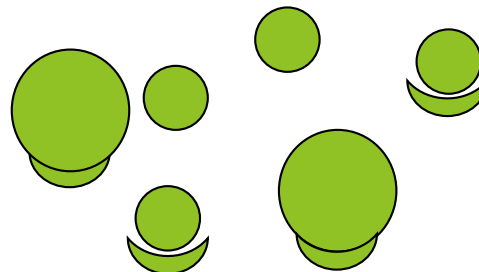
- ▶ *Dose, biotillgänglighet och halveringstid*



- ▶ *Antal receptorer*



- ▶ *Hur lätt och starkt den binder till receptorn*



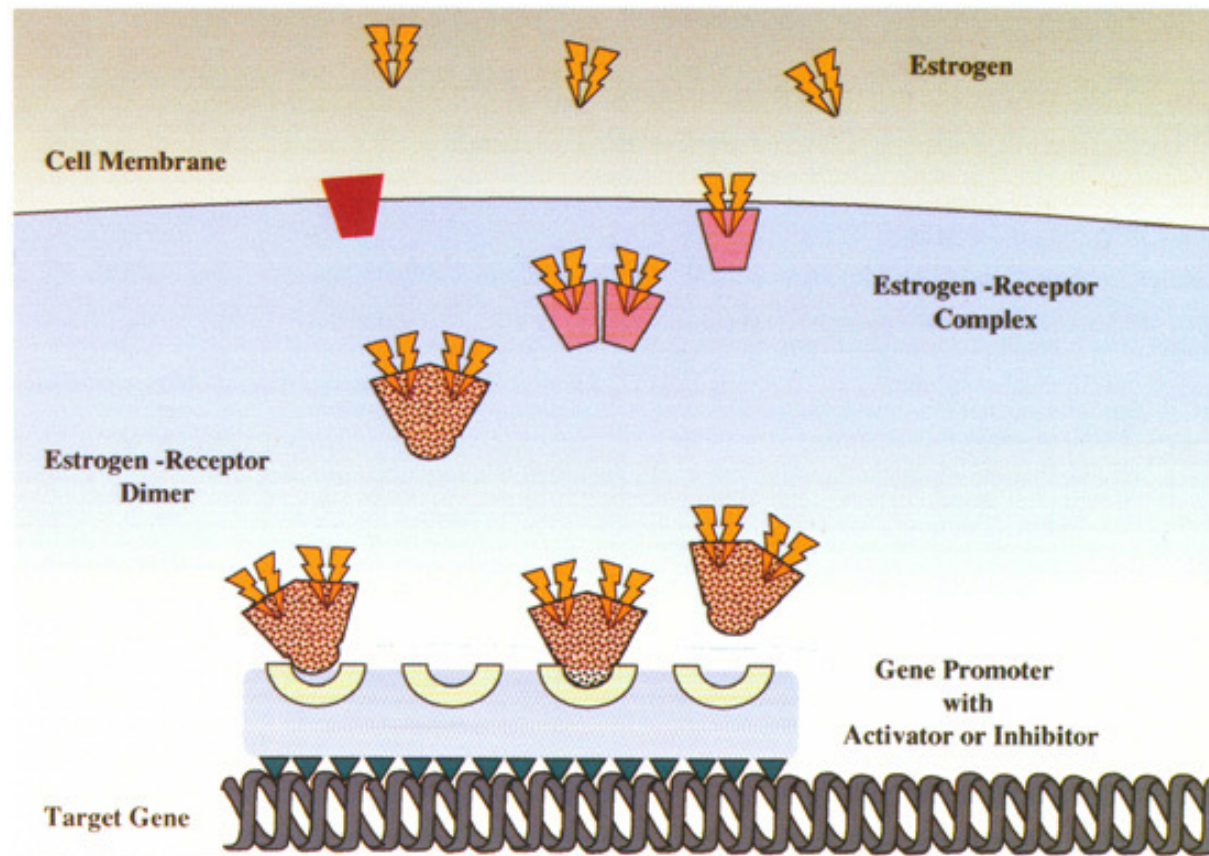
Namn Efternamn

2 april
2023

20

Östrogen-receptorn

- ER α finns på kromosom 6
- ER β finns på kromosom 14
- Man har identifierat mer än 1000 bindningsställen för östrogen i människans genom



Nya kombinerade metoder, E2



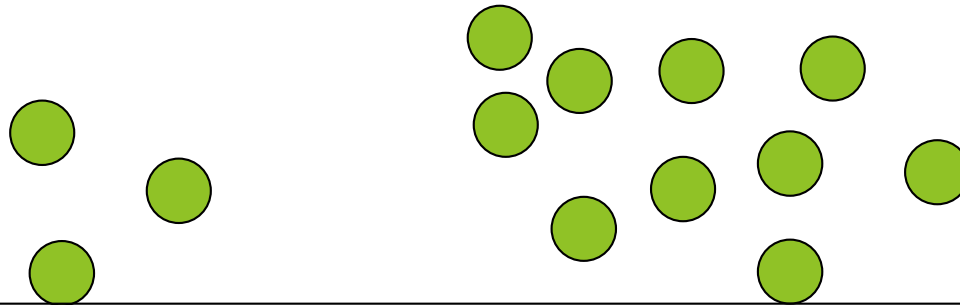
- Piller med estradiol minskar blödningen ytterligare
- P-piller med E2 istället för EE

Biologisk effekt	E2 vs EE
FSH-hämning och ovulationshämning	1,5mg E2~20µg EE
Endometrieproliferation	1,5mg E2~20µg EE
Vaginalslemhinna	1,5mg E2~20µg EE
Levereffekt	1,5mg E2~3-5µg EE

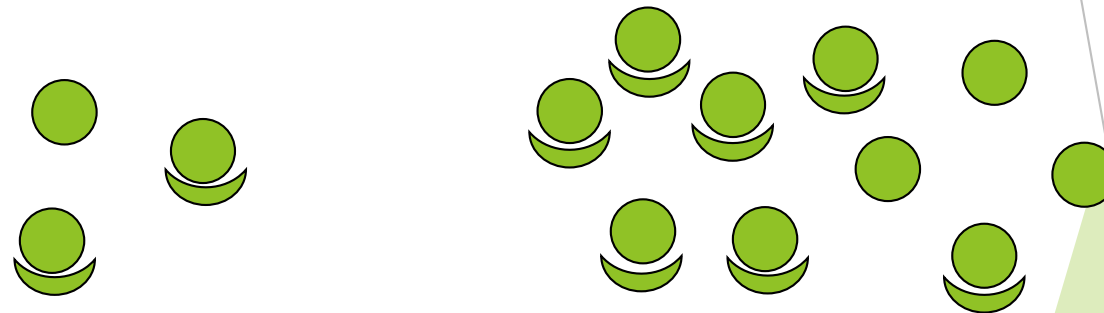
1Mashchak et al. Am J Obstet Gynecol 1982;144:511-8; 2Endrikat et al. Contraception 2008; 78(3): 218-25; 3Data on file(B709); 4Lindberg et al. Thromb Haemost 1989;61:65-9; 5Wiegratz et al. Contraception 2004;70:97-106; 6Helgason. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1982;107:1-29

Vad påverkar östrogenmolekylens effekt?

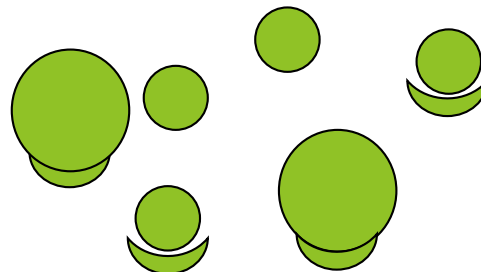
- ▶ *Dos, biotillgänglighet och halveringstid*



- ▶ *Antal receptorer*



- ▶ *Hur lätt och starkt den binder till receptorn*



Receptor affinitet

	Relative affinity compared to estradiol		Absolute affinity	
	ER- alpha	ER-beta	ER-alpha	ER-beta
Estradiol	100	100	0.115	0.15
Estrone	16.39	6.5	0.445	1.75
Estriol	12.65	26	0.45	0.7
Estetrol	4	3	4.9	19
Ethinyl estradiol	120.9	44.4	0.02-0.05	0.29–0.81
	Higer value means higher affinity		higher value means lower affinity	

SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)

- Merparten av könshormoner är bundna till proteiner (ffa albumin och SHBG) och då biologiskt inaktiva
- Endast ca 1% av allt testosteron är "fritt", obundet och därigenom biologiskt aktivt.
- Bruk av östrogen (p-piller/ring/plåster) ökar i olika omfattning mängden SHBG högst avsevärt!
- Stegringen av SHBG kan ses som ett mått på hur "östrogen" ett p-piller är.
- Ökade nivåer av SHBG kan vara av godo vid androgena symptom, ex acne/hirsutism
- Typ och mängd av gestagen spelar roll genom att den balanserande effekten på östrogen varierar

SHBG

- **E4:** 2.0 mg/day ingen effect på SHBG, 10 mg/day hade liknande effect som ses vid 2.0 mg/day E2V.
- Ingen signifikant effect på SHBG:
 - EE 20mcg/LNG and
 - E2 1,5mg/NOMAC (Gaussem 2011)

NOTE: different doses of EE in all studies.

		Cycle 6 ¹	
		Value	CFB (%)
SHBG			
SHBG (nmol/L)	E4/DRSP	87.2 (52.7, 196.0)	55.0 (−22.0, 171.0)*
	EE/LNG	119.8 (65.2, 191.4)	74.0 (−17.0, 261.0)*
	EE/DRSP	264.3 (162.3, 447.4)	251.0 (122.0, 637.0)*,#

30mcg EE/LNG (Neovletta), 20mcg EE/DRSP (Yaz), 15mgE4/DRSP;
CFB= change from baseline (Douxflis 2020)

SHBG

Zoely raises SHBG sig. more than Neovletta

Table 4 Effects of nomegestrol acetate/17 β -oestradiol and levonorgestrel/ethinylestradiol on SHBG

Index	Assessment	Nomegestrol acetate/17 β -oestradiol				Levonorgestrel/ethinylestradiol			
		Mean	SD	Median	IQR	Mean	SD	Median	IQR
SHBG (nmol/l)	Baseline	73.5	34.3	65.5	33.6	77.5	26.2	76.5	40.6
	Cycle 3	101.4	37.1	96.3	55.5	103.7	35.5	93.9	47.6
	Cycle 6	108.2	43.6	107.9	57.8	99.8	31.5	98.3	30.8
	Change from baseline to cycle 6	35.3	41.4	33.8	52.0	20.7	30.4	15.3	42.6
	% change from baseline to cycle 6	61.7	67.0	44.1	78.8	36.4	53.3	22.4	64.1

SD, standard deviation; IQR, interquartile range; SHBG, sex hormone-binding globulin.

SHBG (nmol/l)	Difference in change from baseline to cycle 6 NOMAC/E2 vs. LNG/EE	
	Estimate (95% CI)*	p-value**
	15.6 (3.2, 28.8)	0.019

Ågren et al Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism
The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, December 2011; 16: 444–457

Table 2 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 E₄/DRSP n = 17</i>	<i>10 mg E₄/DRSP n = 19</i>	<i>20 µg EE/DRSP n = 20</i>	<i>5 mg E₄/LNG n = 18</i>	<i>10 mg E₄/LNG n = 17</i>	<i>20 mg E₄/LNG n = 18</i>
SHBG	7.9 (26.2)	<u>44.5 (34.1)</u>	<u>306.3 (117.7)</u>	-69.0 (11.8)	<u>-64.8 (11.9)</u>	<u>-44.2 (18.0)</u>
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)	<u>5.6 (11.5)</u>	<u>15.2 (11.3)</u>	-16.9 (20.7)	<u>-11.9 (14.1)</u>	<u>-19.0 (10.9)</u>
LDL-cholesterol	6.7 (20.7)	<u>6.3 (18.3)</u>	<u>-9.2 (22.1)</u>	-5.9 (16.1)	<u>-13.8 (20.2)</u>	<u>8.9 (17.9)</u>
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)	<u>10.0 (48.5)</u>	<u>61.2 (51.2)</u>	-24.6 (33.7)	<u>-29.7 (26.5)</u>	<u>-27.4 (16.5)</u>
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)

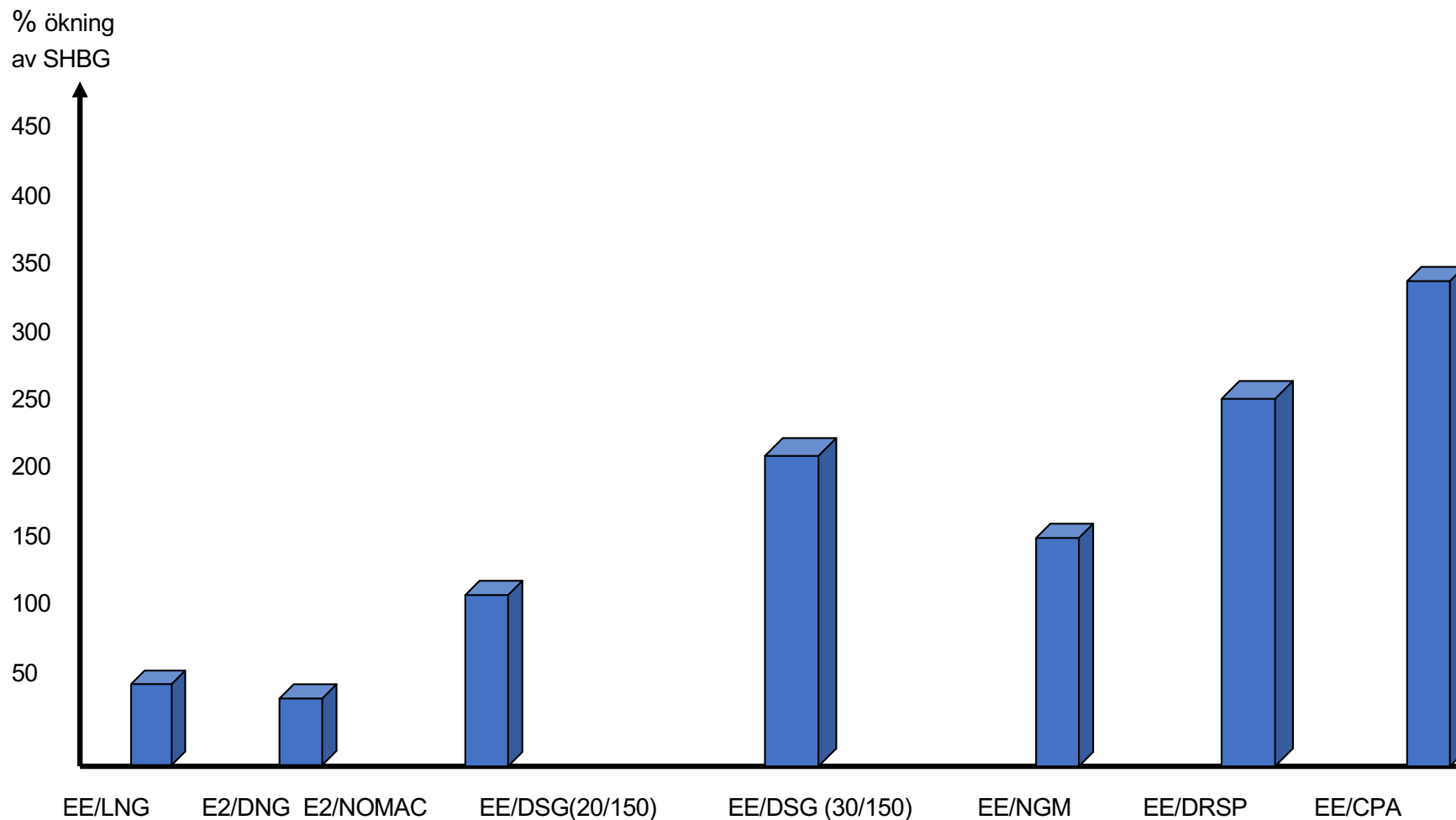
Values are mean (SD) percentage change.

M. Raps et al Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: a randomized controlled trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11: 855–861

Procentuell förändring av SHBG innan/under p-pillerbruk

(Fritt efter Odland et al, Acta Obstet Scand 2002;81:482-90)

Gynecol



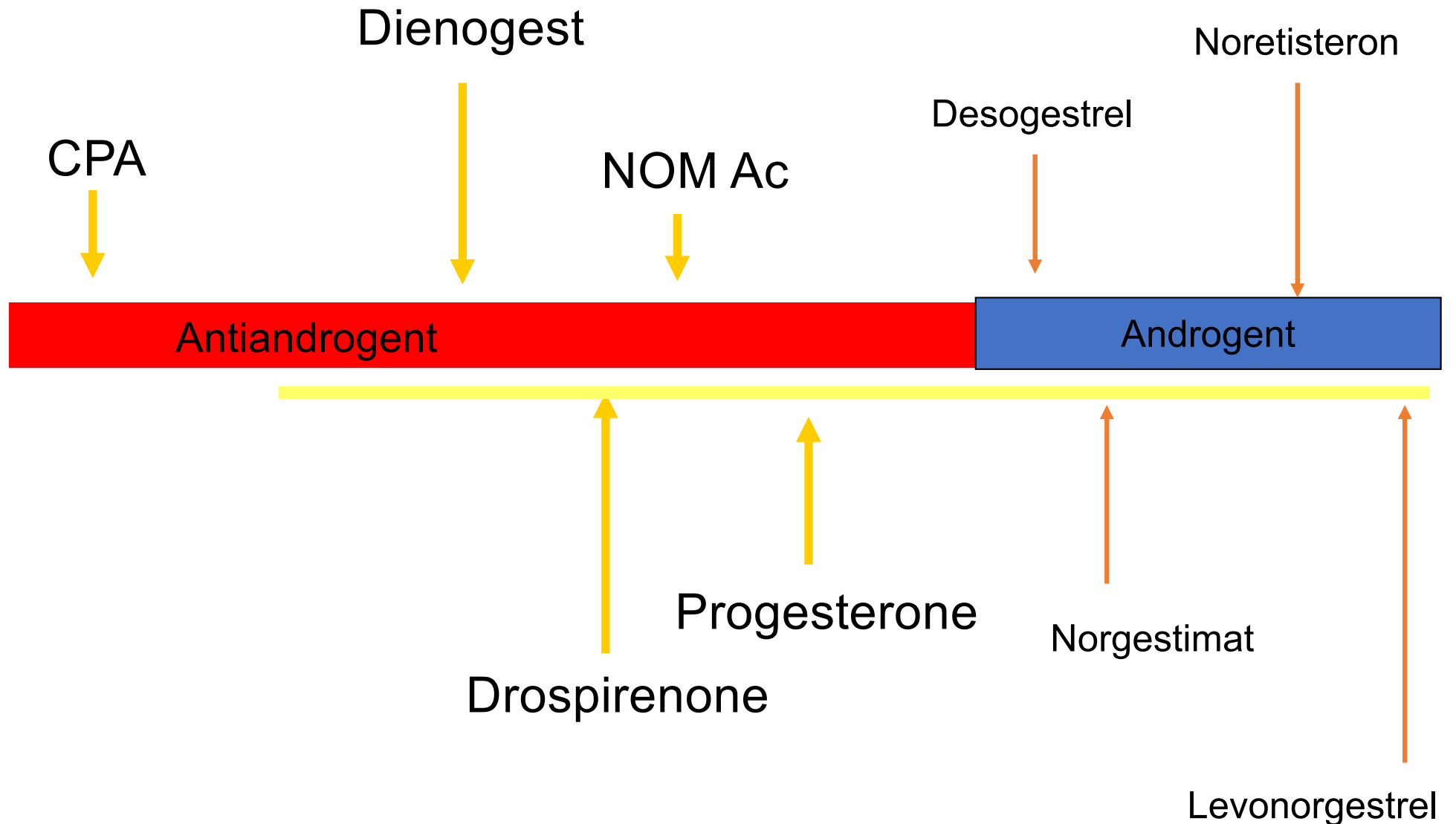
AK-kurs sept 2021

Trombosrisk med ”nya” östrogener

DNG/EV		oCOC		LNG		OHC		No use		Total
<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>
9	7.2 (3.3–13.7)	58	9.1 (6.9–11.8)	10	9.9 (4.8–18.3)	1	2.3 (0.1–13.0)	9	3.5 (1.6–6.7)	77

- Konklusionen är att man kan utesluta en 2ggr riskökning med DNG/E2V från LNG-piller
- Grundrisken är högre än vad vi tidigare trott.

Anti-Androgen/Androgen Potens



”Nya” gestagener

- ▶ Drospirenon (Spironolakton)
- ▶ Qlaira- Dienogest
- ▶ Zoely- NOMAC
- ▶ Population Council- Nestorone (nu godkänt av FDA i en 1-års ring)

”Nya” gestagener tenderar att vara neutrala eller milt antiandrogena

Androgeniciteten står ofta för biverkningarna som pat inte gillar...

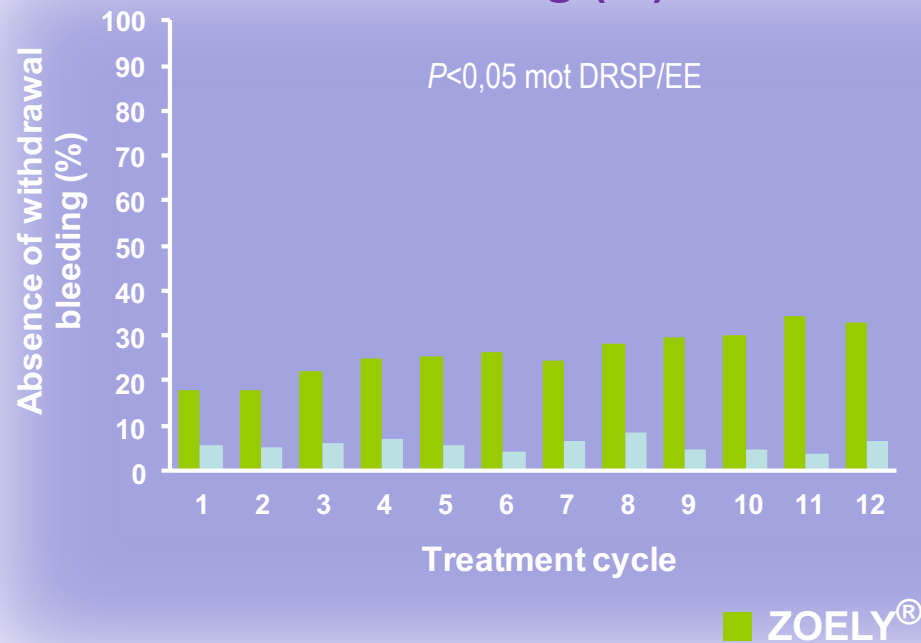
Gestagensers halveringstid

	Nomac	Levonorgestrel	Desogestrel	Dienogest	Drospirenon
Halverings- tid (h)	46,0	14,8	11,2	9,1	27,0

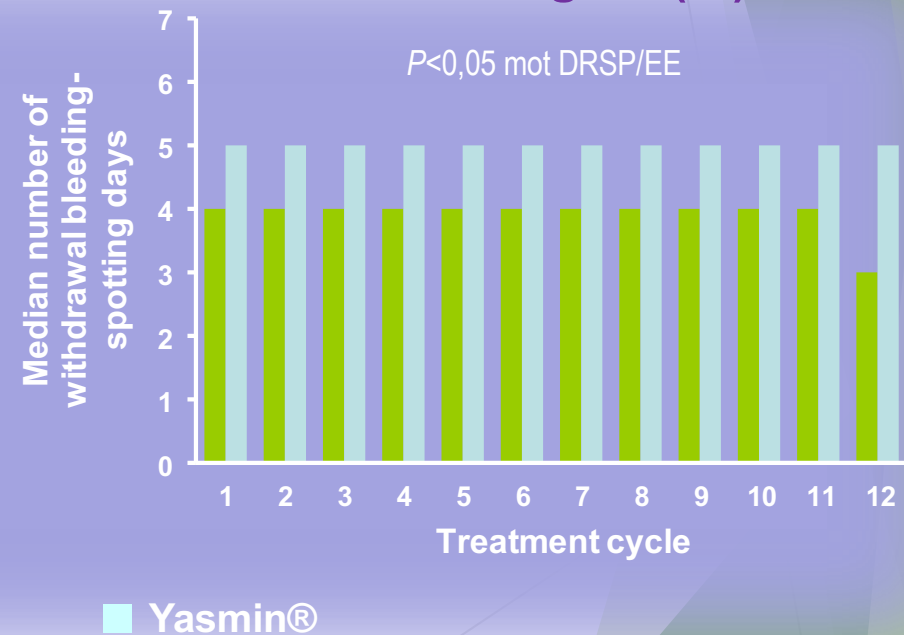
Ger detta någon skillnad i praktiken?

Bortfallsblödning Zoely 24/4 vs Yasmin 21/7

Frånvaro av bortfallsblödning (%)



Bortfallsblödningens varaktighet (%)



DRSP = drospirenon; EE = etinylestradiol.

Mansour, D et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; under tryckning.

Blödningens mängd Qlaira vs placebo

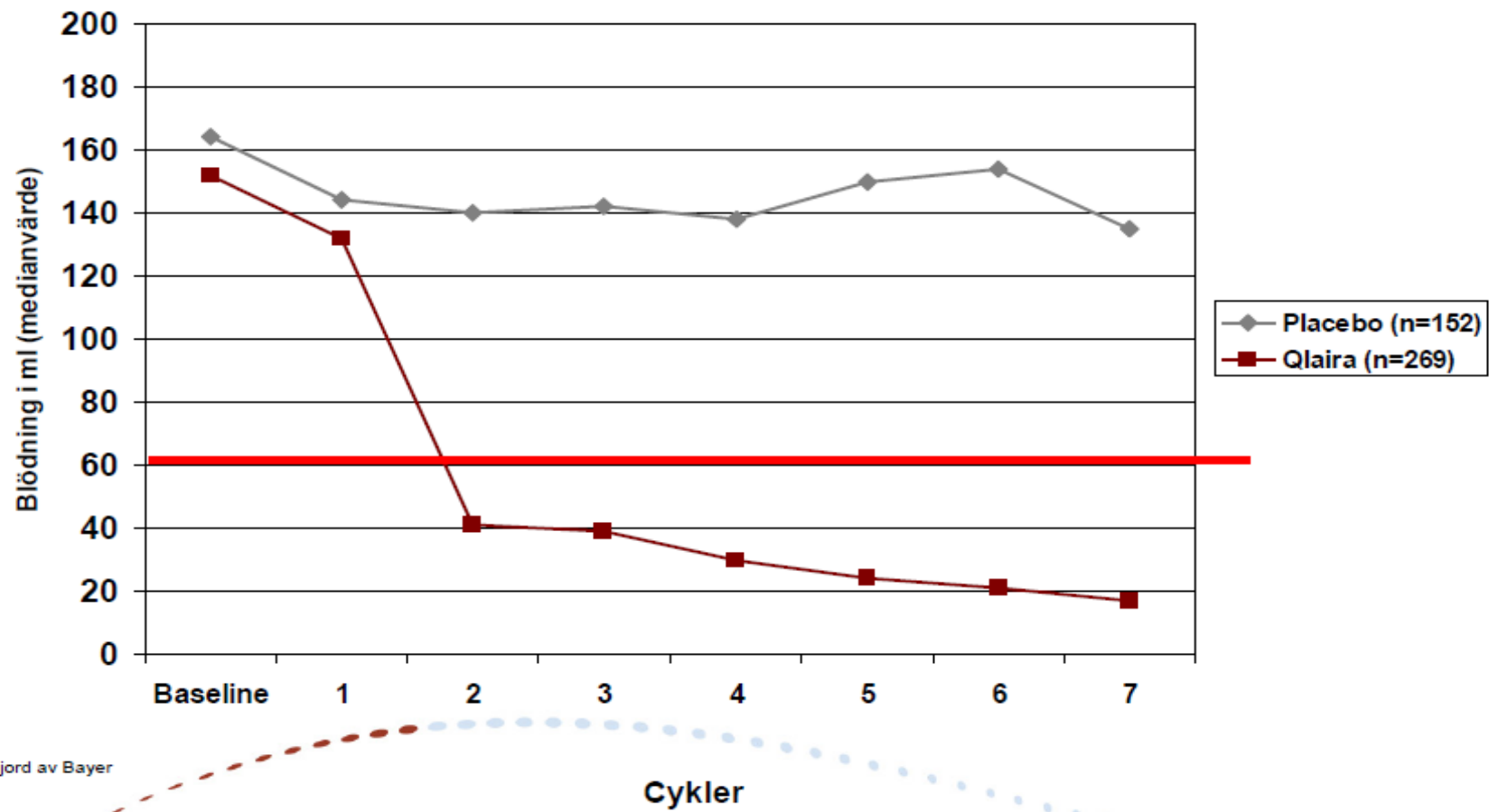


Bild gjord av Bayer

Fraser I, et al. E J Contracept Reprod Health Care 2011;16:258-269

Nya kombinerade metoder, E2

Piller med estradiol (E2) minskar blödningen ytterligare

- ▶ Qlaira registrerat för rikliga blödningar och dysmenorre
- ▶ Zoely ger en stor andel cykler med amenorré och kan användas för kontinuerlig behandling



Vem ska ha vad?

- ▶ Kvinnor med akne eller hirsutism ska ha medicinering som ökar SHBG signifikant, dvs EE
 - ▶ Kombinerat med anti-androgent gestagen.
- ▶ Kvinnor som ej behöver ökad SHBG kan använda alla kombinerade metoder.
- ▶ Vilka skulle specifikt rekommenderas E2 resp E4?
 - ▶ Diskussion som lär fortsätta!

Tack!



Receptor affinitet

- Potency is a result of the complex interplay of both the binding affinity and the ligand efficacy.
- E4 binds to both estrogen receptor (ER)- α as well as ER- β with a low affinity compared with ethinylestradiol and estradiol (E2)
- E4 is capable of binding to both ER-alpha as well as ER-beta, with a four- to fivefold preference for ER-alpha
- The residence time (lifetime of the receptor-ligand complex) does not correlate to the affinity

	Relative affinity compared to estradiol		Absolute affinity	
	ER- alpha	ER-beta	ER-alpha	ER-beta
Estradiol	100	100	0.115	0.15
Estrone	16.39	6.5	0.445	1.75
Estriol	12.65	26	0.45	0.7
Estetrol	4	3	4.9	19
Ethinyl estradiol	120.9	44.4	0.02-0.05	0.29–0.81
	Higer value means higher affinity		higher value means lower affinity	

Olika gestagens ursprung¹

Gestagener deriverade från:

Progesteron

Cyproteronacetat
Medroxiprogesteronacetat
Nomegestrolacetat (NOMAC)

Testosteron

Noretisteron
Dienogest
Levonorgestrel
Desogestrel
Etonogestrel
Gestodene
Norgestimat
Norelgestromin

Spironolakton

Drospirenon (DRSP)