

Solución para pulverización transdérmica de estradiol en dosis medida en la práctica diaria

The estradiol metered-dose transdermal spray in clinical practice

Tomáš Fait

Charles University, Praga, República Checa



Fait describe para SIIC su artículo editado en *Climacteric* 21(6):549-553, 2018. La colección en papel de *Climacteric* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en EMBASE, Index Medicus/ Medline y **SIIC Data Bases**.

 www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php

Praga, República Checa (*especial para SIIC*)

There is a widespread belief that menopause hormone therapy (MHT) represents the most effective modality in the treatment of acute climacteric syndrome. When respecting contraindications, MHT is a highly safe therapy for both acute and subacute climacteric syndromes. If the treatment is started early, the risk/benefit ratio is also positive in prevention of osteoporosis and risk of ischemic cardiac disease. On the other side MHT could be given individually in doses, timing and application way. Lenzetto® 1.53 mg (Gedeon Richter Plt.) is a transdermal spray-on system (TSS) – estradiol metered-dose transdermal spray (EMDTS). The spray contains 1.7% oestradiol, 8.5% octisalate and ethanol. The volume of one dose is 90 microliters and the adaptor delineating the application area is placed against to the skin of the inner side of an arm or a thigh. A container comprises 56 doses. One to three separate doses (jets) are applied daily without overlapping. The application is always started by one puff, and if the clinical response is not adequate, the dose is increased after one month. The agent is absorbed by the upper layer of stratum corneum and from there released into the organism. The mode of administration allows balanced release with a precise dosage.

To assess the severity of symptoms we used the Menopause Rating Scale (MRS), which had been provided by the patient before the start of the therapy and after 12 and 24 weeks. The study enrolled women at the age of 30 - 65 with the symptoms of acute climacteric syndrome. Postmenopausal status in cases of women with left ovaries was verified by FSH level over 20 IU/l.

A recommended daily allowance of EMDTS was one dose on upper arm at beginning of the study. There was possibility to increase doses after one month in case of insufficient response. Women which still had their uterus had to receive a concomitant gestagen – levonorgestrel intrauterine releasing system or 10 mg dydrogesterone daily orally.

Se acepta ampliamente que la terapia hormonal menopáusica (THM) representa la modalidad terapéutica más eficaz para al tratamiento de los síntomas climatéricos. Si se respetan las contraindicaciones, la THM es un tratamiento sumamente seguro, para el alivio de los síntomas climatéricos agudos y subagudos. Cuando el tratamiento se indica de manera precoz, el cociente entre riesgos y beneficios también es positivo, en términos de la prevención de la osteoporosis y el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica. Por otra parte, la THM puede administrarse en dosis individualizadas, en el momento oportuno y por medio de diferentes vías.

Lenzetto® 1.53 mg (Gedeon Richter Plt.) es una solución para pulverización transdérmica de estradiol (SPTDE) en dosis medida. La solución para pulverización tiene 1.7% de estradiol, 8.5% de octil salicilato y etanol. El volumen de una dosis es de 90 µl; el adaptador que define el área de aplicación se coloca contra la piel en la parte interna del brazo o el muslo. El dispositivo incluye 56 dosis; se administran entre 1 y 3 dosis separadas por día, sin superposición. El tratamiento siempre consiste en la aplicación de una dosis; cuando la respuesta clínica no es la esperada, la dosis se incrementa después de un mes de terapia. El producto activo se absorbe por la capa superior del estrato córneo y desde allí se libera en el organismo. El modo de aplicación permite una liberación equilibrada de la dosis precisa.

La gravedad de los síntomas se valoró con la *Menopause Rating Scale* (MRS), completada por las pacientes antes del comienzo del tratamiento y luego de 12 y 24 semanas de terapia. Se reclutaron pacientes de 30 a 65 años con síntomas de síndrome climatérico agudo. En mujeres con ovarios preservados, el estado posmenopáusico se verificó en presencia de niveles séricos de hormona foliculoestimulante (FSH, por su sigla en inglés) superiores a 20 UI/l. La dosis diaria recomendada de estradiol en SPTDE fue de una aplicación en la parte superior del brazo, al inicio del estudio. La dosis pudo aumentarse después del primer mes de terapia, en las pacientes con respuesta insuficiente. Las pacientes con útero intacto debieron utilizar de manera concomitante el sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel, o 10 mg por día de didrogesterona por vía oral.

Para el estudio fueron reclutadas 132 pacientes en 20 centros; 123 (93.2%) de ellas completaron el estudio. La edad promedio de las participantes fue de 53.8 años (37 a 65 años).

Las pacientes que habían utilizado THM o anticonceptivos hormonales en las 6 semanas previas y las pacientes con contraindicaciones para el uso de terapia de

A total of 132 women enrolled for the study in 20 centres. 123 (93.2%) of them completed the study. The average age of the women was 53.8 years (37-65 years). Women who had used menopause hormone therapy or hormonal contraception within the last six weeks and women with contraindicated hormone replacement therapy (personal history of hormone dependent cancers, thromboembolic disease, cardiovascular disease, acute liver disease, untreated hypertension) were not eligible for the study. Another reason for exclusion was drug abuse (included excessive alcohol intake and smoking). The body mass index was 26.38 ± 0.91 . There were no significant changes during study.

Nine women (6.8%) terminated the study early, five of them for null efficacy, one for facial swelling and pain in lower limbs, and three without giving reasons.

For statistical assessment the Friedman nonparametric test (nonparametric analogue of repeated measures ANOVA) and Wilcoxon signed-rank tests with a Bonferroni correction were used. As a measure of internal consistency of our questionnaire, we used Cronbach's alpha, which is a measure used to assess the reliability, or internal consistency, of a set of scale or test items. Cronbach's alpha of 0.70 or higher is considered acceptable in most social science research situations. The statistical significance level was set to 5%. Data were processed using SPSS ver. 23 (SPSS Inc. Chicago, IL) and R software (R Core Team, 2014, version 3.1.2). For assessment of sample size Wilcoxon signed-rank test was used with alpha err prob 0.05, Power 1-beta = 0.8 and parent distribution min ARE. For the effect size $d_z = 0.3$ we calculated $n = 120$.

There was a statistically significant decrease of the MRS score with $p < 0.001$. In all groups, there was a significant reduction between the first and the second visit, the second and the third visit, and the first and third visit, respectively, with $p < 0.001$; the only exception was the effect of treatment on bladder problems between the second and the third visit, which was decreased (means: 0.46, 0.28, 0.22), but the decrease was not statistically significant ($p = 0.035$, $\alpha = 0.017$).

There was an average improvement by 66.2% between the first and third visit; the most significant improvement was observed in the area of "hot flushes and sweating", "sexual problems", and "heart discomfort" (75.4%, 73.2%, and 70.4%, respectively). The lowest improvement was observed for MRS components "bladder problems", "depressive mood", and "anxiety" (51.8%, 58.4%, and 59.4%, respectively).

The most significant improvement was observed in patients with initial moderate climacteric syndrome (70.9%).

The only significant risk presented by MHT administration for common population is thromboembolic disease, but it is not increased when the drug is not applied orally. The advantage of transdermal (patches, spray), percutaneous (gels) and subcutaneous (biodegradable implants) applications lies in providing a stable blood level of the drug compared to oral administration, which shows daily fluctuations. The first-pass effect is missed. Transdermal MHT shows the same efficacy in the treatment of vasomotoric problems and urogenital atrophy as the oral form and a similar beneficial effect on bone density.

reemplazo hormonal (por antecedentes personales de tumores dependientes de hormonas, enfermedad tromboembólica, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática aguda, hipertensión arterial no tratada) no fueron aptas para participar en el estudio. Otro motivo de exclusión fue la utilización de drogas ilícitas, incluido el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo.

El índice de masa corporal fue de 26.38 ± 0.91 ; no se registraron cambios importantes durante el estudio.

Nueve enfermas (6.8%) interrumpieron el protocolo de manera prematura, 5 de ellas por ineficacia, y 1 por edema facial y dolor en las extremidades inferiores; 3 mujeres no refirieron los motivos para hacerlo. Para las valoraciones estadísticas se aplicaron pruebas no paramétricas de Friedman (análogo no paramétrico de la prueba ANOVA para mediciones repetidas) y la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon con corrección de Bonferroni. Como medición de la concordancia interna del cuestionario utilizado en el estudio se empleó la alfa de Cronbach, una medida que permite conocer la confiabilidad o la coherencia interna de un grupo de escalas o dominios. Los valores de la alfa de Cronbach de 0.70 o más altos se consideran aceptables en la mayoría de las situaciones en el área de la investigación. El nivel de significación estadística se estableció en 5%. Los datos se procesaron con el programa SPSS versión 23 (SPSS Inc. Chicago, IL) y el software R (R Core Team, 2014, versión 3.1.2).

Para la evaluación del tamaño de la muestra se utilizó la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, con una probabilidad de error alfa de 0.05, potencia (1-beta) de 0.8, y eficiencia relativa asintótica mínima (ARE, por su sigla en inglés) de distribución parental. Para un tamaño del efecto $d_z = 0.3$ se calculó un número de 120.

Se comprobó una disminución estadísticamente significativa del puntaje de la MRS ($p < 0.001$). En todos los grupos se observó una reducción significativa entre la primera y la segunda visitas, la segunda y la tercera visitas y la primera y la tercera visitas, con $p < 0.001$; la única excepción fue el efecto del tratamiento entre la segunda y la tercera visitas para los síntomas urinarios, con valores en descenso (promedio de 0.46, 0.28 y 0.22, respectivamente), pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.035$, $\alpha = 0.017$).

Se registró una mejora promedio del 66.2% entre la primera y la tercera visitas; las mejoras más importantes ocurrieron en los dominios de "sofocos y sudoración", "trastornos sexuales" y "malestar cardíaco" (75.4%, 73.2%, y 70.4%, respectivamente).

Las mejoras menos importantes en la MRS se observaron en los dominios de "trastornos vesicales", "humor deprimido" y "ansiedad" (51.8%, 58.4% y 59.4%, respectivamente). La mejoría más significativa se observó en las pacientes con síndrome climatérico inicial moderado (70.9%). El único riesgo significativo, asociado con la administración de THM en la población general, es la enfermedad tromboembólica; sin embargo, el riesgo de esta entidad no aumenta cuando el tratamiento no se indica por vía oral. La ventaja de los sistemas de administración por vía transdérmica (parches, pulverización), percutánea (gel) y subcutánea (implantes biodegradables) tiene que ver con los niveles estables de la sustancia en sangre, en comparación con la administración por vía oral, asociada con fluctuaciones diarias. Además, se elimina el efecto de primer paso hepático.

This study confirms that application of a EMDTS offers an novel treatment option for climacteric symptoms. The study has shown that investigators have not adequately used the flexibility of dosing of this spray. The excellent tolerability is also a very important factor for clinical practice.

La aplicación transdérmica de THM se asocia con la misma eficacia que la terapia oral para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital, con beneficios similares sobre la densidad ósea.

Este estudio confirma que la aplicación de SPTDE representa una nueva opción de tratamiento para los síntomas climatéricos. Este trabajo también indica que los investigadores no han usado adecuadamente la flexibilidad en la dosificación de esta forma de pulverizador. La tolerabilidad excelente es un factor de máxima importancia en la práctica diaria.

Conexiones temáticas

